

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 849 026**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01)
A61M 11/00	(2006.01)
A61M 15/08	(2006.01)
B05B 11/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2018 PCT/US2018/040098**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2019 WO19006173**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2018 E 18823894 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2020 EP 3468532**

54 Título: **Dispositivo dispensador y composición farmacéutica para el tratamiento de la rinitis**

30 Prioridad:

28.06.2017 US 201715636120
30.08.2017 US 201715691500
27.09.2017 US 201715716661
14.12.2017 US 201715842063
23.02.2018 US 201815903597
16.04.2018 IN 201821014426

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.08.2021

73 Titular/es:

GLENMARK SPECIALTY S.A. (100.0%)
Avenue Léopold-Robert 37
2300 La Chaux-de-Fonds, CH

72 Inventor/es:

DHUPPAD, ULHAS R.;
KATKURWAR, ASHOK;
GUPTA, YASHWANT;
ANKAM, RAJESH;
DHATRAK, CHANDRAKANT;
KHAIRATKAR-JOSHI, NEELIMA;
KULKARNI, ABHAY;
WALE, DINESH PRADEEP;
BHOSALE, VIKRAM MANSINGH;
AGARWAL, PIYUSH;
KEOHANE, PATRICK;
TANTRY, SUDEESH K. y
OH, CHAD

74 Agente/Representante:

VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester

ES 2 849 026 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo dispensador y composición farmacéutica para el tratamiento de la rinitis

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente India No. 201821014426, presentada el 16 de abril de 2018 y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 15/903,597, presentada el 23 de febrero de 2018, 15/842,063, presentada el 14 de diciembre de 2017, 15/716,661, presentada el 27 septiembre de 2017, 15/691,500, presentada el 30 de agosto de 2017, y 15/636,120, presentada el 28 de junio de 2017.

10 Campo de la invención

La presente invención está dirigida a un dispositivo dispensador y una composición farmacéutica para administración nasal a un humano para el tratamiento de la rinitis; y más particularmente a un dispositivo dispensador con composición farmacéutica que comprende mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o una sal de la misma y olopatadina o una sal de la misma (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina).

Antecedentes de la invención

20 La rinitis es un término médico para la irritación e inflamación de la membrana mucosa dentro de la nariz. La rinitis puede causar síntomas adicionales, tal como estornudos, picazón nasal, tos, dolor de cabeza, fatiga, malestar y deterioro cognitivo. Existe la necesidad de un dispositivo dispensador fiable, eficiente y fácil de usar con una composición farmacéutica que tenga una eficacia superior en el tratamiento de la rinitis. El documento US2016/0287612 describe las composiciones farmacéuticas de mometasona en combinación con olopatadina.

25 Breve resumen de la invención

La presente invención está dirigida a un dispositivo dispensador para la administración nasal de una composición farmacéutica que contiene mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o una sal de la misma y olopatadina o una sal de la misma (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina). El dispositivo dispensador y la composición farmacéutica son particularmente adecuados para el tratamiento de la rinitis alérgica en un sujeto humano. La combinación de dispositivo dispensador y composición farmacéutica logra una dosificación constante de los componentes de mometasona y olopatadina. En una modalidad, las composiciones comprenden furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina.

35 En una modalidad, un dispositivo dispensador y una composición farmacéutica para administración nasal a un sujeto humano incluyen (a) un recipiente para la composición farmacéutica; (b) un cabezal dispensador para dispensar la composición farmacéutica desde el recipiente, el cabezal dispensador que incluye al menos una bomba o mecanismo de válvula, un canal dispensador y un orificio dispensador; (c) un tubo de inmersión que se extiende a lo largo del eje longitudinal del recipiente, el tubo de inmersión que tiene un extremo proximal que comunica con el cabezal dispensador y un extremo distal abierto que se extiende hacia el interior del recipiente; y (d) una composición farmacéutica en el recipiente y en comunicación con el extremo distal del tubo de inmersión, donde la composición farmacéutica comprende mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma y olopatadina o una sal de la misma. En una modalidad, la composición farmacéutica es una suspensión acuosa que contiene un hidrocoloide, donde la mometasona está presente en forma de partículas y la olopatadina está en forma disuelta. En una modalidad preferida, la composición farmacéutica comprende una cantidad adecuada de hidrocoloide de manera que la composición farmacéutica tenga una viscosidad de 10 cps a aproximadamente 200 cps o preferentemente de aproximadamente 20 cps a aproximadamente 150 cps. La composición farmacéutica puede comprender aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 0,075 % p/p de mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o una sal de la misma en forma de partículas, y aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 0,8 % p/p de olopatadina o una sal de la misma (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina) en forma disuelta. También se puede incluir una tapa para cubrir una punta del cabezal dispensador.

En un aspecto, el recipiente tiene un fondo interno de forma cónica, donde el fondo interno forma un ángulo hacia abajo desde un lado del recipiente hacia un centro. El centro está ubicado a lo largo de un eje longitudinal del recipiente. El fondo interno puede incluir un pocillo más profundo angularmente ubicado de manera central alrededor del eje longitudinal, donde el centro es un punto bajo del fondo interno del recipiente. En este aspecto, el extremo distal del tubo de inmersión puede extenderse hacia el interior del pocillo o puede ubicarse en la parte superior del pocillo.

60 En otro aspecto, el pocillo del fondo interno del recipiente puede incluir además una ranura en el mismo. La ranura profundiza aún más un fondo interno del pocillo y se extiende a través del eje longitudinal del recipiente. En consecuencia, el fondo interno del pocillo, en el centro, es el punto bajo del fondo interno del recipiente. En este aspecto, el extremo distal abierto del tubo de inmersión puede extenderse dentro de la ranura o puede ubicarse en la parte superior de la ranura. También en este aspecto, una dimensión de la ranura, que profundiza más el fondo interno del pocillo, no afecta a un fondo externo del pocillo, ya que una dimensión de profundización de la ranura está dentro del grosor de pared del fondo del pocillo.

- 5 En otro aspecto más, al menos el pocillo del fondo interno del recipiente incluye además una ranura en el mismo. Esta ranura profundiza aún más un fondo interno del pocillo en una dimensión mayor que el grosor de la pared del fondo del pocillo, requiriendo así la modificación de un fondo externo de al menos el pocillo. En este aspecto, un reborde de soporte, con la ranura en el mismo, se extiende desde al menos un fondo externo del pocillo. El reborde de soporte también se extiende a lo largo del eje longitudinal del recipiente. En este aspecto, el extremo distal abierto del tubo de inmersión puede extenderse dentro de la ranura o puede ubicarse en la parte superior de la ranura.
- 10 En otro aspecto, el cabezal dispensador está definido exteriormente por al menos una pared de extremo o punta y una pared lateral. La pared del extremo tiene el orificio dispensador incluido en la misma. En este aspecto, la tapa se puede unir de manera liberable al cabezal dispensador para cubrir al menos el orificio dispensador. La tapa incluye un manguito de sellado que puede extenderse desde una superficie interior de la tapa y comunicarse de manera estanca a fugas o hermética con un perímetro de la pared lateral del cabezal dispensador.
- 15 En otro aspecto más, el diámetro interior de un extremo distal del manguito de sellado es menor que un diámetro exterior de la pared lateral del cabezal dispensador, en un punto de comunicación del manguito de sellado con la pared lateral. Esta relación ayuda a crear la manera hermética en el que la tapa y el cabezal dispensador se acoplan en la posición cerrada. En este acoplamiento, el extremo distal del manguito de sellado se deforma radialmente.
- 20 En este u otro aspecto, el manguito de sellado puede tener un grosor de pared que disminuye a medida que el manguito de sellado se extiende desde el interior de la tapa. La tapa podría incluir, además, en su interior, una o más lengüetas sobresalientes que encajan a presión contra la pared lateral del cabezal dispensador para sujetar la tapa de manera segura sobre el cabezal dispensador en la posición cerrada.
- 25 Los elementos enumerados anteriormente y a continuación de los diversos componentes del dispositivo dispensador pueden combinarse selectivamente en diversas permutaciones, cada una de las cuales se contempla en la presente descripción. Además, las características enumeradas a continuación de la composición farmacéutica se pueden elegir selectivamente para su uso con el dispositivo dispensador.
- 30 En un aspecto, la composición farmacéutica incluye aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 0,075 % p/p de mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o una sal de la misma en forma de partículas y aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 0,8 % p/p de olopatadina o su sal (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina) en forma disuelta. En este aspecto, la composición podría incluir además un sistema hidrocoloide, por ejemplo, en una cantidad suficiente para inhibir la separación de fases durante al menos 24 horas
- 35 cuando se almacena a 25 ± 2 °C y 60 % \pm 5 % de humedad relativa. En una modalidad, la composición, cuando se almacena hasta 12 meses a 25 ± 2 °C y 60 % \pm 5 % de humedad relativa en el dispositivo dispensador, contiene una o más de las siguientes propiedades:
- 40 (i) la composición no contiene más del 1 % de impurezas totales (después del almacenamiento);
- (ii) la composición no contiene más del 1 % de DMC (después del almacenamiento);
- (iii) la composición no contiene más del 1 % de DMCF (después del almacenamiento);
- 45 (iv) la composición no contiene más del 1 % de α -hidroxi olopatadina (después del almacenamiento);
- (v) la composición no contiene más del 1 % de isómero E de olopatadina (después del almacenamiento);
- 50 (vi) la composición no contiene más del 1 % de Compuesto B Relacionado con Olopatadina (después del almacenamiento); y/o
- (vii) la composición no contiene más del 0,42 % de otras impurezas de olopatadina (después del almacenamiento).
- 55 En otro aspecto, la composición farmacéutica incluye aproximadamente 0,025 % p/p a aproximadamente 0,05 % p/p de mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o una sal de la misma en forma de partículas; y aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 0,8 % p/p de olopatadina o su sal (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina). En otro aspecto más, la composición farmacéutica incluye aproximadamente 0,025 % p/p a aproximadamente 0,05 % p/p de mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o
- 60 una sal de la misma en forma de partículas; y aproximadamente 0,6 % p/p a aproximadamente 0,7 % p/p de olopatadina o su sal. La composición farmacéutica puede incluir además un hidrocoloide como se describió anteriormente.
- 65 En otro aspecto más, el dispositivo dispensador dispensa aproximadamente 100 μ l de la composición farmacéutica por accionamiento, en donde una única descarga dispensa aproximadamente 665 mcg de clorhidrato de olopatadina

y aproximadamente 25 mcg o aproximadamente 50 mcg de furoato de mometasona (preferentemente 25 mcg de furoato de mometasona).

De manera más general, el dispositivo dispensador puede incluir un recipiente, una tapa y un cabezal dispensador que puede incluir una bomba, un tubo de inmersión, una válvula, un accionador, un canal dispensador y un orificio dispensador. La bomba está diseñada para dispensar la composición farmacéutica a través del tubo de inmersión en la válvula, a través del accionador equipado con el orificio dispensador. La composición farmacéutica se libera en la forma de un pulverizado uniforme. Las válvulas pueden ser válvulas de pulverización continua y/o válvulas dosificadoras. Las válvulas pueden funcionar en conjunto con el accionador, lo que permite una fácil apertura y cierre de la válvula y proporciona una característica de pulverización deseada. Los accionadores incluyen, pero no se limitan a, accionadores de pulverización, accionadores de espuma, accionadores de corriente sólida y accionadores especiales. El dispositivo dispensador suministra una pulverización nasal en una dosis uniforme de, por ejemplo, mometasona (por ejemplo, como furoato de mometasona) y olopatadina (por ejemplo, como clorhidrato de olopatadina), donde la dosis se dispensa cada vez que un usuario acciona el dispositivo dispensador.

El dispositivo dispensador puede requerir cebado durante aproximadamente 2-6 accionamientos para dispensar la composición de manera uniforme. El tamaño de la gota de la pulverización nasal se puede controlar mediante el tamaño del orificio dispensador del recipiente. El tamaño del orificio dispensador también influye en las características del patrón de pulverización.

En un aspecto, la composición farmacéutica, cuando se suministra como una pulverización nasal mediante el dispositivo dispensador, tiene un patrón de pulverización que tiene un eje más largo de aproximadamente 15-75 mm, un eje más corto de aproximadamente 10-65 mm y una elipticidad de aproximadamente 1-2.

Breve descripción de las figuras

La presente invención se entenderá mejor con referencia a la siguiente descripción tomada en combinación con los dibujos. Con fines ilustrativos, se muestran en los dibujos ciertas modalidades de la presente invención. En los dibujos, los mismos números indican los mismos elementos en todas partes. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no se limita a las disposiciones, dimensiones e instrumentos precisos que se muestran:

La Figura 1 ilustra una modalidad de un recipiente del dispositivo dispensador y la composición farmacéutica, el recipiente que tiene un fondo plano;

La Figura 2 ilustra una sección transversal de otra modalidad de un recipiente del dispositivo dispensador y la composición farmacéutica de la presente invención, el recipiente que tiene un fondo con forma cónica;

La Figura 3 ilustra una sección transversal de otra modalidad más de un recipiente del dispositivo dispensador y la composición farmacéutica de la presente invención, el recipiente que tiene un fondo de forma cónica con un pocillo profundizado de manera angular;

Las Figuras 4A y 4B ilustran una sección transversal y una vista en perspectiva desde el fondo, respectivamente, de una modalidad adicional de un recipiente del dispositivo dispensador y la composición farmacéutica de la presente invención, el recipiente que tiene un fondo en forma cónica con un pocillo profundizado de manera angular que comprende una ranura que se extiende por debajo del fondo del pocillo, en la Figura 4A, y un reborde de soporte mostrado externamente debajo del pocillo en la Figura 4B;

Las Figuras 5A y 5B ilustran una sección transversal y una vista parcial despiezada, respectivamente, de una modalidad de una tapa protectora del dispositivo dispensador y la composición farmacéutica de la presente invención, la tapa mostrada en una posición cerrada en un cabezal dispensador; y

La Figura 6 ilustra una modalidad de un dispositivo dispensador del dispositivo dispensador y la composición farmacéutica de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a un dispositivo dispensador y una composición farmacéutica para administración nasal a un humano para el tratamiento de la rinitis; y más particularmente a un dispositivo dispensador con composición farmacéutica que comprende mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma y olopatadina o su sal.

En una modalidad, un dispositivo dispensador y una composición farmacéutica para administración nasal a un humano incluyen (a) un recipiente para la composición farmacéutica; (b) un cabezal dispensador para dispensar la composición farmacéutica desde el recipiente, el cabezal dispensador que incluye al menos una bomba o mecanismo de válvula, un canal dispensador y un orificio dispensador; (c) un tubo de inmersión que se extiende a lo largo del eje longitudinal del recipiente, el tubo de inmersión que tiene un extremo proximal que comunica con el cabezal dispensador y un extremo distal abierto que se extiende hacia el recipiente; y (d) una composición farmacéutica en el recipiente y en comunicación con el extremo distal del tubo de inmersión, donde la composición farmacéutica comprende mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o una sal de la misma y olopatadina o una sal de la misma (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina). En una modalidad, la composición farmacéutica es una suspensión acuosa que contiene un hidrocoloide, donde la mometasona, un éster

de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o una sal de la misma está presente en forma de partículas y la olopatadina o una sal de la misma (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina) está en forma disuelta. En una modalidad preferida, la composición farmacéutica comprende una cantidad adecuada de hidrocoloide de manera que la composición farmacéutica tenga una viscosidad de 10 cps a aproximadamente 200 cps o preferentemente de aproximadamente 20 cps a aproximadamente 150 cps. La composición farmacéutica puede comprender aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 0,075 % p/p de mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o una sal de la misma en forma de partículas, y aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 0,8 % p/p de olopatadina o su sal (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina) en forma disuelta. También se puede incluir una tapa para cubrir una punta del cabezal dispensador.

En un aspecto, el recipiente puede tener un fondo interno de forma cónica, donde el fondo interno forma un ángulo hacia abajo desde un lado del recipiente hacia un centro. El centro está ubicado a lo largo de un eje longitudinal del recipiente. El fondo interno puede incluir un pocillo más profundo angularmente ubicado de manera central alrededor del eje longitudinal, donde el centro es un punto bajo del fondo interno del recipiente. En este aspecto, el extremo distal del tubo de inmersión puede extenderse hacia el interior del pocillo o puede ubicarse en la parte superior del pocillo.

En otro aspecto, el cabezal dispensador está definido exteriormente por al menos una pared de extremo o punta y una pared lateral. La pared del extremo tiene el orificio dispensador incluido en la misma. En este aspecto, la tapa se puede unir de manera liberable al cabezal dispensador para cubrir al menos el orificio dispensador. La tapa incluye un manguito de sellado, que se extiende desde una superficie interior de la tapa, que se comunica de estanca a las fugas o hermética con un perímetro de la pared lateral del cabezal dispensador.

En un aspecto adicional, la composición farmacéutica incluye aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 0,075 % p/p de mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o una sal de la misma en forma de partículas y aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 0,8 % p/p de olopatadina o su sal (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina) en forma disuelta. En este aspecto, la composición podría incluir además un sistema hidrocoloide, por ejemplo, en una cantidad suficiente para inhibir la separación de fases durante al menos 24 horas cuando se almacena a 25 ± 2 °C y 60 % \pm 5 % de humedad relativa. En una modalidad, la composición cuando se almacena hasta 12 meses a 25 ± 2 °C y 60 % \pm 5 % de humedad relativa en el dispositivo dispensador contiene una o más de las siguientes propiedades:

- (i) la composición no contiene más del 1 % de impurezas totales (después del almacenamiento);
- (ii) la composición no contiene más del 1 % de DMC (después del almacenamiento);
- (iii) la composición no contiene más del 1 % de DMCF (después del almacenamiento);
- (iv) la composición no contiene más del 1 % de α -hidroxi olopatadina (después del almacenamiento);
- (v) la composición no contiene más del 1 % de isómero E de olopatadina (después del almacenamiento);
- (vi) la composición no contiene más del 1 % de Compuesto B Relacionado con Olopatadina (después del almacenamiento); y/o
- (vii) la composición no contiene más del 0,42 % de otras impurezas de olopatadina (después del almacenamiento).

En otro aspecto más, la composición farmacéutica incluye aproximadamente 0,025 % p/p a aproximadamente 0,05 % p/p de mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o una sal de la misma en forma de partículas; y aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 0,8 % p/p de olopatadina o su sal (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina). En este aspecto, la composición farmacéutica podría incluir además un hidrocoloide.

Generalmente, el dispositivo dispensador puede incluir un recipiente, una tapa y un cabezal dispensador que puede incluir una bomba, un tubo de inmersión, una válvula, un accionador, un canal dispensador y un orificio dispensador. La bomba está diseñada para dispensar la composición farmacéutica a través del tubo de inmersión en la válvula, a través del accionador equipado con el orificio dispensador. La composición farmacéutica se libera en la forma de un pulverizado uniforme. Las válvulas pueden ser válvulas de pulverización continua y/o válvulas dosificadoras. Las válvulas pueden funcionar en conjunto con el accionador, lo que permite una fácil apertura y cierre de la válvula y proporciona una característica de pulverización deseada. Los accionadores incluyen, entre otros, accionadores de pulverización, accionadores de espuma, accionadores de corriente sólida y accionadores especiales. El dispositivo dispensador administra una pulverización nasal en una dosis uniforme de mometasona (por ejemplo, furoato de mometasona) y olopatadina (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina), donde la dosis se dispensa cada vez que un usuario acciona el dispositivo dispensador.

En un aspecto, el dispositivo dispensador dispensa aproximadamente 100 µl de la composición farmacéutica por accionamiento, donde un único accionamiento dispensa aproximadamente 665 mcg de clorhidrato de olopatadina y aproximadamente 25 mcg o aproximadamente 50 mcg de furoato de mometasona, preferentemente aproximadamente 25 mcg de furoato de mometasona.

En otro aspecto, el dispositivo dispensador puede requerir cebado durante aproximadamente 2-6 accionamientos para dispensar de manera consistente la composición. El tamaño de la gota de la pulverización nasal se puede controlar mediante el tamaño del orificio dispensador del recipiente. El tamaño del orificio dispensador también influye en las características del patrón de pulverización.

Definiciones

El término "cantidad efectiva" cuando se usa en relación con un ingrediente activo denota una cantidad del ingrediente activo que, cuando se administra a un sujeto para tratar la rinitis, produce un beneficio terapéutico pretendido en un sujeto. El término "ingrediente activo" (usado indistintamente con "activo" o "sustancia activa" o "fármaco") como se usa en la presente descripción incluye furoato de mometasona o su sal y olopatadina o su sal. La cantidad efectiva de furoato de mometasona o su sal puede variar entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 10 mg o preferentemente entre aproximadamente 0,02 mg y aproximadamente 5 mg. La cantidad efectiva de olopatadina o su sal puede variar entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 20 mg, o preferentemente entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 15 mg. Para la administración diaria por vía nasal, la cantidad efectiva de furoato de mometasona o su sal puede variar de aproximadamente 10 mcg a aproximadamente 500 mcg, o preferentemente de aproximadamente 20 mcg a aproximadamente 400 mcg, y la de olopatadina o su sal puede variar de aproximadamente 50 mcg a aproximadamente 7000 mcg, o preferentemente de aproximadamente 100 mcg a aproximadamente 5400 mcg.

Por "sal" o "sal farmacéuticamente aceptable", se entiende aquellas sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas acordes con una relación beneficio/riesgo razonable y eficaces para el uso previsto. Las sales de adición de ácido representativas incluyen sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, bisulfato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, mesilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, ascorbato, glucoheptonato, lactobionato y lauril sulfato. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sales de sodio, calcio, potasio y magnesio.

El término "tratar" o "tratamiento", como se usa en la presente descripción, incluye la profilaxis, mitigación, prevención, mejora o supresión de un trastorno modulado por mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma o olopatadina o su sal, o por una combinación de los dos en un mamífero.

Por "excipientes farmacéuticamente aceptables" se entiende cualquiera de los componentes de una composición farmacéutica distintos de los ingredientes activos y que están aprobados por las autoridades reguladoras o generalmente se consideran seguros para uso humano o animal.

Como se usa en la presente descripción, el término "tamaño promedio de partícula" (o como sinónimo, "tamaño de partícula medio") se refiere a la distribución de partículas, en donde aproximadamente el 50 por ciento en volumen de todas las partículas medidas tienen un tamaño menor que el valor de tamaño promedio de partícula definido y aproximadamente el 50 por ciento en volumen de todas las partículas medidas tienen un tamaño de partícula mayor que el valor de tamaño promedio de partícula definido. Esto se puede identificar por el término "D50" o "d(0,5)". El tamaño promedio de partícula se puede medir mediante el uso de diversas técnicas como microscopía, difracción láser, espectroscopía de correlación de fotones (PCS) y el principio de Coulter.

El "hidrocoloide" se refiere a un sistema coloide en donde las partículas coloidales hidrofílicas (por ejemplo, polímeros hidrofílicos) están dispersas en agua. El sistema hidrocoloide puede existir en estado de gel o en estado de sol (líquido). En las composiciones en suspensión, los hidrocoloides funcionan como agentes espesantes, estabilizantes y de suspensión. Los ejemplos no limitantes de hidrocoloide incluyen goma xantana, goma arábiga, goma guar, goma de algarrobo, alginato, almidón, agar-agar, carragenina, gelatina, Avicel RC591® (mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica) y derivados de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica). Preferentemente, el hidrocoloide incluye goma xantana o carboximetilcelulosa sódica.

Como se usa en la presente descripción, el término "a-hidroxi olopatadina" de olopatadina se refiere a "ácido (Z)-2-{11-[3-(Dimetilamino)propilideno]-6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-2-il}-2-hidroxiacético".

Como se usa en la presente descripción, el término "Isómero E de Olopatadina" se refiere a "ácido 11-[(E)-3-(Dimetilamino)propilideno]-6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-2-acético".

Como se usa en la presente descripción, el término "Compuesto B Relacionado con Olopatadina" se refiere a "óxido de (Z)-3-{2-(Carboximetil)dibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-ilideno}-N, N-dimetilpropan-1-amina".

Como se usa en la presente descripción, el término "8-DM" de mometasona se refiere a "(9β,11β-epoxi-17α, 21-dihidroxi-16α-metil pregna-1,4-diene-3,20-diona)".

Como se usa en la presente descripción, el término "DMC" de mometasona se refiere a "(21-cloro-9β, 11β-epoxi,17α,-hidroxil-16α-metil pregna-1,4-diene-3,20-diona)".

Como se usa en la presente descripción, el término "DMCF" de mometasona se refiere a "(21-cloro-9β,11β-epoxi-16a-metil-3,20-dioxo pregna-1,4-dien-17ilfuran-2-carboxilato)".

El "inicio de la acción" es el punto en el que los pacientes podrían esperar razonablemente ver una disminución significativa en sus síntomas de rinitis alérgica (tal como una disminución significativa en la puntuación total de síntomas nasales reflexivos (rTNSS), puntuación total de síntomas nasales instantánea (iTNSS) o puntuación total de síntomas oculares reflexivo (rTOSS)). Estadísticamente, es el primer momento después del inicio del tratamiento cuando el fármaco muestra un cambio mayor que el tratamiento con placebo desde la línea basal en el criterio de valoración principal de eficacia. Esta diferencia estadísticamente significativa entre el fármaco y el placebo se mantiene durante algún período (por ejemplo, durante 4 horas) a partir de este momento. *Consulte* "Guidance for Industry, Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products", Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU., Administración de Alimentos y Medicamentos, Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER), abril de 2000.

El término "inicio de acción más rápido" se refiere, en una modalidad, a una reducción más rápida estadísticamente significativa en uno o más parámetros asociados con el tratamiento de la rinitis alérgica en un sujeto, tal como una reducción más rápida estadísticamente significativa en la puntuación total de síntomas nasales reflexivos (rTNSS), puntuación total de síntomas nasales instantánea (iTNSS) o puntuación total de síntomas oculares reflexivos (rTOSS) del sujeto.

El término "publicidad" se refiere a notificar, informar y/o avisar a uno o más individuos de información (por ejemplo, la eficacia o el tiempo para el inicio de la acción de un producto farmacéutico para tratar o reducir una indicación), tal como por los medios de comunicación, incluidos, pero sin limitarse a, anuncios en periódicos, revistas e Internet, anuncios de televisión y carteles publicitarios. El término "publicidad", como se usa en la presente descripción, también incluye la inclusión de una declaración de que el producto farmacéutico puede tratar o reducir la indicación en el etiquetado del producto farmacéutico.

El término "mercadotecnia" se refiere al acto o proceso de vender un producto, que incluye, pero sin limitarse a, cualquier oferta de venta o venta de un producto, así como publicidad.

Dispositivo Dispensador

El dispositivo dispensador para administración nasal a un humano incluye (a) un recipiente para la composición farmacéutica; (b) un cabezal dispensador para dispensar la composición farmacéutica desde el recipiente, el cabezal dispensador que incluye al menos una bomba o mecanismo de válvula, un canal dispensador y un orificio dispensador; y (c) un tubo de inmersión que se extiende a lo largo del eje longitudinal del recipiente, el tubo de inmersión que tiene un extremo proximal que comunica con el cabezal dispensador y un extremo distal abierto que se extiende hacia el interior del recipiente. Se puede incluir o no una tapa.

El recipiente del dispositivo dispensador puede ser redondo u ovalado; preferentemente, el recipiente es redondo. El recipiente puede tener además un fondo plano o un fondo de forma generalmente cónica. El fondo de forma cónica forma un ángulo hacia abajo desde un lado del recipiente al centro del fondo, siendo el centro un punto bajo del fondo del recipiente. El centro del fondo se encuentra preferentemente a lo largo de un eje longitudinal del recipiente.

Un tubo de inmersión se encuentra dentro del recipiente. En la modalidad de fondo plano del recipiente, el extremo distal (abierto) del tubo de inmersión se ubica cerca del fondo plano. En la modalidad de forma cónica del recipiente, el extremo distal del tubo de inmersión se ubica en la porción de forma cónica (hacia abajo en el punto bajo) del recipiente. Ubicar el extremo distal del tubo de inmersión lo más cerca posible del punto bajo del fondo del recipiente ayuda a evitar el residuo de volumen muerto en el recipiente durante múltiples accionamientos (especialmente cuando el recipiente se acerca al agotamiento).

El fondo de forma generalmente cónica puede tener además un reborde de soporte o un pocillo anguloso más profundo ubicado alrededor del eje longitudinal, entre el lado y el centro del recipiente, dando como resultado que el centro proporcione un punto aún más bajo a un fondo interno del recipiente. En consecuencia, el pocillo acomoda el extremo distal del tubo de inmersión para reducir más efectivamente cualquier residuo de volumen muerto.

El fondo plano, el fondo de forma cónica y el fondo de forma cónica con un pocillo más profundo pueden acomodarse y descansar cada uno sobre una peana que tiene un fondo plano y cerrado. La peana puede encajar a presión contra el fondo del recipiente, donde se equipa un extremo superior abierto de la peana para acomodar el fondo respectivo del recipiente.

La Figura 1 ilustra una modalidad de recipiente del dispositivo dispensador. El recipiente 110 tiene un fondo plano 120. El fondo plano 120 del recipiente 110 descansa sobre una peana 140 que tiene una superficie inferior exterior plana para asegurar el recipiente para un fácil almacenamiento.

5 La Figura 2 ilustra otra modalidad de recipiente del dispositivo dispensador. El recipiente 210 tiene un fondo 220 de forma cónica que tiene un punto bajo interno 230. El punto bajo 230 puede acomodar el volumen residual de la composición farmacéutica 260. El fondo 220 de forma cónica se muestra descansando sobre una peana 240 que tiene una superficie de fondo plana para asegurar el recipiente en su lugar.

10 Un tubo de inmersión 250 está ubicado dentro del recipiente 210 y tiene un extremo distal (abierto) ubicado en el punto bajo 230 del recipiente 210. Esta configuración específica del fondo 220 de forma cónica, que tiene el extremo distal del tubo de inmersión 250 lo más cerca posible del punto bajo 230 del fondo 220 de forma cónica, permite volúmenes residuales bajos de la composición farmacéutica 260, tras múltiples accionamientos del dispositivo dispensador, para proporcionar un volumen de dosis, especialmente cuando el contenido del recipiente 210 se acerca al agotamiento.

15 La Figura 3 ilustra otra modalidad de recipiente del dispositivo dispensador. El recipiente 310 tiene un fondo 320 de forma generalmente cónica que tiene un pocillo 325 profundizado de manera angular situado alrededor de un eje longitudinal L del recipiente 310. El pocillo 325, que se profundiza entre un lado del recipiente 310 y el centro del recipiente 310, da como resultado que el centro proporcione un punto bajo 330 a un fondo interno del recipiente 310. De nuevo, el punto bajo 330 puede acomodar el volumen residual de la composición farmacéutica 360. Esta modalidad se muestra de nuevo descansando sobre una peana 340 que tiene una superficie de fondo plana para asegurar el recipiente en su lugar.

20 En otra modalidad de recipiente del dispositivo dispensador, como se muestra en la Figura 3, un fondo del pocillo 325 tiene una ranura 365 ubicada internamente en el mismo. La ranura 365 profundiza aún más un fondo interno del pocillo 325. En esta modalidad, una dimensión de la ranura 365 no afecta al fondo externo del pocillo 325 (o recipiente 310). Como se muestra en la Figura 3, un fondo externo del recipiente 310 toma la forma y el contorno del pocillo 325. La altura (o dimensión de profundización) de la ranura 365 está dentro del grosor de pared de un fondo del pocillo 325 (y el recipiente 310). Dentro del pocillo 325, la ranura 365 se extiende lateralmente a través del eje longitudinal L del recipiente 310.

25 Un tubo de inmersión 350 está ubicado dentro del recipiente 310. En la modalidad del recipiente 310 que tiene el pocillo 325 solamente (es decir, sin una ranura 365 dentro del pocillo 325), el extremo distal (abierto) del tubo de inmersión 350 está ubicado en el punto bajo 330 del pocillo 325. En la modalidad del recipiente 310 que tiene el pocillo 325 con la ranura interna 365 en el mismo, el extremo distal (abierto) del tubo de inmersión 350 se extiende hacia la ranura 365, o se extiende hasta el fondo interno del pocillo 325 (justo en la parte superior de la ranura 365, como se muestra en la Figura 3). Un fondo de la ranura 365, situado en el eje longitudinal L del recipiente 310, se convierte en un punto bajo 330 para la composición 360 en el recipiente 310. El tubo de inmersión 350, que se extiende dentro de la ranura 365, o que se extiende hasta el fondo interno del pocillo 325 (justo en la parte superior de la ranura 365), permite que los bajos volúmenes residuales de la composición farmacéutica 360, tras múltiples accionamientos del dispositivo dispensador, proporcionen un volumen de dosis adecuado, especialmente cuando un contenido del recipiente 310 se acerca al agotamiento.

30 La Figura 4A ilustra una sección transversal de otra modalidad de recipiente del dispositivo dispensador. La Figura 4B ilustra una vista en perspectiva inferior externa de una modalidad de recipiente del dispositivo dispensador, la modalidad de recipiente externo mostrada en la Figura 4B se puede usar con una o más de las modalidades de recipiente interno descritas anteriormente y a continuación (por ejemplo, la modalidad de recipiente externo de la Figura 4B se puede usar con las modalidades de recipiente interno de la Figura 3 o la Figura 4A).

35 En la sección transversal de la Figura 4A, el recipiente 410 tiene un fondo 420 de forma cónica que tiene un pocillo 425 profundizado angularmente situado alrededor de un eje longitudinal L del recipiente 410. El pocillo 425, que se profundiza entre un lado del recipiente 410 y el centro del recipiente 410, da como resultado que el centro proporcione un punto bajo 430 a un fondo interno del recipiente 410. En esta modalidad, una ranura 465 se extiende por debajo del fondo del pocillo 425 (mostrado con líneas de puntos en la Figura 4A), profundizando el punto bajo 430 del fondo interno del recipiente 410 debajo del fondo del pocillo 425.

40 En este aspecto, donde la ranura 465 se extiende por debajo del fondo del pocillo 425, requiere una extensión de un fondo externo del recipiente 410. En consecuencia, un reborde de soporte 470 está ubicado externamente alrededor de un fondo del pocillo 425, como se muestra en la Figura 4B, profundizando aún más el fondo externo del pocillo 425. En esta modalidad, la ranura 465 se extiende lateralmente, a través del eje longitudinal L del recipiente 410, en una dimensión mayor que el diámetro del pocillo 425 profundizado. Como se muestra mejor en la Figura 4B, un fondo externo del recipiente 410 toma la forma y el contorno del reborde de soporte 470 redondeado alrededor del pocillo (semicircular) 425.

65

- Como se muestra en la Figura 4A, un tubo de inmersión 450 está ubicado dentro del recipiente 410, y tiene un extremo distal (abierto) que se extiende hacia la ranura 465, o se extiende hasta el fondo del pocillo 425 (justo en la parte superior de la ranura 465, como se muestra en la Figura 4A). Un fondo interno de la ranura 465, ubicado en el eje longitudinal L del recipiente 410, se convierte en un punto bajo 430 para la composición 460 en el recipiente 410.
- 5 El tubo de inmersión 450, que se extiende dentro de la ranura 465, o que se extiende hasta el fondo del pocillo 425 (justo en la parte superior de la ranura 465), permite que los bajos volúmenes residuales de la composición farmacéutica 460, tras múltiples accionamientos del dispositivo dispensador, proporcionen un volumen de dosis, especialmente cuando un contenido del recipiente 410 se acerca al agotamiento.
- 10 Como se señaló anteriormente, la modalidad externa del recipiente 410, mostrada en la Figura 4B, puede incluir la modalidad interna del recipiente 410 mostrado en la Figura 4A, o puede incluir la modalidad interna del recipiente 310 mostrado en la Figura 3. La modalidad externa de la Figura 4B, que incluye el reborde de soporte 470, proporciona soporte estructural al fondo de un recipiente independientemente de la modalidad del recipiente interno empleada. Por ejemplo, en la Figura 3, el reborde de soporte 470 proporciona soporte estructural a un fondo externo del recipiente 310, donde el grosor de la pared de un fondo del pocillo 325 se reduce debido a la ranura 365. En la
- 15 Figura 4A, el reborde de soporte 470 es necesario porque la ranura 465 se profundiza por debajo del fondo normal del pocillo 425. En este aspecto, la presente invención contempla la adición de un reborde de soporte a un fondo externo de un recipiente independientemente de las características del fondo interno del respectivo recipiente.
- 20 El recipiente puede estar hecho de cualquier sustancia polimérica. En tales modalidades, los polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, polietileno, polipropileno (PP), poliestireno (PS), nailon (Ny), cloruro de polivinilo (PVC), tereftalato de polietileno (PET), policarbonato (PC), polioximetileno (POM), polisulfona (PSF), polietersulfona (PES), poliacrilato (PAR) y poliamida (PA). En determinadas modalidades, el polímero es polietileno, particularmente polietileno de densidad media (MDPE) (o polietileno ramificado) o polietileno de alta densidad (HDPE) (o polietileno
- 25 lineal). En una modalidad, la botella está hecha de polietileno de alta densidad (HDPE).
- El recipiente puede tener un revestimiento inerte sobre una superficie interior del mismo para evitar cualquier interacción del componente del recipiente con las composiciones farmacéuticas de la presente invención.
- 30 El dispositivo dispensador de la presente invención comprende además una tapa equipada para cubrir un cabezal dispensador del dispositivo dispensador. La tapa está hecha de sustancias poliméricas, como se describió anteriormente. Preferentemente, la tapa es una tapa Antilop también conocida como tapa Anti-Pérdida Al Cebiar. La tapa tiene un elemento de sellado que se extiende desde el interior de una pared superior de la misma, proporcionando el elemento de sellado un sellado entre la tapa y un orificio dispensador del cabezal dispensador. La
- 35 disposición del elemento de sellado alrededor de una punta distal del cabezal dispensador, y alrededor del orificio dispensador del cabezal dispensador, evita que la punta distal del cabezal dispensador se seque y evita la dispensación por fallo de la composición farmacéutica del cabezal dispensador tras un accionamiento accidental.
- Las Figuras 5A y 5B ilustran una sección transversal y una vista en despiece parcial, respectivamente, de una tapa protectora 510 de la presente invención en un cabezal dispensador 515. La vista en despiece de la Figura 5B es una parte parcial de la Figura 5A. Las Figuras 5A y 5B muestran la tapa en una posición cerrada, sellada o estanca en el
- 40 cabezal 515 del dispensador. El cabezal dispensador 515 puede tener forma troncocónica, pero generalmente tiene la forma de un accionador de pulverizador nasal típico.
- 45 Un extremo distal del cabezal dispensador 515 incluye un orificio dispensador 517 en una punta o pared final 519 del cabezal dispensador 515, estando el orificio dispensador 517 ubicado en un extremo de un canal dispensador 521. En un extremo proximal del cabezal dispensador 515 hay una superficie de accionamiento 523 para accionar el dispositivo dispensador, junto con un conector 525 para conectar el cabezal dispensador 515 a una bomba o válvula (no mostrada). Adyacente a la punta o pared de extremo 519 del cabezal dispensador 515 hay una pared lateral 527
- 50 del cabezal dispensador 515, habiendo un borde redondeado entre ellas.
- La tapa 510 incluye un elemento de sellado o manguito 530 que se proyecta desde el interior de una pared superior 532 de la tapa 510. El elemento de sellado 530 puede ser una brida o manguito de sellado en forma de anillo. El elemento de sellado 530 se comunica de manera estanca a las fugas o hermética con la pared lateral 527 del
- 55 cabezal dispensador 515 cuando la tapa 510 está en la posición cerrada. El elemento de sellado 530 puede ser integral con la tapa.
- El elemento de sellado o manguito 530 puede tener un grosor que disminuye a medida que el elemento de sellado se extiende alejándose del interior de la pared superior 532 de la tapa 510, como se muestra fácilmente en la Figura
- 60 5B donde el elemento de sellado 530 es más grueso en un extremo proximal 534 (en un punto de conexión con el interior de la pared superior 532 de la tapa 510) que en un extremo distal 536. El elemento de sellado 530 proporciona flexibilidad para asegurar un sellado o una comunicación estanca con la pared lateral 527 del cabezal dispensador 515. Tras el cierre de la tapa 510, el extremo distal 536 del elemento de sellado 530 se comunica con la pared lateral 527 mediante ajuste por fricción para crear el sellado o ajuste hermético. En una modalidad, un
- 65 diámetro interior del extremo distal 536 del elemento de sellado 530 es menor que el diámetro exterior de la pared lateral 527 del cabezal dispensador 515, en un punto de comunicación del elemento sellante 530 con el cabezal

dispensador 515, para asegurar un ajuste hermético entre el elemento de sellado 530 y el cabezal dispensador 515. En este caso, y debido a la flexibilidad del extremo distal 536 del elemento de sellado 530, el extremo distal 536 del elemento de sellado 530 se deforma radialmente cuando la tapa 510 está en la posición cerrada.

5 Un interior de la tapa 510, y/o el exterior de la pared lateral 527 del cabezal dispensador 515, pueden incluir además una o más lengüetas 538 que encajan a presión contra los retenes de acoplamiento para sujetar la tapa 510 de forma segura en el cabezal dispensador 515 cuando la tapa 510 está en la posición cerrada. Con la tapa 510 en una posición cerrada y segura en el cabezal dispensador 515, el interior de la pared superior 532 de la tapa 510 no hace contacto con la pared de la punta 519 del cabezal dispensador 515. Solamente el elemento de sellado 530 contacta, de manera hermética o estanca a fugas, la pared lateral 527 del cabezal dispensador 515.

En consecuencia, con la tapa 510 en una posición cerrada, solo una pequeña cantidad de aire está contenida entre la pared de la punta 519 del cabezal dispensador 515, el interior de la pared superior 532 de la tapa 510 y el elemento de sellado 530. Esta cantidad de aire evita que cualquier fluido se evapore y/o seque dentro del orificio dispensador 517.

La Figura 6 ilustra una modalidad del dispositivo dispensador 605 de la presente invención. El dispositivo dispensador 605 mostrado en la Figura 6 incluye una tapa opcional 611, un recipiente 610, un cabezal dispensador 615, una bomba 619 y un tubo de inmersión 650 (no se muestra en la figura 6). La bomba 619 es adecuada para dispensar una composición farmacéutica de dosis fija estable de la presente invención desde el recipiente 610, a través del tubo de inmersión 650 (no se muestra en la figura 6), dentro del cabezal dispensador 615, y fuera de un orificio dispensador. Puede incluirse una válvula para liberar la composición del orificio dispensador en el cabezal dispensador en forma de pulverización. La bomba 619 puede comprender una bomba de precompresión, tal como el modelo VP3 o VP7, o una versión modificada de la misma, fabricada por Valois SA. Por ejemplo, el dispositivo dispensador 605 es adecuado para dispensar una pulverización nasal de dosificación uniforme de mometasona (por ejemplo, furoato de mometasona) y olopatadina (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina) cada vez que un usuario acciona el dispositivo dispensador.

El dispositivo dispensador 605 puede comprender una válvula para liberar una pulverización de la composición de dosis fija estable desde el orificio dispensador. Las válvulas pueden incluir, pero no se limitan a, válvulas de pulverización continua y válvulas dosificadoras. La apertura y cierre de una válvula se facilita mediante el accionamiento del cabezal dispensador. Varios tipos de accionadores incluyen, pero no se limitan a, accionadores de pulverización, accionadores de espuma, accionadores de flujo sólido y accionadores especiales.

35 Como se detalla adicionalmente a continuación, en ciertas modalidades, el dispositivo dispensador es adecuado para dispensar aproximadamente 100 µl de una composición farmacéutica por accionamiento, en donde un único accionamiento dispensa aproximadamente 665 mcg de clorhidrato de olopatadina y aproximadamente 25 mcg o aproximadamente 50 mcg de furoato de mometasona, preferentemente 25 mcg de furoato de mometasona.

40 Composición Farmacéutica

La composición farmacéutica para administración nasal a un humano puede comprender aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 0,075 % p/p de mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o una sal de la misma y aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 0,8 % p/p de olopatadina o su sal (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina). La composición farmacéutica es estable y típicamente incluye una dosis fija de mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o una sal de la misma y olopatadina o su sal (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina).

La composición farmacéutica puede estar en la forma de una solución o suspensión. En una modalidad preferida, la composición está en la forma de una suspensión (tal como una suspensión de fase única), en donde la mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o una sal de la misma está presente en forma de partículas y olopatadina o su sal (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina) está presente en forma disuelta. La mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o una sal de la misma y olopatadina o su sal (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina) pueden estar presentes en una relación en peso de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:106, o de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:53 o preferentemente de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:36.

La composición también incluye preferentemente un hidrocoloide. En una modalidad, la composición es una suspensión e incluye un hidrocoloide en una cantidad suficiente para evitar la separación de fases (es decir, la separación de las partículas y la solución) después de 3 o 6 meses de almacenamiento a 25 ± 2 °C y $60 \% \pm 5$ % de humedad relativa (RH) o a 40 ± 2 °C y $75 \% \pm 5$ % de RH. En una modalidad, la composición farmacéutica acuosa es una suspensión de fase única que permanece como suspensión de fase única incluso después de 3 o 6 meses de almacenamiento a 25 ± 2 °C y $60 \% \pm 5$ % RH o 4 ± 2 °C y $75 \% \pm 5$ % de RH.

65 El término "estable" como se usa en relación con suspensiones acuosas se refiere a una composición cuando se agita y luego se almacena durante al menos 24 horas en condiciones ambientales que no muestra separación de

fases a simple vista. Preferentemente, dicha composición estable no muestra separación de fases durante un período de al menos 3 días, o al menos 5 días, o al menos 7 días. En un aspecto, la composición 'estable' muestra, tras agitar (por ejemplo, durante 1 minuto) y a simple vista, que no se forman grumos y un contenido total de impurezas de no más del 1,0 % después del almacenamiento en condiciones ambientales (a aproximadamente 25 °C y una humedad relativa de aproximadamente el 60 %) durante un período de al menos 6 meses.

El contenido de fármaco y las impurezas se pueden determinar mediante diversas técnicas analíticas como HPLC, LC-MS y TLC.

Se observó que cuando se prepararon diversas composiciones farmacéuticas para administración nasal que comprenden mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma y olopatadina o su sal, las composiciones generalmente mostraron separación física en la composición de suspensión. Esta inestabilidad física conduce además a una falta de uniformidad de la dosis. Sorprendentemente, se encontró que la adición de un hidrocoloide a ciertas concentraciones (por ejemplo, a una concentración de al menos aproximadamente 0,1 % p/p) en la composición de suspensión producía una composición físicamente estable (sin separación) adecuada para administración nasal.

En otra modalidad, la composición farmacéutica es una composición de suspensión farmacéutica acuosa de dosis fija estable para administración nasal a un humano, donde la composición comprende aproximadamente 0,025 % p/p a aproximadamente 0,05 % p/p de mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona), o una sal de la misma, aproximadamente 0,6 % p/p a aproximadamente 0,7 % p/p de olopatadina o su sal (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina) y un hidrocoloide.

En otra modalidad más, la composición farmacéutica es una composición de suspensión farmacéutica acuosa de dosis fija estable para administración nasal a un humano, donde la composición comprende aproximadamente 0,025 % p/p a aproximadamente 0,05 % p/p de mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona), o una sal de la misma, aproximadamente 0,6 % p/p a aproximadamente 0,7 % p/p de olopatadina o su sal (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina) y un hidrocoloide que incluye carboximetilcelulosa sódica y goma xantana. El hidrocoloide puede estar presente en una concentración de al menos aproximadamente 0,1 % p/p de la composición.

En otra modalidad más, la composición farmacéutica es una composición de suspensión farmacéutica acuosa de dosis fija estable para administración nasal a un humano, que comprende aproximadamente 0,025 % p/p a aproximadamente 0,05 % p/p de furoato de mometasona, aproximadamente 0,6 % p/p a aproximadamente 0,7 % p/p de clorhidrato de olopatadina y un hidrocoloide que comprende goma xantana. La goma xantana puede estar presente en una concentración de al menos aproximadamente 0,1 % p/p, o preferentemente entre aproximadamente 0,3 % p/p a aproximadamente 3 % p/p de la composición.

En otra modalidad más, la composición farmacéutica es una composición de suspensión farmacéutica acuosa de dosis fija estable para administración nasal a un humano, que comprende aproximadamente 0,025 % p/p a aproximadamente 0,05 % p/p de furoato de mometasona, aproximadamente 0,6 % p/p a aproximadamente 0,7 % p/p de clorhidrato de olopatadina y un hidrocoloide que comprende carboximetilcelulosa de sodio. La carboximetilcelulosa de sodio puede estar presente en una concentración de al menos aproximadamente 0,1 % p/p, o preferentemente entre aproximadamente 0,1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p de la composición.

En otra modalidad más, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica acuosa estable de dosis fija en forma de suspensión para administración nasal a un humano, que comprende mometasona, un éster de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona), olopatadina o su sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina), un hidrocoloide (por ejemplo, a una concentración de al menos aproximadamente 0,1 % p/p de la composición) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El experto en la técnica también apreciará que, para mejorar las propiedades físicas, el aspecto o los olores de la composición, se pueden añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales según se desee. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, agentes quelantes, conservantes, tampones, tensioactivos, agentes de isotonicidad, agentes enmascaradores del sabor, antioxidantes, humectantes, agentes de ajuste del pH y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

Los tensioactivos adecuados que se pueden usar para preparar una composición de pulverización nasal acuosa pueden incluir uno o más tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos o bipolares. Los ejemplos de tensioactivos adecuados que se pueden emplear en la suspensión de pulverización nasal acuosa pueden seleccionarse de, pero sin limitarse a, derivados de sorbitán polietoxilados tales como polisorbatos, sus éteres etoxilatos, producidos por reacción de ésteres de sorbitán con óxido de etileno, polioxietilen alquilfenol, polioxietilen éter cetílico, polioxietilen éter alquil-arílico, monolaurato de polioxietileno, aceite vegetal de polioxietileno, monolaurato de polioxietilensorbitán, ésteres de polioxietileno o ácidos grasos y resínicos mixtos, polioxietilensorbitol derivado de lanolina, trideciléter de polioxietileno, ésteres de polioxietilen sorbitán de ácidos grasos y resínicos mixtos, monoestearato de polioxietilen

sorbitán, monooleato de polioxietilen sorbitán, monoestearato de polioxietileno, polioxietilen estearil éter, polioxietilen oleil éter, polioxietilen tridecil éter, alcohol graso de polioxietileno, polioxietilen alquil amina, monopalmitato de polioxietilenglicol, monopalmitato de polioxietilen sorbitán, polioxietilen cetil éter, polioxietilen oxipropilen estearato, polioxietilen lauril éter, derivado de polioxietilen lanolina, oleato de sodio, derivado de amonio cuaternario, oleato de potasio, etosulfato de N-cetil N-etil morfolinio, lauril sulfato de sodio o mezclas de los mismos. Los tensioactivos preferidos son derivados de sorbitán polietoxilados (tales como polisorbato 80). La cantidad de tensioactivo puede oscilar entre aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 1 % p/p con respecto al peso total de la composición.

Con el fin de mejorar la capacidad de la suspensión de pulverización nasal acuosa para ser tolerada en la administración a la membrana mucosa nasal, es ventajoso formularla como isotónica. La osmolalidad puede establecerse mediante la variación de las cantidades de las sustancias presentes en la suspensión de pulverización nasal acuosa además de mometasona, olopatadina y cualquier otra sustancia presente, y/o mediante la adición de un agente de isotonicidad, preferentemente una sal fisiológicamente tolerada, tal como, por ejemplo, cloruro de sodio o cloruro de potasio, o un poliol fisiológicamente tolerado, tal como, por ejemplo, un alcohol de azúcar, en particular sorbitol o glicerol, en la concentración necesaria para hacer isotónico.

Los ejemplos de conservantes adecuados que se pueden emplear en la suspensión de pulverización nasal acuosa incluyen, pero no se limitan a, alcohol bencílico, haluros de amonio cuaternario, fenilcarbinol, timerosal y edetato de disodio. Se prefieren los conservantes de haluro de amonio cuaternario. Los conservantes de haluro de amonio cuaternario adecuados incluyen policuaternio-1 y haluros de benzalconio. Los haluros de benzalconio preferidos incluyen cloruro de benzalconio y bromuro de benzalconio. La cantidad de conservante presente en la suspensión de pulverización nasal acuosa puede variar de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,2 % p/p con respecto al peso total de la composición. Preferentemente, el conservante está presente en una concentración de aproximadamente 0,02 % p/p con respecto al peso total de la composición.

Los ejemplos de agentes quelantes adecuados que se pueden emplear en la suspensión de pulverización nasal acuosa incluyen, pero no se limitan a, edetato disódico (EDTA), edetato trisódico, edetato tetrasódico y dietilamina pentaacetato, preferentemente EDTA. La cantidad de agente quelante presente en la suspensión de pulverización nasal acuosa puede variar de aproximadamente 0,0002 % p/p a aproximadamente 0,5 % p/p con respecto al peso total de la composición.

Los ejemplos de tampones adecuados que se pueden emplear en la suspensión de pulverización nasal acuosa incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido málico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido sulfúrico, ácido tartárico sales de fosfato (por ejemplo, fosfato de sodio dibásico, tal como fosfato de sodio dibásico heptahidratado) o combinaciones de los mismos. La suspensión puede comprender una cantidad de tampón suficiente para mantener el pH de la composición entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6. Preferentemente, la cantidad de tampón varía de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 1 % p/p con respecto al peso total de la composición.

Los ejemplos de agentes edulcorantes/enmascaradores del sabor adecuados que se pueden emplear en la suspensión de pulverización nasal acuosa incluyen, pero no se limitan a, sucralosa, taumatina, sacarosa, sacarina (incluidas formas de sal tales como sales de sodio y calcio), fructosa, glucosa, dextrosa, jarabe de maíz, aspartamo, acesulfamo-K, xilitol, sorbitol, eritritol, glicirricinato de amonio, neotame, manitol, aceite de eucalipto, alcanfor y sabores o agentes saborizantes naturales o artificiales (por ejemplo, mentol, mentas, vainilla, naranja, etc.) o combinaciones de dos o más de tales agentes. Un agente enmascarador del sabor particularmente preferido es la sucralosa. La cantidad de edulcorante/agente enmascarador del sabor presente en la suspensión de pulverización nasal acuosa puede oscilar entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 1 % p/p con respecto al peso total de la composición.

Los ejemplos de antioxidantes adecuados que se pueden emplear en la suspensión de pulverización nasal acuosa incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, alfa-tocoferol (vitamina E), hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, glutatión y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. La cantidad de antioxidantes presentes en la composición de pulverización nasal acuosa puede oscilar entre aproximadamente 0,0002 % y aproximadamente 0,5 % p/p con respecto al peso total de la composición.

Los ejemplos de humectantes adecuados que se pueden emplear en la suspensión de pulverización nasal acuosa incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol, polietilenglicol, propilenglicol o mezclas de los mismos, que se mezclan con un vehículo humectante adecuado tal como agua. La cantidad de humectante presente en la suspensión de pulverización nasal acuosa puede oscilar entre aproximadamente 0,0002 % y aproximadamente 0,5 % p/p con respecto al peso total de la composición.

Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.

La composición farmacéutica para administración nasal puede tener un pH de entre aproximadamente 3,3 y aproximadamente 4,1, o entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 3,9. Los inventores descubrieron que el clorhidrato de olopatadina cristaliza en la suspensión acuosa de combinación de dosis fija a un pH de 5 a 5,5. Sin

embargo, el clorhidrato de olopatadina permanece disuelto en la suspensión acuosa a un pH de aproximadamente 3,3 a aproximadamente 4,1.

5 La composición farmacéutica acuosa preferentemente está sustancialmente libre de cristales de clorhidrato de olopatadina. En una modalidad, la composición farmacéutica acuosa contiene menos del 2 %, menos del 1 %, menos del 0,5 %, menos del 0,2 % o menos del 0,1 % de clorhidrato de olopatadina cristalino, basado en el 100 % del peso total de clorhidrato de olopatadina en la composición. En otra modalidad, la composición farmacéutica acuosa está sustancialmente libre de cristales de clorhidrato de olopatadina después de 3 o 6 meses de almacenamiento a 25 ± 2 °C y 60 % \pm 5 % de RH o a 40 ± 2 °C y 75 % \pm 5 % de RH. En otra modalidad más, la
10 composición farmacéutica acuosa contiene menos del 2 %, menos del 1 %, menos del 0,5 %, menos del 0,2 % o menos del 0,1 % de clorhidrato de olopatadina cristalino, basado en el 100 % del peso total de clorhidrato de olopatadina en la composición, después de 3 o 6 meses de almacenamiento a 25 ± 2 °C y 60 % \pm 5 % de RH o a 40 ± 2 °C y 75 % \pm 5 % de RH.

15 La osmolalidad de la composición puede oscilar entre aproximadamente 200 mOsm/kg y aproximadamente 400 mOsm/kg, o aproximadamente 250 mOsm/kg y aproximadamente 350 mOsm/kg. La viscosidad de la composición puede ser de aproximadamente 10 cps a aproximadamente 200 cps o preferentemente de aproximadamente 20 cps a aproximadamente 150 cps. La viscosidad se puede determinar mediante varios instrumentos conocidos, tal como un reómetro de tensión dinámica o un viscosímetro Brookfield. En una modalidad preferida, la viscosidad se
20 determina mediante un viscosímetro Brookfield midiendo la transmisión de par a través de una muestra mediante el uso de un husillo giratorio.

En otro aspecto más, la composición farmacéutica en forma de suspensión y contiene mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma, preferentemente furoato de mometasona, en partículas que tienen un tamaño medio
25 de partícula en el intervalo de aproximadamente 1 μ m a aproximadamente 20 μ m, o preferentemente de aproximadamente 1 μ m a aproximadamente 15 μ m. En un aspecto, la composición farmacéutica en suspensión tiene un tamaño medio de partícula de menos de 15 μ m cuando se determina mediante la técnica de microscopía.

En otro aspecto más, la composición farmacéutica, cuando se suministra como en el dispositivo dispensador, puede tener un patrón de pulverización que tiene un eje más largo de aproximadamente 15-75 mm, un eje más corto de
30 aproximadamente 10-65 mm y una elipticidad de aproximadamente 1-2.

En otra modalidad, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica acuosa estable de dosis fija para administración nasal a un humano, donde la composición comprende aproximadamente 0,001 % p/p a
35 aproximadamente 0,075 % p/p de furoato de mometasona monohidrato y aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 0,8 % p/p de clorhidrato de olopatadina.

En otra modalidad más, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica estable de dosis fija en forma de suspensión para administración nasal a un humano, que comprende furoato de mometasona monohidrato,
40 clorhidrato de olopatadina y un hidrocoloide que comprende goma xantana a una concentración de aproximadamente 0,3 % p/p de la composición, en donde la composición tiene un pH entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 3,9.

En otra modalidad más, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica estable de dosis fija en forma de suspensión para administración nasal a un humano, que comprende furoato de mometasona monohidrato,
45 clorhidrato de olopatadina y un hidrocoloide que comprende carboximetilcelulosa sódica a una concentración de aproximadamente 0,5 % p/p de la composición, en donde la composición tiene un pH entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 3,9.

50 En otra modalidad más, la composición farmacéutica es una composición de suspensión acuosa farmacéutica de dosis fija estable para administración nasal a un humano, donde la composición comprende (1) aproximadamente 0,025 % p/p de furoato de mometasona monohidrato, (2) aproximadamente 0,665 % p/p de clorhidrato de olopatadina, (3) un hidrocoloide seleccionado de aproximadamente 0,3 % p/p de goma xantana y aproximadamente 0,5 % p/p de carboximetilcelulosa sódica, (4) aproximadamente 0,02 % p/p de cloruro de benzalconio, (5)
55 aproximadamente 0,4 % p/p de cloruro de sodio, (6) aproximadamente 0,01 % p/p de edetato de sodio, (7) aproximadamente 0,94 % p/p de fosfato de sodio heptahidratado y (8) aproximadamente 0,01 % p/p de polisorbato 80.

En otra modalidad más, la composición farmacéutica es una composición de suspensión acuosa farmacéutica de
60 dosis fija estable para administración nasal a un humano, donde la composición comprende (1) aproximadamente 0,050 % p/p de furoato de mometasona monohidrato, (2) aproximadamente 0,665 % p/p de clorhidrato de olopatadina, (3) un hidrocoloide seleccionado de aproximadamente 0,3 % p/p de goma xantana y aproximadamente 0,5 % p/p de carboximetilcelulosa sódica, (4) aproximadamente 0,02 % p/p de cloruro de benzalconio, (5) aproximadamente 0,4 % p/p de cloruro de sodio, (6) aproximadamente 0,01 % p/p de edetato de sodio, (7)
65 aproximadamente 0,94 % p/p de fosfato de sodio heptahidratado y (8) aproximadamente 0,01 % p/p de polisorbato 80.

En otra modalidad más, la composición farmacéutica es una composición de suspensión acuosa farmacéutica de dosis fija estable para administración nasal a un humano, donde la composición comprende (1) aproximadamente 0,025 % p/p de furoato de mometasona monohidrato, (2) aproximadamente 0,665 % p/p de clorhidrato de olopatadina, (3) un hidrocoloide seleccionado de aproximadamente 0,3 % p/p de goma xantana y aproximadamente 0,5 % p/p de carboximetilcelulosa sódica, (4) aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 1,2 % p/p de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, (5) aproximadamente 0,02 % p/p de cloruro de benzalconio, (6) aproximadamente 0,4 % p/p de cloruro de sodio, (7) aproximadamente 0,01 % p/p de edetato de disodio, (8) aproximadamente 0,94 % p/p de fosfato de sodio heptahidratado, y (9) aproximadamente 0,01 % p/p de polisorbato 80.

En otra modalidad más, la composición farmacéutica es una composición de suspensión acuosa farmacéutica de dosis fija estable para administración nasal a un humano, donde la composición comprende (1) aproximadamente 0,050 % p/p de furoato de mometasona monohidrato, (2) aproximadamente 0,665 % p/p de clorhidrato de olopatadina, (3) un hidrocoloide seleccionado de aproximadamente 0,3 % p/p de goma xantana y aproximadamente 0,5 % p/p de carboximetilcelulosa sódica, (4) aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 1,2 % p/p de mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, (5) aproximadamente 0,02 % p/p de cloruro de benzalconio, (6) aproximadamente 0,4 % p/p de cloruro de sodio, (7) aproximadamente 0,01 % p/p de edetato de disodio, (8) aproximadamente 0,94 % p/p de fosfato de sodio heptahidratado y (9) aproximadamente 0,01 % p/p de polisorbato 80.

En otra modalidad más, la composición farmacéutica es una suspensión estable adecuada para la administración nasal a un humano, que comprende (a) un solvente acuoso, (b) partículas de furoato de mometasona suspendidas en el solvente, teniendo las partículas un tamaño medio de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 μm , (c) clorhidrato de olopatadina disuelto en el solvente y (d) un hidrocoloide, teniendo la suspensión una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 20 cps a aproximadamente 150 cps. En una modalidad preferida, la suspensión tiene un pH de aproximadamente 3,5-3,9 y una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 250 mOsm/kg a aproximadamente 350 mOsm/kg. En una modalidad, la suspensión comprende además un agente quelante, un conservante, un tampón, un tensioactivo, un agente de isotonicidad y opcionalmente un agente de ajuste del pH.

Preferentemente, las suspensiones tienen solo una fase (es decir, preferentemente son una suspensión de una sola fase).

En una modalidad adicional, el dispositivo dispensador que contiene la composición farmacéutica se proporciona en un kit con un prospecto que contiene instrucciones sobre el uso de la composición farmacéutica.

En una modalidad adicional, la composición farmacéutica cuando se dispensa desde el dispositivo dispensador puede proporcionar un patrón de pulverización que tiene un eje más largo de 15-75 mm, un eje más corto de 10-65 mm y una elipticidad de 1-2. El patrón de pulverización se puede determinar mediante varias técnicas conocidas, tal como con un ADSA con configuración NSPUA (Innova System) y la distribución del tamaño de las gotas de pulverización se puede determinar mediante varias técnicas conocidas, tal como con un Malvern Spraytec con configuración NSPUA (Innova System).

A continuación, se describe un procedimiento típico para caracterizar la distribución del tamaño de las gotas de la pulverización. El pulverizador se carga con una composición como se describe anteriormente y se ceba mediante una bomba de accionamiento a través de un accionador hasta que aparece una fina niebla por la boquilla del pulverizador. Se dispone un instrumento de difracción láser disponible comercialmente de manera que la boquilla esté aproximadamente 3 cm o 6 cm por debajo del haz de láser del instrumento de difracción láser. La bomba se acciona con un accionador que usa una fuerza constante. La pulverización resultante de la composición atraviesa el haz de láser. Se recopilan datos para D_{10} , D_{50} , D_{90} , SPAN y % en volumen $<10 \mu\text{m}$. Se calculan los valores promedios de cada uno de estos parámetros para tres pulverizaciones.

La composición farmacéutica se puede administrar con el dispositivo dispensador para tratar la rinitis. En una modalidad, cada pulverización proporciona (i) furoato de mometasona monohidrato equivalente a aproximadamente 25 mcg de furoato de mometasona y (ii) clorhidrato de olopatadina equivalente a aproximadamente 600 mcg de olopatadina (por ejemplo, 665 mcg de clorhidrato de olopatadina). En una modalidad preferida, a un sujeto humano que padece rinitis alérgica se le administran dos pulverizaciones de la composición farmacéutica del dispositivo dispensador dos veces al día. En otra modalidad, a un sujeto humano que padece rinitis alérgica se le administran por vía nasal 100 mcg de furoato de mometasona y 1330 mcg de clorhidrato de olopatadina dos veces al día con el dispositivo dispensador. En otra modalidad más, a un sujeto humano que padece rinitis alérgica se le administran por vía nasal 200 mcg de furoato de mometasona y 2660 mcg de clorhidrato de olopatadina diariamente con el dispositivo dispensador. La rinitis incluye, pero no se limita a, irritación e inflamación de la membrana mucosa dentro de la nariz y síntomas nasales y no nasales asociados con la misma. Incluye rinitis alérgica, rinitis persistente, rinitis perenne, rinitis estacional, rinitis crónica, rinitis medicamentosa, rinitis vasomotora, rinitis infecciosa, rinitis autonómica, rinitis hormonal, rinitis inducida por fármacos, rinitis atrófica y rinitis gustativa. Preferentemente, incluye

rinitis alérgica, rinitis perenne, rinitis persistente, rinitis estacional y síntomas nasales y no nasales asociados con las mismas.

5 Los síntomas nasales y no nasales asociados con la rinitis alérgica incluyen estornudos, picazón nasal, rinorrea (secreción nasal), obstrucción nasal, tos, prurito ocular, lagrimeo excesivo, dolor de cabeza, fatiga, resfriado común (también conocido como nasofaringitis, rinofaringitis, coriza aguda o resfriado), malestar y deterioro cognitivo.

10 La composición farmacéutica puede comprender uno o más agentes activos farmacéuticos adicionales seleccionados de la categoría terapéutica de, pero sin limitarse a, agentes antiinflamatorios no esteroideos, descongestionantes y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

15 En un aspecto, la composición farmacéutica incluye aproximadamente 0,001 % p/p a aproximadamente 0,075 % p/p de mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) o una sal de la misma en forma de partículas y aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 0,8 % p/p de olopatadina o su sal (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina) en forma disuelta. En este aspecto, la composición podría incluir además un sistema hidrocoloide, por ejemplo, en una cantidad suficiente para inhibir la separación de fases durante al menos 24 horas cuando se almacena a 25 ± 2 °C y 60 % \pm 5 % de humedad relativa. En una modalidad, la composición cuando se almacena hasta 12 meses a 25 ± 2 °C y 60 % \pm 5 % de humedad relativa en el dispositivo dispensador contiene una o más de las siguientes propiedades:

- 20 (i) la composición no contiene más del 1 % de impurezas totales (después del almacenamiento);
- (ii) la composición no contiene más del 1 % de DMC (después del almacenamiento);
- 25 (iii) la composición no contiene más del 1 % de DMCF (después del almacenamiento);
- (iv) la composición no contiene más del 1 % de α -hidroxi olopatadina (después del almacenamiento);
- 30 (v) la composición no contiene más del 1 % de isómero E de olopatadina (después del almacenamiento);
- (vi) la composición no contiene más del 1 % de Compuesto B Relacionado con Olopatadina (después del almacenamiento); y/o
- 35 (vii) la composición no contiene más del 0,42 % de otras impurezas de olopatadina (después del almacenamiento).

Métodos de Tratamiento

40 Los inventores también han descubierto sorprendentemente que la administración nasal de una composición farmacéutica de mometasona, un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona), o una sal de la misma y olopatadina o una sal de la misma (tal como clorhidrato de olopatadina) proporciona un inicio más rápido de la acción de alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica, tal como la rinitis alérgica estacional o la rinitis alérgica perenne, en comparación con la monoterapia con clorhidrato de olopatadina o la monoterapia con furoato de mometasona. En particular, la composición farmacéutica proporciona un alivio más rápido de los síntomas nasales, tales como congestión nasal, rinorrea, picor y estornudos. La composición farmacéutica también puede proporcionar un inicio de acción más rápido sobre los síntomas oculares, tales como prurito ocular, ojos llorosos/lagrimeo y enrojecimiento ocular. El inicio de la acción puede ser de menos de 30 minutos, tal como dentro de aproximadamente 15 minutos, tal como dentro de aproximadamente 10 minutos. Una modalidad es un método para tratar la rinitis alérgica en un sujeto (por ejemplo, un humano) que lo necesita, que comprende administrar por vía nasal al sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de dosis fija, tal como desde un dispositivo dispensador descrito anteriormente, donde la composición farmacéutica comprende mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma y olopatadina o su sal. Preferentemente, la composición se administra por vía nasal como 1 o 2 pulverizaciones por fosa nasal del sujeto al menos una vez al día. Cada pulverización comprende preferentemente mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma y olopatadina o su sal en una relación en peso de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:60, tal como en una relación en peso de aproximadamente 1:12 a aproximadamente 1:53, de aproximadamente 1:13,3 a aproximadamente 1:50, o de aproximadamente 1:18 a aproximadamente 1:40 (basado en el peso equivalente de la base libre de olopatadina). En una modalidad particular, la composición farmacéutica de dosis fija es una suspensión en donde la mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma está presente en forma de partículas y la olopatadina o su sal está presente en forma disuelta.

65 Otra modalidad más es un método para proporcionar un inicio más rápido del alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica en un sujeto humano que lo necesita, que comprende administrar por vía nasal dos veces al día, dos pulverizaciones por fosa nasal de una composición farmacéutica de dosis fija, tal como desde un dispositivo dispensador descrito anteriormente, donde la composición farmacéutica comprende mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) y su sal de olopatadina (por ejemplo, clorhidrato

de olopatadina). Este método puede proporcionar un inicio más rápido del alivio de uno o más síntomas en comparación con la administración de la mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma sola o olopatadina o su sal sola. Cada pulverización puede comprender mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma y olopatadina o su sal en una relación en peso de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:60 (tal como una relación de peso de aproximadamente 1:12 a aproximadamente 1:53, aproximadamente 1:13,3 a aproximadamente 1:50, o de aproximadamente 1:18 a aproximadamente 1:40) (basado en el peso equivalente de base libre de olopatadina) (por ejemplo, cada pulverización comprende aproximadamente 12,5 mcg, aproximadamente 25 mcg, aproximadamente 37,5 mcg, aproximadamente 50 mcg, o aproximadamente 62,5 mcg de mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma (tal como aproximadamente 50 mcg de furoato de mometasona) y clorhidrato de olopatadina equivalente a aproximadamente 300 mcg, aproximadamente 450 mcg, aproximadamente 600 mcg, aproximadamente 750 mcg, o aproximadamente 900 mcg de olopatadina (tal como aproximadamente 665 mcg de clorhidrato de olopatadina)). La administración puede proporcionar alivio de uno o más síntomas dentro de 30 minutos, tal como dentro de 15 o 10 minutos. En otra modalidad, la administración puede proporcionar alivio de uno o más síntomas de rinitis alérgica (tal como síntomas nasales) en un sujeto expuesto a una cámara de exposición ambiental (EEC) (tal como una con polen de ambrosía a una concentración de 3500 ± 500 partículas/m³ durante 6 horas) en menos de 15 minutos, tal como en aproximadamente 10 minutos.

En una modalidad, los métodos de la presente descripción proporcionan un inicio de acción más rápido para el alivio de los síntomas nasales en el sujeto. En otra modalidad, los métodos de la presente descripción proporcionan un inicio de acción más rápido para el alivio de los síntomas oculares en el sujeto.

En una modalidad, la composición farmacéutica proporciona un inicio de acción más rápido para el alivio de los síntomas nasales en el sujeto. En otra modalidad, la composición farmacéutica proporciona un inicio de acción más rápido para el alivio de los síntomas oculares en el sujeto.

Otra modalidad más es un método para tratar a un sujeto humano que padece de rinitis alérgica que comprende la etapa de administrar al sujeto una composición farmacéutica para la administración nasal dos veces al día de dos pulverizaciones por fosa nasal, tal como desde un dispositivo dispensador descrito anteriormente, en donde (i) la composición farmacéutica proporciona un inicio de acción en 15 minutos para el tratamiento de la rinitis alérgica y (ii) cada pulverización de la composición farmacéutica comprende aproximadamente 25 mcg de furoato de mometasona y aproximadamente 665 mcg de clorhidrato de olopatadina.

Otra modalidad más es un método para tratar a un sujeto humano que padece de rinitis alérgica que comprende las etapas de:

- (a) prescribir a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) una composición farmacéutica de dosis fija para la administración nasal dos veces al día de dos pulverizaciones por fosa nasal, opcionalmente en combinación con un dispositivo dispensador descrito anteriormente, en donde la composición farmacéutica de dosis fija comprende mometasona, un éster de la misma, o una sal de la misma (tal como furoato de mometasona) y olopatadina o su sal (tal como clorhidrato de olopatadina), y cada pulverización comprende mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma y olopatadina o su sal en una relación en peso de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:60 (tal como una relación en peso de aproximadamente 1:12 a aproximadamente 1:53, aproximadamente 1:13,3 a aproximadamente 1:50, o de aproximadamente 1:18 a aproximadamente 1:40) (basado en la peso equivalente de base libre de olopatadina) (por ejemplo, cada pulverización comprende aproximadamente 12,5 mcg, aproximadamente 25 mcg, aproximadamente 37,5 mcg, aproximadamente 50 mcg o aproximadamente 62,5 mcg de mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma (tal como aproximadamente 50 mcg de furoato de mometasona) y clorhidrato de olopatadina equivalente a aproximadamente 300 mcg, aproximadamente 450 mcg, aproximadamente 600 mcg, aproximadamente 750 mcg o aproximadamente 900 mcg de olopatadina (tal como aproximadamente 665 mcg de clorhidrato de olopatadina)), la prescripción se realiza en respuesta a (i) la comercialización de la composición farmacéutica, opcionalmente en combinación con un dispositivo dispensador descrito anteriormente, ya (A) que proporciona un inicio de acción más rápido (tal como un inicio de acción en menos de 30 minutos, tal como dentro de 15 minutos, tal como dentro de 10 minutos) para el alivio de uno o más síntomas (por ejemplo, síntomas nasales) de la rinitis alérgica que la administración nasal de mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma (tal como 25 o 50 mcg de furoato de mometasona) o olopatadina o su sal (tal como 665 mcg de clorhidrato de olopatadina) solas, (B) que proporciona alivio de uno o más síntomas de rinitis alérgica en 15 minutos (o 30 minutos), (C) que proporciona un inicio de acción más rápido (tal como dentro de 15 minutos, como dentro de aproximadamente 10 minutos) para el alivio de uno o más síntomas (por ejemplo, síntomas nasales) de la rinitis alérgica en sujetos expuestos a una cámara de exposición ambiental (EEC) (tal como una con polen de ambrosía en una concentración de 3500 ± 500 partícula s/m³ durante 6 horas) que la administración nasal de la mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma o la olopatadina o su sal solas, y/o (D) que proporciona alivio de uno o más síntomas de rinitis alérgica (tales como síntomas nasales) en sujetos expuestos a una cámara de exposición ambiental (EEC) (tal como una con polen de ambrosía a una concentración de 3500 ± 500 partículas/m³ durante 6 horas) dentro de 15 minutos, tal como dentro de aproximadamente 10 minutos, y (ii) diagnóstico del sujeto humano que padece rinitis alérgica; y

(b) administrar la composición farmacéutica prescrita, opcionalmente con un dispositivo dispensador descrito anteriormente, al sujeto. En una modalidad preferida, cada pulverización de la composición farmacéutica de dosis fija proporciona 25 mcg de furoato de mometasona y 665 mcg de clorhidrato de olopatadina.

5 Otra modalidad más es un método para tratar a un sujeto humano que padece rinitis alérgica (tal como rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica perenne) que comprende la etapa de administrar al sujeto una composición farmacéutica de dosis fija prescrita para la administración nasal dos veces al día de dos pulverizaciones por fosa nasal, opcionalmente con un dispositivo dispensador descrito anteriormente, donde la composición farmacéutica de dosis fija comprende mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma (tal como furoato de mometasona) y olopatadina o su sal (tal como clorhidrato de olopatadina), y cada pulverización comprende mometasona, un éster de la misma, o una sal de la misma y olopatadina o su sal en una relación en peso de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:60 (tal como una relación de peso de aproximadamente 1:12 a aproximadamente 1:53, aproximadamente 1:13,3 a aproximadamente 1:50, o de aproximadamente 1:18 a aproximadamente 1:40) (basado en el peso equivalente de la base libre de olopatadina) (por ejemplo, cada pulverización comprende aproximadamente 12,5 mcg, aproximadamente 25 mcg, aproximadamente 37,5 mcg, aproximadamente 50 mcg, o aproximadamente 62,5 mcg de mometasona, un éster de la misma, o una sal de la misma (tal como aproximadamente 50 mcg de furoato de mometasona) y clorhidrato de olopatadina equivalente a aproximadamente 300 mcg, aproximadamente 450 mcg, aproximadamente 600 mcg, aproximadamente 750 mcg o aproximadamente 900 mcg de olopatadina (tal como aproximadamente 665 mcg de clorhidrato de olopatadina)). La composición farmacéutica se prescribe en respuesta a (a) la comercialización de la composición farmacéutica, opcionalmente con un dispositivo dispensador descrito anteriormente, ya (A) que proporciona un inicio de acción más rápido (tal como un inicio de acción en menos de 30 minutos, tal como en 15 minutos, tal como en 10 minutos) para el alivio de los síntomas (por ejemplo, síntomas nasales) de la rinitis alérgica que la administración nasal de mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma (tal como 50 mcg de furoato de mometasona) o olopatadina o su sal (tal como 665 mcg de clorhidrato de olopatadina) solas o (B) que proporciona alivio de uno o más síntomas de rinitis alérgica en 15 minutos (o 30 minutos), y (b) un diagnóstico del sujeto que padece rinitis alérgica. En una modalidad preferida, cada pulverización de la composición farmacéutica de dosis fija proporciona 25 mcg de furoato de mometasona y 665 mcg de clorhidrato de olopatadina.

30 La administración de la composición farmacéutica, tal como con un dispositivo dispensador descrito anteriormente, puede proporcionar alivio de uno o más síntomas de rinitis alérgica (tales como síntomas nasales o síntomas oculares) en un sujeto más rápidamente (por ejemplo, un inicio de acción en menos de 30 minutos, tal como dentro de aproximadamente 15 minutos, tal como dentro de 10 minutos) que la administración nasal de la mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma o la olopatadina o su sal solas. En otra modalidad, la administración puede proporcionar alivio de uno o más síntomas de rinitis alérgica (tales como síntomas nasales) en un sujeto expuesto a una cámara de exposición ambiental (EEC) (tal como una con polen de ambrosía a una concentración de 3500 ± 500 partículas/m³ durante 6 horas) más rápido (por ejemplo, un inicio de la acción en menos de 15 minutos, tal como en aproximadamente 10 minutos) que la administración nasal de la mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma o la olopatadina o su sal solas.

40 Otra modalidad más es un método para proporcionar un inicio más rápido del alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica en un sujeto humano que lo necesita, que comprende administrar por vía nasal dos veces al día, dos pulverizaciones por fosa nasal de una composición farmacéutica de dosis fija, tal como con un dispositivo dispensador descrito anteriormente, donde la composición farmacéutica comprende mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona) y su sal de olopatadina (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina). Este método puede proporcionar un inicio más rápido del alivio de uno o más síntomas en comparación con la administración de la mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma sola o olopatadina o su sal sola. Cada pulverización puede comprender mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma y olopatadina o su sal en una relación en peso de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:60 (tal como una relación de peso de aproximadamente 1:12 a aproximadamente 1:53, aproximadamente 1:13,3 a aproximadamente 1:50, o de aproximadamente 1:18 a aproximadamente 1:40) (basado en el peso equivalente de base libre de olopatadina) (por ejemplo, cada pulverización comprende aproximadamente 12,5 mcg, aproximadamente 25 mcg, aproximadamente 37,5 mcg, aproximadamente 50 mcg, o aproximadamente 62,5 mcg de mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma (tal como aproximadamente 50 mcg de furoato de mometasona) y clorhidrato de olopatadina equivalente a aproximadamente 300 mcg, aproximadamente 450 mcg, aproximadamente 600 mcg, aproximadamente 750 mcg, o aproximadamente 900 mcg de olopatadina (tal como aproximadamente 665 mcg de clorhidrato de olopatadina)). La administración puede proporcionar alivio de uno o más síntomas en 30 minutos, tal como en 15 minutos o en 10 minutos. En otra modalidad, la administración puede proporcionar alivio de uno o más síntomas de rinitis alérgica (tal como síntomas nasales) en un sujeto expuesto a una cámara de exposición ambiental (EEC) (tal como una con polen de ambrosía a una concentración de 3500 ± 500 partículas/m³ durante 6 horas) en menos de 15 minutos, por ejemplo, en aproximadamente 10 minutos.

65 Otra modalidad más es un método para tratar a un sujeto humano que padece de rinitis alérgica que comprende la etapa de administrar al sujeto una composición farmacéutica para la administración nasal dos veces al día de dos pulverizaciones por fosa nasal, tal como con un dispositivo dispensador descrito anteriormente, en donde (i) la composición farmacéutica proporciona un inicio de acción en 15 minutos para el tratamiento de la rinitis alérgica y (ii)

cada pulverización de la composición farmacéutica comprende aproximadamente 25 mcg de furoato de mometasona y aproximadamente 665 mcg de clorhidrato de olopatadina.

5 En una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en la presente descripción, la rinitis alérgica se selecciona entre rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica persistente, rinitis alérgica estacional y síntomas nasales y/o no nasales asociados con la misma. En una modalidad preferida, de cualquiera de los métodos descritos en la presente descripción, la rinitis alérgica es rinitis alérgica estacional. En otra modalidad preferida, de cualquiera de los métodos descritos en la presente descripción, la rinitis alérgica es rinitis alérgica perenne.

10 Se entenderá que se pueden realizar varias modificaciones a las modalidades descritas en la presente descripción. Por tanto, la descripción anterior no debe interpretarse como limitante, sino simplemente como ejemplos de modalidades preferidas. Los expertos en la técnica pueden implementar otras disposiciones y métodos sin apartarse del alcance de esta invención.

15 Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir a un experto en la técnica poner en práctica la invención y son simplemente ilustrativos de la invención. Los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

20 Ejemplos

Ejemplos 1 y 2

Composiciones de Suspensión que Contienen Furoato de Mometasona, HCl de Olopatadina y Carboximetilcelulosa Sódica

25	SN	Ingrediente	Ejemplo 1 (% p/p)	Ejemplo 2 (% p/p)
	1	Furoato de Mometasona Monohidrato	0,050	0,025
		Eq. a Furoato de mometasona		
	2	Clorhidrato de Olopatadina	0,665	0,665
30	3	Avicel RC 591 (Celulosa Microcristalina y Carboximetilcelulosa Sódica)	1,200	1,200
	4	Cloruro de benzalconio (solución al 50 %)	0,040	0,040
	5	Carboximetilcelulosa Sódica (Cekol 2000 P)	0,500	0,500
	6	Cloruro de sodio	0,410	0,410
35	7	Edetato disódico	0,010	0,010
	8	Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	0,940	0,940
	9	Polisorbato 80	0,010	0,010
	10	Hidróxido de Sodio	Q.S.	Q.S.
	11	Ácido clorhídrico	Q.S.	Q.S.
40	12	Agua para inyección	Q.S.	Q.S.
	Observaciones			
		Observación física de pie durante 24 horas	No se observó separación de fases	No se observó separación de fases
45		Tamaño Medio de partícula por microscopía	Por debajo de 15 μ m.	Por debajo de 15 μ m.

Procedimiento de Fabricación:

- 50 1. Se añadió Avicel RC-591 en agua para inyección con homogeneización y se dejó hidratar.
2. Se dispersó carboximetilcelulosa sódica en agua para inyección y se añadió a la etapa 1.
3. Se disolvieron en agua fosfato de sodio dibásico heptahidratado, cloruro de sodio, edetato disódico y olopatadina. El pH se ajustó a 2,8-3,2 con ácido clorhídrico.
- 55 4. La Etapa 3 se añadió a la Etapa 1 con homogeneización.
5. Se disolvió polisorbato 80 en agua para inyección. Se añadió furoato de mometasona monohidrato y se agitó para formar una suspensión.
- 60 6. La Etapa 5 se añadió a la Etapa 4 con homogeneización.
7. Se disolvió cloruro de benzalconio en agua para inyección.
- 65 8. La Etapa 7 se añadió a la Etapa 6 con homogeneización.

9. Se comprobó el pH y se ajustó a 3,5-3,9 con HCl y se ajustó el peso total con agua para inyección. La osmolalidad de la composición fue de aproximadamente 250-350 mOsm/kg. La composición se sometió a estudios de estabilidad en diferentes condiciones.

Los resultados de los mismos son los siguientes:

Detalles del recipiente: Pulverizador que contiene una botella de HDPE engarzada con bomba y equipada con un accionador y una tapa.

Datos del Estudio de Estabilidad						
Prueba	Inicial		3 meses		6 meses	
	Ej.1	Ej. 2	Ej.1	Ej. 2	Ej. 1	Ej. 2
Condición de estabilidad (25 °C ± 2 °C y 60 % de RH ± 5 % de RH)						
pH	3,61		3,69	3,73	3,78	3,81
Osmolalidad (mOsm)*	310	308	299	298	302	311
Viscosidad (cps)**	32,5		42,5	42,3	40,6	40,9
Peso por ml (g/ml)	1,01		1,021	1,024	1,029	1,019
Ensayo de furoato de mometasona (% p/p)	101	102,4	99,1	99,3	98,2	97,2
Ensayo de clorhidrato de olopatadina (% p/p)	98,2	99,9	97,3	99,1	97,8	97,9
Sustancias relacionadas con el furoato de mometasona						
Impureza DMCF (%)	0,02	0,03	0,09	0,10	0,14	0,17
Cualquier otra impureza (%)	0,04		0,04		0,03	
Impurezas totales (%)	0,09		0,23 0,29		0,31 0,34	
Sustancias relacionadas con el clorhidrato de olopatadina						
Isómero E de Olopatadina (%)	0,08		0,07	0,09	0,09	
Cualquier otra impureza (%)	0,03	0,04	0,09	0,12	0,11	0,11
Impurezas totales (%)	0,15	0,16	0,20	0,25	0,37	0,38
Patrón de Pulverización (a 6 cm)						
Eje mayor (mm)	52		60	63	59	61
Eje menor (mm)	43	47	49	53	49	51
Elipticidad	1,2	1,1	1,1	1,2	1,1	1,2
Distribución del tamaño de las gotas (a 6 cm)						
D ₁₀ (µm)	18,91	19,45	19,26	19,70	19,33	18,88
D ₅₀ (µm)	36,39	37,61	35,96	37,34	39,28	37,85
D ₉₀ (µm)	72,46	76,44	70,29	75,78	85,42	72,07
SPAN	1,47	1,51	1,42	1,5	1,67	1,46
Condición de estabilidad (40 °C ± 2 °C y 75 % de RH ± 5 % de RH)						
Distribución del tamaño de las gotas (a 6 cm)						
pH	3,61		3,68	3,72	3,59	3,68
Osmolalidad (mOsm)	310308		298	306	305	299
Viscosidad (cps)	32,5		45,2	42,6	41,8	41,5
Peso por ml (g/ml)	1,01		1,023	1,019	1,026	1,025
Ensayo de furoato de mometasona (%)	101	102,4	99,8	100,4	98,3	98,4
Ensayo de clorhidrato de olopatadina (%)	98,2	99,9	99,3	102,5	98,7	99,7
Sustancias relacionadas con el furoato de mometasona						
Impureza DMCF (%)	0,02	0,03	0,014	0,20	0,25	0,25
Cualquier otra impureza (%)	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03	0,04
Impurezas totales (%)	0,09		0,25	0,39	0,40	0,46
Sustancias relacionadas con el clorhidrato de olopatadina						
Isómero E de Olopatadina (%)	0,08		0,07	0,08	0,08	0,09
Cualquier otra impureza (%)	0,03	0,04	0,21	0,18	0,31	0,30
Impurezas totales (%)	0,15	0,16	0,32	0,36	0,68	0,64
Patrón de pulverización (a 6 cm)						
Eje mayor (mm)	52	52	61	58	58	58
Eje menor (mm)	43	47	50	49	48	49
Elipticidad	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2
Distribución del tamaño de las gotas (a 6 cm)						
D ₁₀ (µm)	18,91	19,45	19,49	19,27	18,05	18,09
D ₅₀ (µm)	36,39	37,61	35,29	34,68	36,19	36,12
D ₉₀ (µm)	72,46	76,44	64,66	63,49	71,89	70,06
SPAN	1,47	1,51	1,28	1,27	1,50	1,44

*Determinado por el osmómetro de Advanced Instruments (modelo 3250).

** Determinado por viscosímetro Brookfield.

Ejemplos 3 y 4

Composiciones de Suspensión que Contienen Furoato de Mometasona, HCl de Olopatadina y Goma Xantana

SN	Ingrediente	Ejemplo 3 (% p/p)	Ejemplo 4 (% p/p)
1	Furoato de Mometasona monohidrato Eq. a Furoato de mometasona	0,050	0,025
2	HCl de Olopatadina	0,665	0,665
3	Avicel RC 591 (Celulosa Microcristalina y Carboximetilcelulosa Sódica)	1,000	1,000
4	Cloruro de benzalconio (solución al 50 %)	0,040	0,040
5	Xantural 75 (Goma Xantana)	0,300	0,300
6	Cloruro de sodio	0,410	0,410
7	Edetato disódico	0,010	0,010
8	Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	0,940	0,940
9	Polisorbato 80	0,010	0,010
10	Hidróxido de Sodio	Q.S.	Q.S.
11	Ácido clorhídrico	Q.S.	Q.S.
12	Agua para inyección	Q.S.	Q.S.
Observaciones			
	Observación física de pie durante 24 horas	No se observó separación de fases	No se observó separación de fases
	Tamaño Medio de partícula por microscopía	Por debajo de 15 μm .	Por debajo de 15 μm .

Procedimiento de Fabricación:

1. Se añadió Avicel RC-591 en Agua para inyección con homogeneización y se dejó hidratar.
2. Se dispersó goma xantana en agua para inyección y se añadió a la etapa 1.
3. Se disolvieron en agua fosfato de sodio dibásico heptahidratado, cloruro de sodio, edetato disódico y olopatadina. El pH se ajustó a 2,8-3,2 con ácido clorhídrico.
4. La Etapa 3 se añadió a la Etapa 1.
5. Se disolvió polisorbato 80 en agua para inyección. Se le añadió Furoato de Mometasona monohidrato y se agitó para formar una suspensión.
6. La Etapa 5 se añadió a la Etapa 4 con homogeneización.
7. Se disolvió cloruro de benzalconio en agua para inyección.
8. La Etapa 7 se añadió a la Etapa 6 con homogeneización.
9. Se comprobó el pH y se ajustó a 3,5-3,9 con HCl y se ajustó el peso con agua para inyección. La osmolalidad de la composición fue de aproximadamente 250-350 mOsm/kg.

La composición se sometió a estudios de estabilidad en diferentes condiciones. Los resultados del mismo son los siguientes: Detalles del recipiente: Pulverizador que contiene una botella de HDPE engarzada con bomba y equipada con un accionador y una tapa

ES 2 849 026 T3

Resultados del Estudio de Estabilidad						
Prueba	Inicial		3 meses		6 meses	
	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 3	Ej. 4
Condición de estabilidad (25 °C ± 2 °C y 60 % de RH ± 5 % de RH)						
pH	3,65	3,67	3,78	3,65	3,70	3,62
Osmolalidad (mOsm)	307	312	302	316	308	308
Viscosidad (cps)	124,2	129,1	127,9	129,9	126,2	126,8
Peso por ml (g/ml)	1,019	1,022	1,02	1,023	1,02	1,019
Condición de estabilidad (25 °C ± 2 °C y 60 % de RH ± 5 % de RH)						
Ensayo de furoato de mometasona (%)	99,9	102,8	102,2	99,9	98,7	100,4
Ensayo de clorhidrato de olopatadina (%)	99,2	100,7	99,7	99,7	99,4	99,6
Sustancias relacionadas con el furoato de mometasona						
Impureza DMCF (%)	0,02	0,03	0,04	0,05	0,03	0,05
Cualquier otra impureza (%)	0,03		0,04		0,03	0,04
Impurezas totales (%)	0,11 0,10		0,15 0,16		0,12	0,16
Sustancias relacionadas con el clorhidrato de olopatadina						
Isómero E de Olopatadina (%)	0,08	0,07	0,09	0,11	0,11	0,10
Cualquier otra impureza (%)	0,03	0,04	0,05	0,05	0,08	0,08
Impurezas totales (%)	0,18	0,15	0,24	0,20	0,33	0,33
Patrón de Pulverización (a 6 cm)						
Eje mayor (mm)	46		59	59	56	54
Eje menor (mm)	38		47	44	35	43
Elipticidad	1,2		1,3	1,4	1,6	1,3
Distribución del tamaño de las gotas (a 6 cm)						
D ₁₀ (µm)	21,58	21,03	20,95	20,27	18,73	18,34
D ₅₀ (µm)	40,44	39,79	37,86	37,93	36,66	36,16
D ₉₀ (µm)	78,25	77,55	74,07	74,93	70,63	70,99
SPAN	1,40	1,42	1,40	1,44	1,40	1,45
Condición de estabilidad (40 °C ± 2 °C y 75 % de RH ± 5 % de RH)						
pH	3,65	3,67	3,70	3,77	3,78	3,65
Osmolalidad (mOsm)	307	312	309	305	302	316
Viscosidad (cps)	124,2	129,1	129,6	124,3	127,9	129,9
Peso por ml (g/ml)	1,05	1,022	1,017	1,027	1,022	1,020
Ensayo de furoato de mometasona (%)	99,9	102,8	101,7	100,6	99,6	98,4
Ensayo de clorhidrato de olopatadina (%)	99,2	100,7	101,7	99,4	99,7	99,9
Sustancias relacionadas con el furoato de mometasona						
Impureza DMCF (%)	0,02	0,02	0,010	0,12	0,10	0,12
Cualquier otra impureza (%)	0,03	0,03	0,02	0,03	0,05	0,03
Impurezas totales (%)	0,011	0,10	0,20	0,22	0,18	0,21
Sustancias relacionadas con el clorhidrato de olopatadina						
Isómero E de Olopatadina (%)	0,08	0,07	0,12	0,13	0,11	0,11
Cualquier otra impureza (%)	0,03	0,04	0,06	0,06	0,12	0,12
Impurezas totales (%)	0,18	0,15	0,26	0,26	0,18	0,21
Patrón de Pulverización (a 6 cm)						
Eje mayor (mm)	46	46	56	58	54	55
Eje menor (mm)	38	38	45	49	34	43
Elipticidad	1,2	1,2	1,3	1,2	1,3	1,6
Distribución del tamaño de las gotas (a 6 cm)						
D ₁₀ (µm)	21,58	21,03	20,67	23,16	19,13	19,16
D ₅₀ (µm)	40,44	39,79	38,06	39,08	37,34	37,26
D ₉₀ (µm)	78,25	77,55	75,63	69,37	72,36	72,49
SPAN	1,40	1,42	1,44	1,19	1,42	1,43

Ejemplos Comparativos A y B

60 Composición de la Suspensión que Contiene Furoato de Mometasona y HCl de Olopatadina

65

SN	Ingrediente	Ejemplo (% p/p)	
		A	B
1	Furoato de Mometasona monohidrato Eq. a Furoato de mometasona	0,050	0,050
2	HCl de Olopatadina	0,665	0,665
3	Avicel RC 591 (Celulosa Microcristalina y Carboximetilcelulosa sódica)	1,00	1,00
4	Cloruro de benzalconio (solución al 50 %)	0,040	0,040
5	Carboximetilcelulosa Sódica (Cekol 2000 P)	0,00	0,150
6	Cloruro de sodio	0,410	0,410
7	Edetato disódico	0,010	0,010
8	Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	0,940	0,940
9	Polisorbato 80	0,010	0,010
10	Hidróxido de Sodio	Q.S.	Q.S.
11	Ácido clorhídrico	Q.S.	Q.S.
12	Agua para inyección	Q.S.	Q.S.
Observaciones			
	pH	3,7	3,7
	Observación física de pie durante 24 horas	Se observó separación de fases	Se observó separación de fases

Procedimiento de Fabricación:

Se siguió el procedimiento de fabricación mencionado en el Ejemplo 1.

Ejemplos Comparativos C y D

Composición de la Suspensión que Contiene Furoato de mometasona y HCl de Olopatadina

SN	Ingrediente	Ejemplo (% p/p)	
		C	D
1	Furoato de Mometasona monohidrato Eq. a Furoato de mometasona	0,050	0,050
2	HCl de Olopatadina	0,665	0,665
3	Avicel RC 591 (Celulosa Microcristalina y Carboximetilcelulosa sódica)	1,000	1,000
4	Cloruro de benzalconio (solución al 50 %)	0,040	0,040
5	Xantural 75 (Goma Xantana)	0,00	0,20
6	Cloruro de sodio	0,410	0,410
7	Edetato disódico	0,010	0,010
8	Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	0,940	0,940
9	Polisorbato 80	0,010	0,010
10	Hidróxido de Sodio	Q.S.	Q.S.
11	Ácido clorhídrico	Q.S.	Q.S.
12	Agua para inyección	Q.S.	Q.S.
Observaciones			
	pH	3,73	3,70
	Observación física de pie durante 24 horas	Se observó separación de fases	Se observó separación de fases

Procedimiento de Fabricación:

Se siguió el procedimiento de fabricación mencionado en el Ejemplo 3.

Ejemplo 5

Estudio clínico de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de mometasona y olopatadina en pacientes humanos

El estudio fue un estudio comparativo de Cámara de Exposición Ambiental (EEC), de un solo centro, doble ciego, doble simulación, aleatorizado, de grupos paralelos, para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de (i) dos

productos de combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y de clorhidrato de olopatadina, (ii) una combinación de dosis fija de pulverización nasal de clorhidrato de azelastina y propionato de fluticasona (DYMISTA®), (iii) pulverización nasal de olopatadina (PATANASE®) y (iv) una pulverización nasal de placebo en pacientes con rinitis alérgica estacional (SAR).

- 5
Objetivos Claves
- Evaluar la eficacia de dos concentraciones de la combinación de dosis fija (FDC) de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina en comparación con una pulverización nasal de placebo.
 - 10 • Evaluar la eficacia comparativa de (i) dos regímenes de productos FDC que contienen furoato de mometasona y pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina, (ii) una combinación de dosis fija de pulverización nasal de clorhidrato de azelastina y propionato de fluticasona (DYMISTA®), y (iii) pulverización nasal de olopatadina (PATANASE®).
 - 15 • Comparar la eficacia de (i) una combinación de dosis fija de pulverización nasal de clorhidrato de azelastina y propionato de fluticasona y (ii) una pulverización nasal de olopatadina, en comparación con una pulverización nasal de placebo.
 - 20 • Comparar el inicio de la acción entre los grupos de tratamientos activos después de la primera dosis definido como "el primer momento después del inicio del tratamiento cuando el fármaco demuestra una reducción significativa del TNSS instantáneo en comparación con el tratamiento con placebo que resulta duradero desde este punto."
 - 25 • Comparar el Cuestionario de Calidad de Vida de EEC (QoLQ) y la tolerabilidad y aceptabilidad entre una combinación de dosis fija de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina una vez al día y una combinación de dosis fija de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina dos veces al día.
 - Evaluar la seguridad comparativa entre los distintos grupos de tratamiento.

30 Tamaño de la Muestra

Un total de 36 pacientes por grupo de tratamiento se asignaron al azar en el estudio. El número total de sujetos asignados al azar en los cinco grupos de tratamiento fue de 180.

35 Población de Pacientes

Se incluyeron en el estudio sujetos que padecían rinitis alérgica estacional durante los últimos dos años y que requerían tratamiento con antihistamínicos intranasales y/o esteroides intranasales.

40 Criterios de Selección de Sujetos Clave

1. Pacientes de edad ≥ 18 y ≤ 65 años inclusive de cualquier sexo;
- 45 2. Paciente con un historial clínico conocido de rinitis alérgica estacional (durante al menos 2 años) y que presente una prueba de punción cutánea positiva (diámetro de la roncha al menos 3 mm mayor que el control con solución salina) a uno de los alérgenos regionales;
- 50 3. Pacientes con capacidad para comprender y firmar un formulario de consentimiento informado por escrito, que debe haber sido obtenido antes del cribado; y
4. Pacientes dispuestos a cumplir con los requisitos del protocolo.

55 Diseño del Estudio

Los pacientes se asignaron al azar al tratamiento en una relación de 1:1:1:1:1 a los siguientes cinco grupos de tratamiento, en un sitio de estudio:

- 60 1. Combinación de dosis fija de clorhidrato de olopatadina 665 mcg y furoato de mometasona 25 mcg dos veces al día (BID)
2. Combinación de dosis fija de clorhidrato de olopatadina 665 mcg y furoato de mometasona 50 mcg una vez al día (QD)
- 65 3. Pulverización nasal DYMISTA® (clorhidrato de azelastina 137 mcg + propionato de fluticasona 50 mcg) dos veces al día (BID)

4. Pulverización nasal PATANASE® (clorhidrato de olopatadina 665 mcg) dos veces al día (BID)
5. Pulverización nasal con placebo

5 Para este estudio se utilizó el diseño de doble simulación que incluye cuatro botellas de pulverización nasal enmascaradas (dos para la dosificación por la noche y dos para la dosificación por la mañana) (ver Tabla A).

TABLA A

Administración del Tratamiento con Cuatro botellas Enmascaradas de Pulverizaciones Nasales					
	Grupo de Tratamiento	Mañana		Noche	
		1 ^{ra} botella	2 ^{da} botella	1 ^{ra} botella	2 ^{da} botella
1	TP-1: Combinación de dosis fija de furoato de mometasona 25 mcg + clorhidrato de olopatadina 665 mcg dos veces al día (BID)	Activa	Activa	Activa	Activa
2	TP-2: Combinación de dosis fija de furoato de mometasona 50 mcg + clorhidrato de olopatadina 665 mcg una vez al día (QD)	Activa	Activa	Placebo	Placebo
3	DYMISTA® dos veces al día (BID)	Placebo	Activa	Placebo	Activa
4	PATANASE® dos veces al día (BID)	Activa	Activa	Activa	Activa
5	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo

25 Este estudio consistió en cinco visitas al sitio del estudio y un período de dosificación en el hogar de 12 días (y 2 días de dosificación en el lugar, un total de 14 días de dosificación). La evaluación de los criterios de valoración de la eficacia se realizó fuera de temporada, en una instalación de EEC. Después de la visita de cribado inicial (Visita 1), los pacientes que cumplieron con todos los criterios del estudio (incluidos los principales criterios de inclusión: una prueba de punción cutánea positiva (SPT) y un historial médico de 2 años de rinitis alérgica (AR) al alérgeno de ambrosía) se sometieron a más cribado/cebado en la ECC (Visita 2). Durante la sesión de EEC, los pacientes fueron expuestos a polen de ambrosía a una concentración de 3500 ± 500 partículas/m³ durante 6 horas. Los pacientes usaron un diario electrónico (ePDAT™) para calificar sus síntomas oculares y nasales cada 30 minutos en la EEC. Los pacientes que cumplieron con un TNSS calificado mínimo de 6/12, incluida una puntuación de al menos 2 para la congestión nasal en dos entradas consecutivas del diario continuaron en el estudio. En la Visita 3, al día siguiente (Día 1), los pacientes que cumplieron con los criterios mínimos regresaron a la EEC para una segunda sesión consecutiva de EEC. Los pacientes estuvieron expuestos a alérgenos durante aproximadamente 10 horas durante esta visita. Durante las primeras 6 horas, los pacientes usaron el diario electrónico para completar las evaluaciones de los síntomas cada 30 minutos y alcanzaron la puntuación mínima de síntomas de calificación para continuar. Aquellos que cumplieron con la puntuación mínima de síntomas de calificación fueron asignados al azar para recibir uno de los cinco fármacos del estudio después del punto de tiempo de 6 horas en la EEC. Después de la dosificación (aproximadamente al mediodía), se pidió a los pacientes que completaran las evaluaciones de los síntomas a los 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 25 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos y luego cada 30 minutos durante el resto de la visita posterior al tratamiento. Se usaron evaluaciones de síntomas en la EEC para determinar el inicio de la acción de los tratamientos del estudio. Luego, se envió a los pacientes a casa con la medicación del estudio para que continuaran con la dosificación en el hogar BID a partir de la dosis de la noche del Día 1. Los pacientes continuaron con la dosificación en el hogar durante un período de 12 días. Después de los 12 días (Días 2-13) de la dosificación en el hogar, los pacientes regresaron a la EEC el Día 14 (Visita 4) para una sesión de cebado en la EEC de 6 horas después del tratamiento. A los pacientes se les administró la dosis matutina del fármaco del estudio una hora antes de ingresar a la EEC. Los síntomas se evaluaron cada 30 minutos en la EEC. Los pacientes tomaron su última dosis del tratamiento en estudio a la medianoche del mismo día y regresaron a la mañana siguiente (Día 15, Visita 5) para una sesión en la EEC de 6 horas. Durante un período de 6 horas, los pacientes usaron el diario electrónico para completar las evaluaciones de los síntomas cada 30 minutos. Además de la recopilación de síntomas nasales y oculares, se usó el diario electrónico para recopilar los cuestionarios de EEC-Calidad de Vida (EEC-QoLQ) en las Visitas 2, 3, 4 y 5, y la aceptabilidad y tolerabilidad en la Visita 5. La Visita 5 fue la visita final del estudio.

Cebado

60 Cumplimiento de los siguientes criterios en cada una de las dos lecturas consecutivas de tarjetas de diario en la visita de cebado: TNSS mínimo de 6 de 12, incluida una puntuación de al menos 2 para congestión nasal.

Aleatorización

- 65 • Pacientes que cumplan estos mismos criterios en ambas visitas de cebado de 3 horas de duración en la cámara para proceder a la visita de tratamiento (Visita 3).

- En la visita de tratamiento (Visita 3), un TNSS mínimo de 6 de 12 (incluida una puntuación de al menos 2 para la congestión nasal).

Formulaciones de Fármaco

5

Las formulaciones de productos de prueba usadas en el estudio fueron las siguientes:

Producto de Prueba 1 (TP-1)

10 Pulverización nasal de Furoato de mometasona monohidrato y clorhidrato de Olopatadina (25 mcg + 600 mcg)

Cada pulverización suministró furoato de mometasona monohidrato equivalente a 25 mcg de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina equivalente a 600 mcg de olopatadina.

15 Producto de Prueba 2 (TP-2)

Pulverización nasal de Furoato de mometasona monohidrato y clorhidrato de olopatadina (50 mcg + 600 mcg)

20 Cada pulverización suministró furoato de mometasona monohidrato equivalente a 50 mcg de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina equivalente a 600 mcg de olopatadina.

Régimen de Dosificación

1. Productos en Investigación

25

- TP-1: Combinación de dosis fija de pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina (665 mcg) y furoato de mometasona (25 mcg): se suministraron 2 pulverizaciones por fosa nasal dos veces al día (BID) durante dos semanas.

30

- TP-2: Combinación de dosis fija de pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina (665 mcg) y furoato de mometasona (50 mcg): se suministraron 2 pulverizaciones por fosa nasal una vez al día (QD) durante dos semanas

2. Terapias de Referencia

35

- Pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina (PATANASE® 0,6 %): se suministraron 2 pulverizaciones por fosa nasal dos veces al día durante dos semanas.

40

- Pulverización nasal DYMISTA® (clorhidrato de azelastina + propionato de fluticasona) 137 mcg/50 mcg: se suministró 1 pulverización por fosa nasal dos veces al día durante dos semanas.

- Pulverización nasal de placebo (basado en el vehículo del Producto en investigación): se suministraron 2 pulverizaciones por fosa nasal dos veces al día durante dos semanas.

45 Criterios Clave de Evaluación (Criterios Clínicos de Valoración)

- Cambio con respecto al valor inicial en la Puntuación Total de Síntomas Nasales (TNSS) postratamiento medio respecto al placebo para la combinación de dosis fija de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina. La TNSS media se calculó durante 6 horas en la EEC para el postratamiento en la Visita 5 (durante las horas 18 a 24 después de la primera dosis el Día 14) y la TNSS inicial correspondiente en la EEC en la Visita 3 (más de 6 horas antes de la primera dosis).

50

- Cambio con respecto al valor inicial en la TNSS postratamiento media para dos regímenes de combinación de dosis fija de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina con productos de referencia: pulverización nasal DYMISTA® y pulverización nasal PATANASE®. La TNSS media se calculó durante 6 horas en la EEC para el postratamiento en la Visita 5 (durante las horas 18 a 24 después de la primera dosis el Día 14) y la TNSS inicial correspondiente en la EEC en la Visita 3 (más de 6 horas antes de la primera dosis).

55

- Cambio con respecto al valor inicial en la TNSS postratamiento media para dos regímenes de combinación de dosis fija de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, pulverización nasal DYMISTA® y pulverización nasal PATANASE®. La TNSS postratamiento media se calculó durante 6 horas en la EEC para el postratamiento en la Visita 4 (durante las horas 1 a 7 después de la primera dosis en el Día 14) y la TNSS inicial correspondiente en la EEC en la Visita 2 (durante 6 horas).

60

- Cambio con respecto al valor inicial en la TNSS postratamiento media para dos regímenes de combinación de dosis fija de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina en comparación con productos de referencia: pulverización nasal DYMISTA® y pulverización nasal PATANASE®. La TNSS media se calculó durante 12 horas

65

en la EEC para el postratamiento (en la Visita 4 durante 1 a 7 horas después de la primera dosis el Día 14, y en la Visita 5 durante 18 a 24 horas después de la primera dosis el Día 14) y la TNSS inicial correspondiente en la EEC en la Visita 2 y Visita 3 (más de 12 horas antes de la primera dosis).

- 5 • El Inicio de Acción para cada tratamiento de combinación de dosis fija de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, DYMISTA® y PATANASE® se evaluó comparando el cambio desde el valor inicial en la TNSS postratamiento entre cada tratamiento activo y placebo en cada punto temporal después del primer tratamiento. El cambio con respecto al valor inicial en TNSS se calculó en cada punto temporal después de la primera dosis del tratamiento en estudio en la EEC en la Visita 3 (es decir, durante las últimas cuatro horas en la EEC en la
- 10 Visita 3) con relación al valor inicial (Visita 3) definido como el promedio de los dos últimos puntos temporales antes de la dosificación.
- Cambio con respecto al valor inicial en la Puntuación Total de Síntomas (TSS) postratamiento, las Puntuaciones de Síntomas Nasales Individuales (NSS, cuatro síntomas nasales de rinorrea, prurito, estornudos y congestión nasal) y la TOSS durante 6 horas en la EEC en la Visita 5 y el valor inicial correspondiente en la Visita 3 (más de
- 15 6 horas antes de la primera dosis).
- Cambio con respecto al valor inicial en la Puntuación Total de Síntomas (TSS) postratamiento, las Puntuaciones de Síntomas Nasales Individuales (NSS, cuatro síntomas nasales de rinorrea, prurito, estornudos y congestión nasal) y la TOSS durante las 6 horas en la EEC en la Visita 4 y el valor inicial correspondiente en la Visita 2
- 20 (durante las 6 horas en la CEE).
- Cambio con respecto al valor inicial en la Puntuación Total de Síntomas (TSS) postratamiento, las Puntuaciones de Síntomas Nasales Individuales (NSS, cuatro síntomas nasales de rinorrea, prurito, estornudos y congestión nasal) y la TOSS durante 12 horas en la EEC en la Visita 4 y Visita 5 y el valor inicial correspondiente durante 12
- 25 horas en la EEC antes de la dosificación en la Visita 2 y Visita 3.
- EEC-QoLQ para todos los grupos de tratamiento comparando 1) pre-EEC-QoLQ al inicio (Visita 2) con pre-EEC en la Visita 4; 2) pos-EEC en la Visita 2 inicial con pos-EEC en la Visita 4; 3) después de 6 horas en la EEC en la
- 30 Visita 3 (antes de la primera dosis) con pos-EEC en la Visita 5.
- Tolerabilidad y aceptabilidad reflexivos para los grupos de tratamiento en comparación con placebo pos-EEC en la Visita 5.

35 Resultados

La Tabla B muestra un resumen del cambio de la TNSS desde el valor inicial hasta el postratamiento durante 6 horas en la EEC (Población ITT).

40

TABLA B

	Parámetros	Placebo	TP-1	TP-2	DYMISTA®® (Referencia)	PATANASE (Referencia)
	N	36	36	36	36	36
45 EEC inicial	Media	7,64	8,07	8,20	8,67	8,27
EEC al final del tratamiento (2 semanas)	Media	6,61	3,31	3,94	4,80	6,38
50 % De cambio con respecto al valor inicial	-	13,35	58,98	51,95	45,67	22,85

50

La Tabla C muestra un resumen del cambio de la TNSS desde el valor inicial hasta el postratamiento durante 12 horas en la EEC (Población ITT). (Los datos de NASONEX en la Tabla C provienen de su etiqueta aprobada por la FDA de EE.UU.)

55

60

65

TABLA C

	Parámetros	TP-1	TP-2	PATANASE® (Referencia)	NASONEX®*	DYMISTA® (Referencia)
	N	36	36	36	176	36
EEC inicial	Media	7,58	7,85	7,90	9,60	8,25
EEC al final del tratamiento (2 semanas)	Media	2,85	3,36	5,72	-	4,34
% De cambio con respecto al valor inicial	-	62,4	57,07	27,5	27,92	48,24

* NASONEX® (pulverización nasal de furoato de mometasona) Etiqueta aprobada por la FDA de EE.UU. (19 de enero de 2011)

La Tabla D muestra un resumen del cambio de la TOSS desde el valor inicial hasta el postratamiento durante 12 horas en la EEC (Población ITT).

TABLA D

	Parámetros	TP-1	TP-2	PATANASE® (Referencia)	DYMISTA® (Referencia)
	N	36	36	36	36
EEC inicial	Media	3,97	4,17	3,92	4,54
EEC al final del tratamiento (2 semanas)	Media	1,97	2,34	2,82	2,82
% De cambio con respecto al valor inicial	-	50,37	43,6	28,3	37,88

Los resultados del estudio muestran que una combinación de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, cuando se administra por vía nasal a un paciente humano, proporciona un tratamiento efectivo de la rinitis alérgica estacional y una reducción clínicamente significativa de los síntomas tanto nasales como no nasales asociados con la misma. La magnitud de este alivio para la TNSS fue clínicamente relevante (es decir, más de 2 unidades de diferencia, que generalmente se considera clínicamente relevante, entre los Productos de Prueba y el Placebo). El Producto de Prueba 1 mostró un mejor alivio general de los síntomas en comparación con los Productos de Referencia (PATANASE® y DYMISTA®). El inicio de la acción ocurrió a los 10 minutos para TP-1 según el cambio de iTNSS desde el valor inicial después de la primera dosis en la Visita 3 (-1,26). Sin embargo, no se pudo definir el inicio de la acción para TP-2, DYMISTA y PATANASE, ya que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio de iTNSS desde el valor inicial entre estos tratamientos y el tratamiento con placebo en 2 puntos temporales consecutivos.

Ejemplo 6

Estudio clínico de fase II de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de mometasona y olopatadina en pacientes humanos

El estudio es un estudio comparativo, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de dos concentraciones y regímenes diferentes de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina en comparación con un pulverización nasal de placebo y formulaciones individuales en monoterapia de pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina y pulverización nasal de furoato de mometasona, en sujetos (12 años de edad y mayores) con rinitis alérgica estacional (SAR).

Objetivos Claves

- Comparar la eficacia de la pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina una vez al día y la pulverización nasal de furoato de mometasona y de clorhidrato de olopatadina dos veces al día con la pulverización nasal de placebo y con las monoterapias constituyentes individuales a la misma dosis en el mismo vehículo durante 14 días de tratamiento en estudio.
- Comparar el inicio de la acción entre la pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina una vez al día y la pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina dos veces al día con el placebo y las monoterapias constituyentes individuales a la misma dosis en el mismo vehículo, después de la primera dosis de la administración del fármaco del estudio.

- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de los grupos de tratamiento individuales.

TABLA E

Productos en investigación y su administración		
Código	Producto(s) en investigación	Administración
TP-1	Pulverizaciones nasales de Clorhidrato de olopatadina + furoato de mometasona (665 µg + 25 µg)	Dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche
TP-2	Pulverización nasal de Clorhidrato de olopatadina + furoato de mometasona (665 µg + 50 µg)	Una vez al día (QD) por la mañana
GO-1	Pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina (665 µg)	Una vez al día (QD) por la mañana
GO-2	Pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina (665 µg)	Dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche
GM-1	Pulverización nasal de furoato de mometasona (50 µg)	Una vez al día (QD) por la mañana
GM-2	Pulverización nasal de furoato de mometasona (25 µg)	Dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche

Tamaño de la Muestra:

Se inscribió en el estudio un total de 1106 sujetos aleatorizados (158 sujetos por grupo de tratamiento).

Criterios Clave de Selección de Sujetos:

- Edad ≥ 12 años y mayores, inclusive de cualquier sexo.
- Historial clínico documentado de SAR (durante al menos 2 años antes de la visita de cribado) con exacerbaciones (evidencia clínica de síntomas activos) y exhibiendo un SPT positivo documentado (diámetro de la roncha al menos 5 mm mayor que la roncha de control) al alérgeno del cedro de montaña.
- Una TNSS reflexivos de 12 horas ≥ 8 de un posible 12 y una puntuación de congestión de ≥ 2 para la evaluación AM en la Visita de Cribado (Visita 1).

Diseño del Estudio:

Los sujetos se asignaron al azar al tratamiento en una relación de 1:1:1:1:1:1 a los siguientes siete grupos de tratamiento, en múltiples sitios de estudio.

Para este estudio se utilizó el diseño de doble simulación que incluye dos botellas de pulverización nasal idénticas (una para la dosificación matutina [AM] y otra para la dosificación vespertina [PM]) (Tabla F). El diseño de doble simulación está garantizado para un cegamiento adecuado, considerando que los tratamientos que se comparan varían en la frecuencia de dosificación (BID en comparación con QD).

TABLA F

Administración del Tratamiento con el Uso de Dos Botellas Idénticas de Pulverizaciones Nasales (2 pulverizaciones por orificio nasal, un total de 4 pulverizaciones por botella, por día)			
Código	Grupo de Tratamiento	Mañana (AM)	Tarde (PM)
		1 ^{ra} botella	2 ^{da} botella
TP-1	Clorhidrato de olopatadina 665 µg + furoato de mometasona 25 µg dos veces al día (BID)	Activa	Activa
TP-2	Clorhidrato de olopatadina 665 µg + furoato de mometasona 50 µg una vez al día (QD)	Activa	Placebo
GO-1	Pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina (665 µg) una vez al día (QD)	Activa	Placebo
GO-2	Pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina (665 µg) dos veces al día (BID)	Activa	Activa
GM-1	Pulverización nasal de furoato de mometasona (50 µg) una vez al día (QD)	Activa	Placebo
GM-2	Pulverización nasal de furoato de mometasona (25 µg) dos veces al día (BID)	Activa	Activa
Pbo	Pulverización nasal con placebo	Placebo	Placebo

Este estudio consistió en cuatro visitas al sitio del estudio. Después de la visita de cribado inicial (Visita 1), los sujetos que cumplían con todos los criterios de selección del estudio debían someterse a un período de prueba simple-ciego con placebo durante 7-10 días. Después de completar el período de prueba, los sujetos elegibles que cumplían con los criterios de asignación al azar se inscribieron y se asignaron al azar a uno de los siete grupos de tratamiento. A los sujetos se les dispensó la medicación según la lista de aleatorización. Se requirió que los sujetos aleatorizados se sometieran a un período de tratamiento de 2 semanas (14 días) según el protocolo para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento asignado.

Criterios de Evaluación Clave (Criterios Clínicos de Valoración):

Criterio de Valoración Primario

- Cambio con respecto al valor inicial en la rTNSS (TNSS reflexivos) promedio de 12 horas informado por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.

Criterios de Valoración Secundarios

- Cambio con respecto al valor inicial en la iTNSS (TNSS instantáneos) promedio de 12 horas informado por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en la rTOSS (TOSS reflexivos) promedio de 12 horas informada por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- El inicio de la acción para cada tratamiento se evalúa comparando el cambio con respecto al valor inicial en la iTNSS postratamiento entre cada tratamiento activo y placebo en puntos temporales definidos (antes de la primera dosis (predosis), 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min, 180 min, 210 min y 240 min) después del primer tratamiento en estudio durante 4 horas.
- Cambio con respecto al valor inicial en el cuestionario de calidad de vida de la rinoconjuntivitis (RQLQ) el día 15 entre los grupos de tratamiento para sujetos con calidad de vida deteriorada al inicio según lo definido por la puntuación RQLQ en la visita de aleatorización (RV) de 3,0 o superior (población RQLQ).

Criterios de Valoración Terciarios de Eficacia

Síntomas nasales:

- Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS informado por el sujeto en la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en iTNSS informado por el sujeto en la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS informada por el sujeto en la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.

- Cambio con respecto al valor inicial en iTNSS informado por el sujeto en la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- 5 • Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas nasales individuales reflexivos informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).
- Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas nasales individuales instantáneos informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).
- 10 • Cambio con respecto al valor inicial en el promedio de rTNSS e iTNSS informados por el sujeto por la mañana y por la tarde para cada día.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS e iTNSS informados por el sujeto por la mañana para cada día.
- 15 • Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS e iTNSS informados por el sujeto por la tarde para cada día.

Síntomas oculares:

- 20 • Cambio con respecto al valor inicial en iTOSS (TOSS instantáneos) promedio informado por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTOSS informada por el sujeto por la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.
- 25 • Cambio con respecto al valor inicial en iTOSS informado por el sujeto por la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en la rTOSS informada por el sujeto de PM durante el período de tratamiento de 14 días.
- 30 • Cambio desde el inicio en el iTOSS informado por el sujeto de PM durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas oculares individuales reflectantes informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).
- 35 • Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas oculares individuales instantáneos informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).
- Cambio con respecto al valor inicial en el promedio de las rTOSS e iTOSS informadas por el sujeto por la mañana y por la tarde para cada día.
- 40 • Cambio con respecto al valor inicial en rTOSS e iTOSS informados por el sujeto por la mañana para cada día.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTOSS e iTOSS informados por el sujeto por la tarde para cada día.
- 45

Los síntomas no nasales se evalúan de manera similar a los síntomas oculares anteriores.

El médico evaluó la puntuación de síntomas nasales (PNSS) y el cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis (RQLQ):

- 50 • El médico evaluó la puntuación de síntomas nasales (PNSS) y el médico evaluó los síntomas nasales individuales en el día 15 (Visita 4).
- Dominios individuales del RQLQ en el Día 15 (Visita 4) para la población RQLQ (definida como un sujeto con calidad de vida deteriorada al inicio del estudio).
- 55 • RQLQ en el Día 15 (Visita 4) para el conjunto de análisis completo (FAS).

Resultados

60 La Tabla G muestra un resumen del criterio de valoración clínico primario (rTNSS) y los criterios de valoración clínicos secundarios (iTNSS, rTOSS, inicio de acción y RQLQ) observados durante este estudio de fase II. Para la comparación de la terapia combinada con una monoterapia, un valor p por debajo de 0,05 se considera estadísticamente significativo.

65

TABLA G

	Criterio de valoración clínico primario	Criterios de valoración clínicos secundarios			
Grupo de Tratamiento	rTNSS	iTNSS	rTOSS	Inicio de acción	RQLQ
TP-2 vs Pbo	-1,10* p<0,001*	-1,10 p<0,001*	-0,55 p=0,004*	150 min. Estadísticamente significativo en todos los puntos temporales después de 150 min (excepto 180 min)*	-0,48 p=0,004*
TP-2 vs GO-1	-0,77 p=0,002*	-0,86 p=0,0003*	-0,36 p=0,65	NA	-0,29 p=0,085
TP-2 vs GM-1	-0,35 p=0,15	-0,34 p=0,145	-0,37 p=0,057	NA	-0,13 p=0,429
TP-1 vs Pbo	-1,17* p<0,001*	-1,10 p<0,001*	-0,41 p=0,032	No estadísticamente significativo en todos los puntos temporales	-0,56 p=0,0009*
TP-1 vs GO-2	-0,49 p=0,048*	-0,45 p=0,058	-0,03 p=0,849	NA	-0,25 p=0,135
TP-1 vs GM-2	-0,71 p=0,004*	-0,65 p=0,006*	-0,40 p=0,040*	NA	-0,41 p=0,014*

*indica significación estadística

Como puede verse en la Tabla G, la combinación de fuorato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, cuando se administra una vez al día (TP-2) o dos veces al día (TP-1) es estadísticamente superior al placebo ($p < 0,0001$) para el criterio de valoración principal, cambio en rTNSS con respecto al valor inicial. La combinación de fuorato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, cuando se administra una vez al día (TP-2) o dos veces al día (TP-1) también cumplió con criterios de valoración clínicos secundarios en el ensayo, lo que respalda su eficacia en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional (SAR). La combinación de fuorato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, cuando se administra dos veces al día (TP-1) también fue estadísticamente superior a las monoterapias individuales (GO-2 y GM-2) tanto para los criterios de valoración primarios (rTNSS) como secundarios (iTNSS).

La Tabla G2 muestra la diferencia media de mínimos cuadrados en las puntuaciones de síntomas nasales reflexivos individuales para TP-1 y TP-2 frente al placebo.

Tabla G2

Diferencia media de mínimos cuadrados en puntuaciones de síntomas nasales reflexivos individuales con TP-1 o TP-2 versus Placebo		
TP-1	Diferencia media de mínimos cuadrados (intervalo de confianza del 97,5 %)	Valor <i>p</i>
Rinorrea	-0,27 (-0,42, -0,12)	<0,001
Congestión nasal	-0,24 (-0,38, -0,99)	<0,001
Picazón nasal	-0,27 (-0,43, -0,11)	<0,001
Estornudos	-0,39 (-0,57, -0,22)	<0,001
TP-2		
Rinorrea	-0,26 (-0,40, -0,11)	<0,001
Congestión nasal	-0,22 (-0,37, -0,08)	<0,001
Picazón nasal	-0,26 (-0,42, -0,10)	<0,001
Estornudos	-0,37 (-0,55, -0,20)	<0,001

La Tabla H muestra un resumen de los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) observados durante este estudio de Fase II.

TABLA H

	Pbo (N=159)	TP-2 (N=158)	GM-1 (N=160)	GO-1 (N=158)	TP-1 (N=157)	GM-2 (N=159)	GO-2 (N=160)
Al menos 1 TEAE	13 (8,2 %)	15 (9,5 %)	15 (9,4 %)	17 (10,8 %)	17 (10,8 %)	10 (6,3 %)	25 (15,6 %)
Disgeusia	0	2 (1,3 %)	0	2 (1,3 %)	2 (1,3 %)	0	5 (3,1 %)
Dolor de cabeza	1 (0,6 %)	6 (3,8 %)	2 (1,3 %)	1 (0,6 %)	0	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)

Todos los TEAE fueron de leves a moderados. La disgeusia (1,3 %) y el dolor de cabeza (1,9 %) fueron eventos adversos (AE) informados para la combinación de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina administrados dos veces al día (BID) y una vez al día (QD), respectivamente.

Ejemplo 7

Estudio clínico de fase III de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de mometasona y olopatadina en pacientes humanos con SAR, temporada de primavera

Este estudio fue un estudio comparativo, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina en comparación con una pulverización nasal de placebo y formulaciones individuales en monoterapia de pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina y pulverización nasal de furoato de mometasona, en sujetos (12 años de edad y mayores) con rinitis alérgica estacional (SAR), temporada de primavera.

Objetivos del Estudio

- Comparar la eficacia de la pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina dos veces al día con la pulverización nasal de placebo y con las monoterapias constituyentes individuales a la misma dosis en el mismo vehículo durante 14 días de tratamiento en estudio.
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de los grupos de tratamiento individuales.
- Investigar la farmacocinética (PK) de la pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina dos veces al día.

TABLA I

Productos en investigación y su administración		
Código	Producto(s) en investigación	Administración
TP-1	Pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina + furoato de mometasona (665 µg + 25 µg)	Dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche
GO-2	Pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina (665 µg)	Dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche
GM-2	Pulverización nasal de furoato de mometasona (25 µg)	Dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche

Tamaño de la Muestra:

Se inscribieron en el estudio un total de 1180 sujetos aleatorizados (295 sujetos por grupo de tratamiento).

Criterios Clave de Selección de Sujetos:

- Edad ≥ 12 años y mayores, inclusive de cualquier sexo.
- Historial clínico documentado de SAR (durante al menos 2 años antes de la visita de cribado) con exacerbaciones (evidencia clínica de síntomas activos) durante la temporada de estudio para el polen de la temporada de montaña y exhibiendo una SPT positiva documentada (diámetro de la roncha al menos 5 mm mayor que la de control) al alérgeno del cedro de montaña.
- Una TNSS reflexivos de 12 horas ≥ 8 de un posible 12 y una puntuación de congestión de ≥ 2 para la evaluación AM en la Visita de Cribado (Visita 1).

Diseño del Estudio:

Los sujetos se asignaron al azar al tratamiento en una relación 1:1:1:1 a los siguientes cuatro grupos de tratamiento, en múltiples sitios de estudio.

TABLA J

Administración del Tratamiento con el Uso de Dos Botellas Idénticas de Pulverizaciones Nasales (2 pulverizaciones por orificio nasal, un total de 4 pulverizaciones por botella, por día)			
Código	Grupo de Tratamiento	Mañana (AM)	Tarde (PM)
		1 ^{ra} botella	2 ^{da} botella
TP-1	Clorhidrato de olopatadina 665 µg + furoato de mometasona 25 µg dos veces al día (BID)	Activa	Activa
GO-2	Pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina (665 µg) dos veces al día (BID)	Activa	Activa
GM-2	Pulverización nasal de furoato de mometasona (25 µg) dos veces al día (BID)	Activa	Activa
Pbo	Pulverización nasal con placebo	Placebo	Placebo

Este estudio consistió en cuatro visitas al sitio del estudio. Después de la visita de cribado inicial (Visita 1), los sujetos que cumplían con todos los criterios de selección del estudio debían someterse a un período de prueba simple-cego con placebo durante 7-10 días. Una vez finalizado el período de prueba, los sujetos elegibles que cumplían los criterios de aleatorización se inscribieron y asignaron al azar a uno de los cuatro grupos de tratamiento. A los sujetos se les dispensó la medicación según la lista de aleatorización. Se requirió que los sujetos aleatorizados se sometieran a un período de tratamiento de 2 semanas (14 días) según el protocolo para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento asignado. Se pidió a los sujetos que registraran las puntuaciones de los síntomas en un diario de evaluación de los síntomas. También estaban programados para tomar al menos dos muestras de sangre para la evaluación PK durante el período de tratamiento.

Criterios de Evaluación Clave (Criterios Clínicos de Valoración):

Criterio de Valoración Primario

- Cambio con respecto al valor inicial en la rTNSS (TNSS reflexivos) promedio de 12 horas informado por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.

Criterios de Valoración Secundarios

- Cambio con respecto al valor inicial en la iTNSS (TNSS instantáneos) promedio de 12 horas informado por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en la rTOSS (TOSS reflexivos) promedio de 12 horas informada por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- El inicio de la acción para cada tratamiento se evalúa comparando el cambio con respecto al valor inicial en la iTNSS postratamiento entre cada tratamiento activo y placebo en puntos temporales definidos (antes de la primera dosis (predosis), 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min, 180 min, 210 min y 240 min) después del primer tratamiento en estudio durante 4 horas.
- Cambio con respecto al valor inicial en la puntuación general del cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis (RQLQ) - Actividades estandarizadas (RQLQ(S)) en el Día 15 (Visita 4) para el conjunto de análisis completo (FAS).

Criterios de Valoración Farmacocinéticos

- PK plasmática: la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$), el tiempo para alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo durante el intervalo de dosificación (AUC_{tau}) se estimarán para el furoato de mometasona y olopatadina el Día 1 y Día 8 basado en el conjunto de análisis farmacocinético (PKAS).

Criterios de Valoración Terciarios de Eficacia

Síntomas nasales:

- Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS informado por el sujeto en la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.

ES 2 849 026 T3

- Cambio con respecto al valor inicial en iTNSS informado por el sujeto en la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.
- 5 • Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS informada por el sujeto en la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en iTNSS informado por el sujeto en la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- 10 • Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas nasales individuales reflexivos informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).
- Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas nasales individuales instantáneos informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).
- 15 • Cambio con respecto al valor inicial en el promedio de rTNSS e iTNSS informados por el sujeto por la mañana y por la tarde para cada día.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS e iTNSS informados por el sujeto por la mañana para cada día.
- 20 • Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS e iTNSS informados por el sujeto por la tarde para cada día.

Síntomas oculares:

- 25 • Cambio con respecto al valor inicial en iTOSS (TOSS instantáneos) promedio informado por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTOSS informada por el sujeto por la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.
- 30 • Cambio con respecto al valor inicial en iTOSS informado por el sujeto por la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en la rTOSS informada por el sujeto de PM durante el período de tratamiento de 14 días.
- 35 • Cambio desde el inicio en el iTOSS informado por el sujeto de PM durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas oculares individuales reflectantes informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).
- 40 • Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas oculares individuales instantáneos informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).
- 45 • Cambio con respecto al valor inicial en el promedio de las rTOSS e iTOSS informadas por el sujeto por la mañana y por la tarde para cada día.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTOSS e iTOSS informados por el sujeto por la mañana para cada día.
- 50 • Cambio con respecto al valor inicial en rTOSS e iTOSS informados por el sujeto por la tarde para cada día.

Los síntomas no nasales se evalúan de manera similar a los síntomas oculares anteriores.

- 55 Puntuación de síntomas nasales evaluados por el médico (PNSS), Actividades estandarizadas del cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis (RQLQ(S)) y Prueba de evaluación de control de rinitis (RCAT):
- Cambio con respecto al valor inicial en PNSS y el médico evaluó los síntomas nasales individuales en el Día 15 (Visita 4).
- 60 • Cambio con respecto al valor inicial en dominios individuales en el Día 15 (Visita 4) para el FAS.
- Cambio respecto al valor inicial en la puntuación general de RQLQ(S) y dominios individuales de RQLQ(S) en el Día 15 (Visita 4) para el conjunto de análisis de RQLQ(S).
- 65 • Cambio con respecto al valor inicial en el RCAT en el Día 15 (Visita 4).

- Cambio con respecto al valor inicial en dominios individuales del RCAT en el Día 15 (Visita 4).
- Dominios individuales del RQLQ en el Día 15 (Visita 4) para la población RQLQ (definida como un sujeto con calidad de vida deteriorada al inicio del estudio).
- RQLQ en el Día 15 (Visita 4) para el conjunto de análisis completo (FAS).

Resultados

La Tabla K muestra un resumen del criterio de valoración clínico primario (rTNSS) y los criterios de valoración clínicos secundarios (iTNSS, rTOSS, inicio de acción y RQLQ) observados durante este estudio de Fase III. Para la comparación de la terapia combinada con una monoterapia, un valor p por debajo de 0,05 se considera estadísticamente significativo.

TABLA K

Grupo de Tratamiento	Criterio de valoración clínico primario	Criterios de valoración clínicos secundarios			
	rTNSS	iTNSS	rTOSS	Inicio de acción	RQLQ
TP-1 vs Pbo	-0,98 p <0,0001*	-0,93 p <0,0001*	-0,49 p = 0,0014*	15 min Estadísticamente significativo en todos los puntos temporales	-0,43 p = 0,0001
TP-1 vs GO-2	-0,61 p = 0,0029*	-0,50 p = 0,0050*	-0,09 p = 0,5423	NA	-0,28 p = 0,0105
TP-1 vs GM-2	-0,39 p = 0,058	-0,36 p = 0,0413*	-0,19 p = 0,2113	NA	-0,20 p = 0,0692
GO-2 vs Pbo	-0,37 p = 0,075	-0,42 p = 0,0177*	-0,40 p = 0,0100	estadísticamente significativo a los 45 minutos solamente	-0,15 p = 0,1659
GM-2 vs Pbo	-0,59 p = 0,004	-0,57 p = 0,0017*	-0,30 p = 0,0510	No estadísticamente significativo en todos los puntos temporales	-0,23 p = 0,0345

* indica significación estadística.

Como puede verse en la Tabla K, la combinación de fuorato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, cuando se administra dos veces al día (TP-1), es estadísticamente superior al placebo (p <0,0001) para el criterio de valoración principal, el cambio en la rTNSS con respecto al valor inicial, y es estadísticamente superior a la monoterapia con clorhidrato de olopatadina (GO-2). Los criterios de valoración secundarios también fueron estadísticamente significativos para la combinación de fuorato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, cuando se administraron dos veces al día (TP-1), lo que respalda su eficacia en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional (SAR).

La combinación de fuorato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, cuando se administró dos veces al día (TP-1) también mostró un inicio de acción más rápido (rápido) (un inicio de acción en 15 minutos), medido por iTNSS, en comparación con la monoterapia con clorhidrato de olopatadina o monoterapia con fuorato de mometasona.

Todos los TEAE fueron de leves a moderados. Disgeusia (3,3 %) y dolor de cabeza (0,7 %) informados como eventos adversos para la combinación de fuorato de mometasona y clorhidrato de olopatadina administrada dos veces al día (BID).

Se midió la farmacocinética (PK) de TP-1 para un subconjunto de pacientes en el estudio clínico de fase III el día 1 y el día 8 (estado estacionario). Los resultados de PK para los pacientes que reciben TP-1 se proporcionan a continuación.

Parámetro de PK	Olopatadina		Parámetro de PK	Furoato de mometasona	
	Día 1	Día 8		Día 1	Día 8
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	n = 26	n = 25	$C_{m\acute{a}x}$ (pg/ml)	n = 26	n = 26
Media (SD)	19,82 (6,36)	19,80 (7,01)	Media (SD)	6,78 (2,71)	9,92 (3,74)
% CV	32,12	35,39	% CV	39,96	37,69
Mín-Máx	8,70-31,60	9,67 a 37,30	Mín-Máx	2,67-12,80	3,58-16,10
Media Geo (% CV Geo)	18,77 (35,61)	18,70 (35,34)	Media Geo (% CV Geo)	6,27 (42,80)	9,17 (43,88)
AUC_{τ} (ng*h/ml)	n = 26	n = 24	AUC_{τ} (pg*h/ml)	n = 26	n = 25
Media (SD)	75,48 (20,02)	88,77 (23,87)	Media (SD)	28,56 (13,33)	58,40 (27,00)
% CV	26,53	26,89	% CV	46,67	46,23
Mín-Máx	39,33-116,80	53,35-138,34	Mín-Máx	12,11-72,54	25,68-124,05
Media Geo (% CV Geo)	72,90 (27,67)	85,74 (27,54)	Media Geo (% CV Geo)	26,16 (43,51)	52,67 (49,48)
$T_{m\acute{a}x}$ (hora)	n = 26	n = 26	$T_{m\acute{a}x}$ (hora)	n = 26	n = 26
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	n = 26	n = 25	$C_{m\acute{a}x}$ (pg/ml)	n = 26	n = 26
Mediana (intervalo)	1,00 (0,25-3)	1,00 (0,25-2)	Mediana (intervalo)	1,00 (0,25-2)	1,00 (0,25-2)

Ejemplo 8

Estudio clínico de fase III de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de mometasona y olopatadina en pacientes humanos con SAR, temporada de cedro de otoño y montaña

Este estudio fue un estudio comparativo, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina en comparación con una pulverización nasal de placebo y formulaciones individuales en monoterapia de pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina y pulverización nasal de furoato de mometasona, en sujetos (12 años de edad y mayores) con rinitis alérgica estacional (SAR), temporada de cedro de otoño y montaña.

Objetivos del Estudio

- Comparar la eficacia de la pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina dos veces al día con la pulverización nasal de placebo y con las monoterapias constituyentes individuales a la misma dosis en el mismo vehículo durante 14 días de tratamiento en estudio.
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de los grupos de tratamiento individuales.

TABLA L

Productos en investigación y su administración		
Código	Producto(s) en investigación	Administración
TP-1	Pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina + furoato de mometasona (665 µg + 25 µg)	Dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche
GO-2	Pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina (665 µg)	Dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche
GM-2	Pulverización nasal de furoato de mometasona (25 µg)	Dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche

Tamaño de la Muestra:

Se inscribieron en el estudio un total de 1176 sujetos aleatorizados (-294 sujetos por grupo de tratamiento). Para este estudio, la población de sujetos son sujetos adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores) con SAR que presentan síntomas de SAR durante la temporada de alergia de otoño al alérgeno estacional relevante (por ejemplo, ambrosia).

Diseño del Estudio:

Los sujetos se asignaron al azar al tratamiento en una relación 1:1:1:1 a los siguientes cuatro grupos de tratamiento, en múltiples sitios de estudio.

TABLA M

Administración del Tratamiento con el Uso de Dos Botellas Idénticas de Pulverizaciones Nasales (2 pulverizaciones por orificio nasal, un total de 4 pulverizaciones por botella, por día)			
Código	Grupo de Tratamiento	Mañana (AM)	Tarde (PM)
		1 ^{ra} botella	2 ^{da} botella
TP-1	Clorhidrato de olopatadina 665 µg + furoato de mometasona 25 µg dos veces al día (BID)	Activa	Activa
GO-2	Pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina (665 µg) dos veces al día (BID)	Activa	Activa
GM-2	Pulverización nasal de furoato de mometasona (25 µg) dos veces al día (BID)	Activa	Activa
Pbo	Pulverización nasal con placebo	Placebo	Placebo

Este estudio consistió en cuatro visitas al sitio del estudio. Después de la visita de cribado inicial (Visita 1), los sujetos que cumplían con todos los criterios de selección del estudio debían someterse a un período de prueba simple-ciego con placebo durante 7-10 días. Una vez finalizado el período de prueba, los sujetos elegibles que cumplían los criterios de aleatorización se inscribieron y asignaron al azar a uno de los cuatro grupos de tratamiento. A los sujetos se les dispensó la medicación según la lista de aleatorización. Se requirió que los sujetos aleatorizados se sometieran a un período de tratamiento de 2 semanas (14 días) según el protocolo para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento asignado. Se pidió a los sujetos que registraran las puntuaciones de los síntomas en un diario de evaluación de los síntomas.

Criterios de Evaluación Clave (Criterios Clínicos de Valoración):

Criterio de Valoración Primario

- Cambio con respecto al valor inicial en la rTNSS (TNSS reflexivos) promedio de 12 horas informado por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.

Criterios de Valoración Secundarios

- Cambio con respecto al valor inicial en la iTNSS (TNSS instantáneos) promedio de 12 horas informado por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en la rTOSS (TOSS reflexivos) promedio de 12 horas informada por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- El inicio de la acción para cada tratamiento se evalúa comparando el cambio con respecto al valor inicial en la iTNSS postratamiento entre cada tratamiento activo y placebo en puntos temporales definidos (antes de la primera dosis (predosis), 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min, 180 min, 210 min y 240 min) después del primer tratamiento en estudio durante 4 horas.
- Cambio con respecto al valor inicial en la puntuación general del cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis (RQLQ) - Actividades estandarizadas (RQLQ(S)) en el Día 15 (Visita 4) para el conjunto de análisis completo (FAS).

Criterios de Valoración Terciarios de Eficacia

Síntomas nasales:

- Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS informado por el sujeto en la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en iTNSS informado por el sujeto en la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS informada por el sujeto en la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en iTNSS informado por el sujeto en la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas nasales individuales reflexivos informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).

- Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas nasales individuales instantáneos informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).
- 5 • Cambio con respecto al valor inicial en el promedio de rTNSS e iTNSS informados por el sujeto por la mañana y por la tarde para cada día.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS e iTNSS informados por el sujeto por la mañana para cada día.
- 10 • Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS e iTNSS informados por el sujeto por la tarde para cada día.

Síntomas oculares:

- 15 • Cambio con respecto al valor inicial en iTOSS (TOSS instantáneos) promedio informado por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTOSS informada por el sujeto por la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.
- 20 • Cambio con respecto al valor inicial en iTOSS informado por el sujeto por la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en la rTOSS informada por el sujeto de PM durante el período de tratamiento de 14 días.
- 25 • Cambio desde el inicio en el iTOSS informado por el sujeto de PM durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas oculares individuales reflectantes informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).
- 30 • Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas oculares individuales instantáneos informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).
- Cambio con respecto al valor inicial en el promedio de las rTOSS e iTOSS informadas por el sujeto por la mañana y por la tarde para cada día.
- 35 • Cambio con respecto al valor inicial en rTOSS e iTOSS informados por el sujeto por la mañana para cada día.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTOSS e iTOSS informados por el sujeto por la tarde para cada día.

40 Los síntomas no nasales se evalúan de manera similar a los síntomas oculares anteriores.

Puntuación de síntomas nasales evaluados por el médico (PNSS), Actividades estandarizadas del cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis (RQLQ(S)) y Prueba de evaluación de control de rinitis (RCAT):

- 45 • Cambio con respecto al valor inicial en PNSS y el médico evaluó los síntomas nasales individuales en el Día 15 (Visita 4).
- Cambio con respecto al valor inicial en dominios individuales en el Día 15 (Visita 4) para el FAS.
- 50 • Cambio respecto al valor inicial en la puntuación general de RQLQ(S) y dominios individuales de RQLQ(S) en el Día 15 (Visita 4) para el Conjunto de Análisis de RQLQ(S).
- Cambio con respecto al valor inicial en el RCAT en el Día 15 (Visita 4).
- 55 • Cambio con respecto al valor inicial en dominios individuales del RCAT en el Día 15 (Visita 4).

Resultados

60 La Tabla N muestra un resumen del criterio de valoración clínico primario (rTNSS) y los criterios de valoración clínicos secundarios (iTNSS, rTOSS, inicio de acción y RQLQ) observados durante este estudio de Fase III. Para la comparación de la terapia combinada con una monoterapia, un valor p por debajo de 0,05 se considera estadísticamente significativo.

TABLA N

Grupo de Tratamiento	Criterio de valoración clínico primario	Criterios de Valoración Clínicos Secundarios			
	rTNSS	iTNSS	rTOSS	Inicio de acción	RQLQ
TP-1 vs Pbo	-1,09 (p <0,001)*	-0,94 (p <0,001)*	-0,52 (p = 0,001)*	15 minutos. Estadísticamente significativo en todos los puntos temporales.	-0,45 (p = 0,0001)*
TP-1 vs. GO-2	-0,44 (p = 0,028)*	-0,41 (p = 0,0035)*	-0,17 (p = 0,297)	N/A	-0,31 (p = 0,0090)*
TP-1 vs GM-2	-0,47 (p = 0,019)*	-0,51 (p = 0,008)*	-0,35 (p = 0,030)*	N/A	-0,09 (p = 0,423)
GO-2 vs Pbo	-0,64 (p = 0,001)*	-0,54 (p = 0,005)*	-0,35 (p = 0,029)*	15 minutos. Estadísticamente significativo en todos los puntos temporales.	-0,14 (p = 0,221)
GM-2 vs Pbo	-0,62 (p = 0,002)*	-0,44 (p = 0,023)*	-0,17 (p = 0,282)	No estadísticamente significativo en cualquier temporal.	-0,36 (p = 0,0024)*

*indica significación estadística

Como puede verse en la Tabla N, la combinación de fuorato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, cuando se administra dos veces al día (TP-1), es estadísticamente superior al placebo (p <0,0001) para el criterio de valoración principal, el cambio en la rTNSS con respecto valor inicial y es estadísticamente superior a la monoterapia con clorhidrato de olopatadina (GO-2) y la monoterapia con fuorato de mometasona (GM-2). Los criterios de valoración secundarios también fueron estadísticamente significativos para la combinación de fuorato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, cuando se administraron dos veces al día (TP-1), lo que respalda su eficacia en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional (SAR).

La Tabla N2 muestra la diferencia media de mínimos cuadrados en las puntuaciones de síntomas nasales instantáneos y reflexivos individuales para el grupo TP-1 frente al grupo placebo.

Tabla N2

Diferencia Media de Mínimos Cuadrados en las Puntuaciones de Síntomas Nasales Instantáneos y Reflexivos Individuales con TP-1 frente a placebo		
Reflexivo	Diferencia media de mínimos cuadrados (intervalo de confianza del 97,5 %)	Valor p
Rinorrea	-0,30 (-0,41, -0,19)	<0,001
Congestión nasal	-0,20 (-0,30, -0,09)	<0,001
Picazón nasal	-0,23 (-0,34, -0,12)	<0,001
Estornudos	-0,41 (-0,53, -0,29)	<0,001
Instantáneos		
Rinorrea	-0,29 (-0,39, -0,18)	<0,001
Congestión nasal	-0,19 (-0,29, -0,09)	<0,001
Picazón nasal	-0,21 (-0,32, -0,10)	<0,001
Estornudos	-0,29 (-0,41, -0,18)	<0,001

La combinación de fuorato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, cuando se administró dos veces al día (TP-1) también mostró un inicio de acción más rápido (rápido) (un inicio de acción en 15 minutos), medido por iTNSS, en comparación con la monoterapia con clorhidrato de olopatadina o monoterapia con fuorato de mometasona.

Todos los TEAE fueron de leves a moderados. La disgeusia (3,8 %), malestar nasal (1 %) e infección del tracto urinario (1 %) fueron eventos adversos informados para la combinación de fuorato de mometasona y clorhidrato de olopatadina administrados dos veces al día (BID).

Ejemplo 9

Estudio clínico de fase III de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de mometasona y olopatadina en pacientes humanos

El estudio es un estudio comparativo, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos para evaluar la seguridad, eficacia y tolerabilidad a largo plazo de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de fuorato de

mometasona y clorhidrato de olopatadina en comparación con dos pulverizaciones nasales con placebo, en sujetos (12 años de edad y mayores) con rinitis alérgica perenne (PAR).

Objetivos del Estudio

5 Comparar la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo de la pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina dos veces al día con dos pulverizaciones nasales con placebo a la misma dosis en el mismo vehículo durante 52 semanas de tratamiento en estudio en sujetos con PAR.

10 Un objetivo secundario es evaluar la eficacia a largo plazo de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina en comparación con formulaciones de pulverización nasal con placebo (pH = 3,7) en sujetos con PAR.

Criterios Clave de Selección de Sujetos:

- 15
- Hombres y mujeres no embarazadas con edad \geq 12 años.
 - Un historial de PAR durante un mínimo de 2 años y una prueba de punción cutánea positiva para al menos 1 alérgeno relevante.

20

 - Una Puntuación Total de Síntomas Nasales Reflexivos (rTNSS) informada por el sujeto por la mañana \geq 5 de un posible 12 y una puntuación de congestión \geq 2 para la evaluación de la mañana (AM) en la Visita de Cribado (Visita 1).

25

 - Al final del período de prueba con placebo, para ser elegible para la aleatorización, el sujeto no había experimentado un AE que diera lugar a que no cumpliera con los criterios de inclusión del Cribado.
 - rTNSS informado por el sujeto por la mañana mínimo de un promedio de 5 (de un posible 12) durante los últimos 4 días del período de prueba (últimas 4 evaluaciones AM consecutivas desde la evaluación AM del Día 3 a la evaluación AM del día de la aleatorización)

30

 - Tuvo una puntuación de congestión nasal reflexiva informada por el sujeto por la mañana de un promedio de 2 o más durante los últimos 4 días del período de prueba (las últimas 4 evaluaciones AM consecutivas desde la evaluación AM del Día 3 a la evaluación AM del día de la aleatorización)

35

Diseño del Estudio:

40 Se inscribió en el estudio un total de 601 sujetos asignados al azar. Los sujetos se asignaron al azar al tratamiento en una relación de 4:1:1 a 3 grupos de tratamiento, en múltiples sitios. Los grupos de tratamiento se proporcionan en la Tabla O a continuación.

TABLA O

Productos en investigación y su administración		
Código	Producto(s) en investigación	Administración
TP-1	Pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina + furoato de mometasona (665 μ g + 25 μ g)	Dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche
Pbo-1	Pulverización nasal con placebo, pH 3,7	Placebo: Dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche
Pbo-2	Pulverización nasal con placebo, pH 7,0	Placebo: Dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche

55 Este estudio consistió en doce visitas al sitio del estudio. Después de la visita de cribado inicial (Visita 1), los sujetos que cumplieron con todos los criterios de selección del estudio se sometieron a un período de prueba simple-cego con placebo durante 7-10 días. Una vez finalizado el período de prueba, los sujetos elegibles que cumplían los criterios de aleatorización se inscribieron y asignaron al azar a uno de los tres grupos de tratamiento. Los sujetos aleatorizados se sometieron a un período de tratamiento de 52 semanas según el protocolo para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento asignado.

60 Criterios de Evaluación Clave (Criterios Clínicos de Valoración):

Criterios de Valoración Primarios

65

- Proporción de sujetos con eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE).
 - Proporción de sujetos con TEAE relacionados con el tratamiento.
- 5
- Incidencia, tipo y gravedad de los TEAE después de 30 semanas del tratamiento en estudio.
 - Incidencia, tipo y gravedad de los TEAE después de 52 semanas de tratamiento en estudio.
- 10
- Evaluaciones de laboratorio clínico (hematología, bioquímica sérica y análisis de orina) al inicio, Semana 30 y Semana 52.
 - Signos vitales, exámenes físicos (PE) y exámenes enfocados en oídos, nariz y garganta (ENT) y oculares al inicio, Semana 30 y Semana 52.
- 15
- Criterios de Valoración Secundarios
- Criterios de Valoración de Eficacia
- 20
- Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS promedio informado por el sujeto por la mañana durante las primeras 6, 30 y 52 semanas de tratamiento.
 - Cambio con respecto al valor inicial en la Puntuación Total de Síntomas Nasales instantáneos (iTNSS) promedio informado por el sujeto por la mañana durante las primeras 6, 30 y 52 semanas de tratamiento.
- 25
- Cambio con respecto al valor inicial en la puntuación general del Cuestionario de Calidad de Vida para Rinoconjuntivitis - Actividades Estandarizadas (RQLQ(S)) en las Semanas 6, 30 y 52 para el Conjunto de Análisis Completo (FAS).
- 30
- Otros Criterios de Valoración de Eficacia
- Otros criterios de valoración incluyeron otras evaluaciones de los síntomas nasales individuales informados por el paciente por la mañana, rTNSS e iTNSS informados por el paciente por la mañana desde el inicio hasta el final de cada semana de tratamiento, la Puntuación de Síntomas Nasales evaluada por el Médico y los síntomas nasales individuales evaluados por el médico, dominios individuales del RQLQ para la población FAS y el cambio con respecto al valor inicial en la Prueba de Evaluación del Control de la Rinitis y los dominios individuales de la Prueba de Evaluación del Control de la Rinitis.
- 35
- Conjuntos de Datos Analizados
- 40
- El Conjunto de Análisis Completo (FAS) consistió en todos los sujetos que fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis del producto en investigación y tuvieron al menos una evaluación de eficacia posterior al inicio. Este fue el conjunto de análisis primario para los análisis de eficacia.
- 45
- El Conjunto Por Protocolo (PPS) consistía en el subconjunto de FAS que no cumplía los criterios para la exclusión de PPS. El PPS fue un conjunto de análisis secundario para los análisis de eficacia (excepto para RQLQ(S)).
- 50
- El Conjunto de Análisis de Seguridad (SAS) consistió en todos los sujetos que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio después de la aleatorización y se usó para todos los análisis de seguridad.
 - El Conjunto de Análisis RQLQ(S) consistió en todos los sujetos de habla inglesa ≥ 18 años con una calidad de vida deteriorada al inicio del estudio según lo definido por la puntuación RQLQ(S) en la Visita de Aleatorización (Visita 2) de 3,0 o mayor
- 55
- Análisis de Eficacia
- El análisis de eficacia se realizó en el FAS y PPS.
- 60
- El cambio con respecto al valor inicial en la rTNSS e iTNSS promedio de AM durante las primeras 6, 30 y 52 semanas de tratamiento se analizó mediante el uso de un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) ajustando para el grupo de tratamiento en estudio, el sitio y el valor inicial (definido como el promedio de las últimas 4 evaluaciones AM consecutivas durante los últimos 4 días del período de prueba desde la evaluación AM del Día 3 a la evaluación AM del día de la aleatorización). Se presentaron las medias de mínimos cuadrados (LSM) de las diferencias de tratamiento y los intervalos de confianza del 95 % (CI del 95 %) y los valores p asociados.
- 65

Se analizaron los cambios con respecto al valor inicial en rTNSS e iTNSS al final de cada semana de tratamiento y los cambios con respecto al valor inicial en las puntuaciones de síntomas nasales individuales durante las primeras 6, 30 y 52 semanas (y al final de cada semana de tratamiento) del período de tratamiento de una manera similar a la descrita anteriormente.

Los cambios con respecto al valor inicial en RQLQ(S) en las semanas 6, 30 y 52 se analizaron para FAS y el Conjunto de Análisis RQLQ(S) mediante el uso de modelos ANCOVA ajustados para el grupo de tratamiento en estudio, el sitio y el valor inicial RQLQ(S) (lineal, continuo covariable). En cada punto de tiempo, solo se analizaron los que completaron la visita respectiva.

Los análisis de los resultados de RCAT fueron similares a los análisis de RQLQ(S) excepto que se realizó solo para el FAS.

Análisis de Seguridad

Los eventos adversos que ocurrieron después de la primera dosis de la medicación del estudio aleatorizado se definieron como TEAE.

Los criterios de valoración de seguridad relacionados con los AE fueron:

- Proporción de sujetos con TEAE.
- Proporción de sujetos con TEAE relacionados con el tratamiento.
- Incidencia, tipo y gravedad de los TEAE después de 30 semanas del tratamiento en estudio.
- Incidencia, tipo y gravedad de los TEAE después de 52 semanas de tratamiento en estudio.

Resultados

Análisis de Seguridad

La siguiente tabla resume el análisis de seguridad para los tres grupos de tratamiento durante el período de administración de 52 semanas.

Análisis de Seguridad	TP-1	Pbo-1 (pH = 3,7)	Pbo-2 (pH = 7,0)
Sujetos con al menos un TEAE: n (%)	203 (52 %)	41 (41 %)	54 (54 %)
TEAE que resultan en discontinuación: n (%)	15 (3,8 %)	2 (2,0 %)	3 (3,0 %)
SAE (todos considerados no relacionados)	7 (1,5 %)	2 (2,0 %)	3 (1,5 %)

Como puede verse, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento. La mayoría de los TEAE fueron de gravedad leve a moderada y el investigador los consideró "no relacionados". El tratamiento con TP-1 fue seguro y bien tolerado, con perfiles de seguridad consistentes con los esperados para los componentes individuales de la monoterapia. No se informaron muertes durante el estudio.

Análisis de Eficacia

La siguiente tabla resume los resultados para el criterio de valoración de eficacia: síntomas nasales promedio AM Síntomas nasales reflexivos totales (rTNSS, últimas 12 horas) (análisis de conjunto completo, FAS).

	TP-1 vs Pbo-1 (pH = 3,7)		
	6 semanas	30 semanas	52 semanas
N (TP-1/Pbo-1)	319/99	391/99	391/99
Diferencia de Tratamiento	-0,81	-0,96	-0,91
CI 95 %	-1,29, -0,32	-1,41, -0,50	-1,35, -0,47
valor de p	0,0012*	<0,0001*	<0,0001*
* Estadísticamente significativo			

Como puede verse, TP-1 demostró una mejora estadísticamente significativa y significativa en rTNSS frente a Pbo-1 (pH = 3,7) durante las primeras 6, 30 y 52 semanas del estudio.

La siguiente tabla resume los resultados para el criterio de valoración de eficacia: síntomas nasales promedio AM Síntomas nasales instantáneos totales (iTNSS, últimas 12 horas) (análisis de conjunto completo, FAS).

5

	TP-1 vs Pbo-1 (pH = 3,7)		
	6 semanas	30 semanas	52 semanas
N (TP-1/Pbo-1)	319/99	391/99	391/99
Diferencia de Tratamiento	-0,66	-0,83	-0,75
CI 95 %	-1,12, -0,20	-1,26, -0,39	-1,17, -0,33
valor de p	0,0053*	0,0002*	0,0005*
* Estadísticamente significativo			

10

15 Como puede verse, TP-1 demostró una mejora estadísticamente significativa e importante en iTNSS frente a Pbo-1 (pH = 3,7) durante las primeras 6, 30 y 52 semanas del estudio.

La siguiente tabla resume los resultados del Criterio de valoración de la Calidad de Vida: RQLQ(S) (análisis de conjunto completo, FAS).

20

	TP-1 vs Pbo-1 (pH = 3,7)		
	6 semanas	30 semanas	52 semanas
N (TP-1/Pbo-1)	371/95	322/84	286/72
Diferencia de Tratamiento	-0,42	-0,33	-0,04
CI 95 %	-0,70, -0,14	-0,60, -0,05	-0,34, -0,26
valor de p	0,0035*	0,0186*	0,7902
* Estadísticamente significativo			

25

30 Como se puede ver, TP-1 demostró una mejora significativa y estadísticamente significativa en RQLQ(S) versus Pbo-1 (pH = 3,7) durante las primeras 6 y 30 semanas del estudio.

Ejemplo 10

35 Farmacocinética de olopatadina en una combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina

40 La farmacocinética de olopatadina en una combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina se evaluó en un ensayo clínico. El ensayo clínico fue un estudio cruzado, aleatorizado, de un solo centro, de una sola dosis, de etiqueta abierta, de tres periodos, de seis secuencias para evaluar tres tratamientos administrados como una pulverización nasal. Los tres tratamientos incluyeron una combinación de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina y pulverización nasal PATANASE®.

45 Los sujetos se asignaron al azar a 1 de 6 secuencias de tratamiento en una relación de 1:1:1:1:1:1 y todos los sujetos recibieron dosis únicas de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina y pulverización nasal PATANASE®. El estudio consistió en una visita de cribado, 3 periodos de tratamiento de dosis única con periodos de lavado de 7 a 14 días entre las dosificaciones en cada periodo de tratamiento, una visita de retiro temprano si corresponde, y una llamada telefónica de seguimiento (o visita) 1 a 7 días después de completar el tercer periodo de tratamiento.

50 Un total de 30 sujetos se asignaron al azar a 1 de 6 secuencias de tratamiento y recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio. Los 30 sujetos se incluyeron en el conjunto de análisis de seguridad y el subconjunto farmacocinético. Todos menos 2 sujetos completaron el estudio por protocolo. El conjunto de análisis de seguridad consistió en 30 sujetos: 29, 29 y 30 sujetos en el conjunto de análisis de seguridad recibieron una dosis única de la combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina y pulverización nasal PATANASE®, respectivamente. El subconjunto farmacocinético consistió en 30 sujetos: 29, 29 y 30 sujetos en el subconjunto farmacocinético recibieron una dosis única de la combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina y pulverización nasal PATANASE®, respectivamente.

55 Se observaron concentraciones cuantificables de olopatadina hasta el último punto temporal (48 horas). Los 3 tratamientos fueron bien tolerados. Ningún sujeto murió o informó de un evento adverso grave; y solo un sujeto interrumpió debido a un evento adverso emergente del tratamiento (dolor orofaríngeo leve) en este estudio. Los eventos adversos emergentes del tratamiento y los eventos adversos emergentes del tratamiento relacionados con

65

el tratamiento se distribuyeron uniformemente entre los 3 tratamientos. Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron leves. No hubo ningún efecto clínicamente significativo de ninguno de los tratamientos sobre los valores de laboratorio, las mediciones de signos vitales o los parámetros del ECG.

5 Ejemplo 11

Farmacocinética del furoato de mometasona en una combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina

10 La farmacocinética de furoato de mometasona en una combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina se evaluó en un ensayo clínico. El ensayo clínico fue un estudio cruzado, aleatorizado, de un solo centro, de una sola dosis, de etiqueta abierta, de tres períodos, de seis secuencias para evaluar tres tratamientos administrados por pulverización nasal. Los tres tratamientos incluyeron una combinación de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, pulverización nasal de furoato de mometasona y pulverización nasal Nasonex®.

15 Los sujetos se asignaron al azar a 1 de 6 secuencias de tratamiento en una relación de 1:1:1:1:1:1 y todos los sujetos recibieron dosis únicas de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, pulverización nasal de furoato de mometasona y pulverización nasal Nasonex®. El estudio consistió en una visita de cribado, 3 períodos de tratamiento de dosis única con períodos de lavado de 7 a 20 14 días entre las dosificaciones en cada período de tratamiento, una visita de retiro temprano si corresponde, y una llamada telefónica de seguimiento (o visita) 1 a 7 días después de completar el tercer período de tratamiento.

25 **[1]** Un total de 30 sujetos se asignaron al azar a 1 de 6 secuencias de tratamiento y recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio. Los 30 sujetos se incluyeron en el conjunto de análisis de seguridad y el subconjunto farmacocinético. Todos menos 2 sujetos completaron el estudio por protocolo. El conjunto de análisis de seguridad consistió en 30 sujetos: 29, 29 y 30 sujetos en el conjunto de análisis de seguridad recibieron una dosis única de la combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, pulverización nasal de furoato de mometasona y pulverización nasal Nasonex®, respectivamente. El subconjunto farmacocinético consistió en 30 sujetos: 29, 29 y 30 sujetos en el subconjunto farmacocinético recibieron una dosis única de la combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina, pulverización nasal de furoato de mometasona y pulverización nasal Nasonex®, respectivamente.

35 Se observaron concentraciones cuantificables de furoato de mometasona hasta el último momento (72 horas). Los 3 tratamientos fueron bien tolerados. Ningún sujeto murió o informó de un evento adverso grave, o interrumpió debido a un evento adverso emergente del tratamiento en este estudio. Los eventos adversos emergentes del tratamiento se distribuyeron uniformemente entre los 3 tratamientos. Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron leves. No hubo ningún efecto clínicamente significativo de ninguno de los tratamientos sobre los valores de laboratorio, las mediciones de signos vitales o los parámetros del ECG.

40

Terapia	Parámetros Farmacocinéticos			
	AUC _(0-t)	AUC _(0-infinito)	C _{máx}	T _{máx}
Olopatadina en combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina	70,95 ng•h/ml	83,26 ng•h/ml	17,27 ng/ml	1,00 h
Furoato de mometasona en combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina	84,97 pg•h/ml	103,77 pg•h/ml	10,81 pg/ml	1,00 h
Biodisponibilidad relativa de la combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina versus:				
Patanase® (% de la relación de la media geométrica)	87,87	93,80	84,68	-
Nasonex® (% de la relación de la media geométrica)	109,92	115,14	141,84	-
clorhidrato de olopatadina (% de la relación de la media geométrica)	86,92	92,83	86,63	-
furoato de mometasona (% de la relación de la media geométrica)	118,36	118,50	113,83	-

60

Ejemplo 12

Estudio clínico de fase III de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de mometasona y olopatadina en pacientes pediátricos

65

Este estudio es un estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, de 12 semanas para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina en comparación con una pulverización nasal con placebo en sujetos pediátricos (de 2 a menos de 12 años) con rinitis alérgica estacional perenne (PAR).

5 **Objetivos del Estudio**

10 Comparar la eficacia de la pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina (administrado como 1 pulverización por fosa nasal dos veces al día) con una pulverización nasal de placebo para el tratamiento en sujetos pediátricos (de ≥ 2 a <12 años) con PAR.

15 Un objetivo secundario es comparar la seguridad y la tolerabilidad de la pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina con una pulverización nasal de placebo durante 12 semanas del tratamiento en estudio.

15 **Criterios de Selección de Sujetos Clave**

- Sujetos hombres o mujeres no embarazadas de ≥ 2 a <12 años, a partir de la Visita de Cribado (Visita 1).
- 20 • Historia clínica documentada de PAR (≥ 12 meses para sujetos de edad ≥ 6 a <12 años, ≥ 6 meses para sujetos de edad ≥ 2 a <6 años antes de la Visita de Cribado [Visita 1]) con exacerbaciones (evidencia clínica de síntomas activos). A juicio del Investigador, la PAR debe haber sido lo suficientemente grave para haber requerido tratamiento (ya sea continuo o intermitente) en el pasado y se espera que requiera tratamiento durante la duración del estudio.
- 25 • Prueba de punción cutánea positiva documentada (diámetro de la roncha al menos 3 mm mayor que la roncha del control negativo) para al menos un alérgeno conocido por inducir PAR. Se acepta la documentación de un resultado positivo dentro de los 12 meses anteriores a la Visita de Cribado (Visita 1). Prueba de alérgenos positiva para el sujeto que debe ser consistente con el historial médico de PAR. Además, se espera que el sujeto esté expuesto al alérgeno PAR para el que dio positivo a través de la prueba de punción cutánea durante toda la duración del estudio.
- 30 • Un valor de rTNSS de 12 horas de ≥ 6 (de un posible 12) para la evaluación de la mañana en la Visita de Cribado (Visita 1).

35 **Diseño del Estudio**

40 Un total de aproximadamente 540 sujetos (≥ 2 a <12 años) serán aleatorizados en el estudio en una relación de 2:1 para una combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina (360 sujetos) versus pulverización nasal con placebo (180 sujetos).

45 El estudio tendrá una duración de 12 semanas. La participación del sujeto puede extenderse hasta 13 a 14 semanas que consiste en hasta 7 a 10 días de un período de cribado/prueba con placebo y 12 semanas de período de tratamiento con períodos de ventana permitidos para las visitas del estudio. Los grupos de tratamiento se proporcionan en la tabla siguiente.

Productos en investigación y su administración

50	Producto(s) en investigación	Administración
	Pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina + furoato de mometasona (665 μg + 25 μg) *	1 pulverización por fosa nasal, dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche
	Pulverización nasal con placebo	Placebo - 1 pulverización por fosa nasal dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche
55	* - Cada pulverización proporciona 665 μg de clorhidrato de olopatadina y 25 μg de furoato de mometasona.	

Criterio de Valoración Primario:

- 60 • Cambio con respecto al valor inicial en la Puntuación Total de Síntomas Nasales reflexivos (rTNSS) de 12 horas promedio informada por el sujeto por la mañana y por la tarde durante las primeras 4 semanas de tratamiento para sujetos de ≥ 6 a <12 años.

Criterio(s) de Valoración Secundario(s):

65

ES 2 849 026 T3

- Cambio con respecto al valor inicial en la Puntuación Total de Síntomas Nasales instantáneos (iTNSS) de 12 horas promedio informada por el sujeto por la mañana y por la tarde durante las primeras 4 semanas de tratamiento para sujetos de ≥ 6 a < 12 años de edad.
- 5 • Cambio con respecto al valor inicial en la rTNSS de 12 horas promedio informada por el sujeto por la mañana y por la tarde durante las primeras 4 semanas de tratamiento para sujetos de ≥ 2 a < 12 años de edad.
- Cambio con respecto al valor inicial en la iTNSS de 12 horas promedio informada por el sujeto por la mañana y por la tarde durante las primeras 4 semanas de tratamiento para sujetos de ≥ 2 a < 12 años de edad.
- 10 • Cambio con respecto al valor inicial en la puntuación general del Cuestionario de Calidad de Vida de la Rinoconjuntivitis Pediátrica (PRQLQ) en la Semana 4 entre los grupos de tratamiento.

Otro(s) Criterio(s) de Valoración:

15 Síntomas nasales:

TNSS - primeras 4 semanas, sujetos con edad ≥ 6 a ≤ 12 años:

- 20 • Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS promedio informado por el sujeto por la mañana durante las primeras 4 semanas de tratamiento.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS promedio informado por el sujeto por la tarde durante las primeras 4 semanas de tratamiento.
- 25 • Cambio con respecto al valor inicial en iTNSS promedio informado por el sujeto por la mañana durante las primeras 4 semanas de tratamiento.
- Cambio con respecto al valor inicial en iTNSS promedio informado por el sujeto por la tarde durante las primeras 4 semanas de tratamiento.
- 30 • Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas nasales individuales reflexivos informados por el sujeto durante las primeras 4 semanas del período de tratamiento (AM, PM y promedio de AM y PM).
- 35 • Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas nasales individuales instantáneo informados por el sujeto durante las primeras 4 semanas del período de tratamiento (AM, PM y promedio de AM y PM).
- Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS e iTNSS informados por el sujeto para cada día (AM, PM y promedio de AM y PM).

40 TNSS - primeras 4 semanas, sujetos con edad ≥ 2 a ≤ 6 años:

- 45 • Cambio con respecto al valor inicial en la rTNSS de 12 horas promedio informada por el sujeto por la mañana y por la tarde durante las primeras 4 semanas de tratamiento para sujetos con edad ≥ 2 a < 6 años de edad.
- Cambio con respecto al valor inicial en la iTNSS de 12 horas promedio informada por el sujeto por la mañana y por la tarde durante las primeras 4 semanas de tratamiento para sujetos con edad ≥ 2 a < 6 años de edad.

50 TNSS - primeras 4 semanas, sujetos con edad ≥ 2 a ≤ 12 años:

- 55 • Cambio con respecto al valor inicial en la rTNSS de 12 horas promedio informada por el sujeto por la mañana y por la tarde durante las primeras 4 semanas de tratamiento para sujetos con edad ≥ 2 a < 12 años de edad.
- Cambio con respecto al valor inicial en la iTNSS de 12 horas promedio informada por el sujeto por la mañana y por la tarde durante las primeras 4 semanas de tratamiento para sujetos con edad ≥ 2 a < 12 años de edad.

Los resultados adicionales de la Puntuación Total de Síntomas Nasales (TNSS) se evaluarán para lo siguiente (por ejemplo, AM, PM, Síntomas individuales):

- 60 • 12 semanas, sujetos con edad ≥ 6 a < 12 años.
- 12 semanas, sujetos con edad ≥ 2 a < 6 años.
- 12 semanas, sujetos con edad ≥ 2 a < 12 años.

65

Puntuación de Síntomas Nasales Evaluada por el Médico (PNSS):

- Cambio con respecto al valor inicial en la PNSS y el médico evaluó los síntomas nasales individuales en las Semanas 4 y 12.

Cuestionario de Calidad de Vida de la Rinoconjuntivitis Pediátrica (PRQLQ):

- Dominios individuales del PRQLQ en las Semanas 4 y 12.

Ejemplo 13

Estudio clínico de fase III de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de mometasona y olopatadina en pacientes pediátricos

Este estudio es un estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, de 14 días para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de una combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina en comparación con una pulverización nasal con placebo durante 14 días en sujetos pediátricos (de 6 a menos de 12 años) con rinitis alérgica estacional (SAR).

Objetivos del Estudio

Comparar la eficacia de la pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina (administrado como 1 pulverización por fosa nasal dos veces al día) con una pulverización nasal de placebo para el tratamiento en sujetos pediátricos (con edad ≥ 6 a <12 años) con SAR.

Un objetivo secundario es comparar la seguridad y la tolerabilidad de la pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina con una pulverización nasal con placebo durante el periodo del estudio.

Criterios de Selección de Sujetos Clave

- Sujetos hombres o mujeres no embarazadas con edad ≥ 6 a <12 años, en la Visita de Cribado (Visita 1).
- Historial clínico documentado de SAR (durante al menos 2 años antes de la Visita de Cribado [Visita 1]) con exacerbaciones (evidencia clínica de síntomas activos) durante la temporada de estudio para el alérgeno estacional relevante (polen de árboles/pastos). La SAR debe haber sido lo suficientemente grave como para haber requerido tratamiento (ya sea continuo o intermitente) en el pasado y, a juicio del investigador, se espera que requiera tratamiento durante todo el período del estudio.
- Sensibilidad demostrada a al menos 1 alérgeno estacional (polen de árboles/pasto) que se sabe que induce SAR mediante una prueba de punción cutánea positiva documentada (diámetro de la roncha al menos 5 mm mayor que el control negativo) a un alérgeno estacional relevante. Se acepta la documentación de un resultado positivo dentro de los 12 meses anteriores a la Visita de Cribado (Visita 1). El alérgeno positivo del sujeto debe coincidir con el historial médico de SAR. Además, se espera que el sujeto esté adecuadamente expuesto al alérgeno de SAR que haya dado positivo durante toda la duración del estudio.
- Un valor de Puntuación Total de Síntomas Nasales (rTNSS) reflexivos de 12 horas de ≥ 6 (de un posible 12) para la evaluación de la mañana (AM) en la Visita de Cribado (Visita 1).

Diseño del Estudio

Un total de aproximadamente 450 sujetos (≥ 6 a <12 años) serán aleatorizados en el estudio en una relación de 1:1 para una combinación de dosis fija de pulverización nasal de furoato de mometasona y clorhidrato de olopatadina (225 sujetos) versus pulverización nasal con placebo (225 sujetos).

Los grupos de tratamiento se proporcionan en la tabla siguiente.

Productos en investigación y su administración

Producto(s) en investigación	Administración
Pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina + furoato de mometasona (665 μg + 25 μg)*	1 pulverización por fosa nasal, dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche
Pulverización nasal con placebo	Placebo - 1 pulverización por fosa nasal dos veces al día (BID) por la mañana y por la noche
* - Cada pulverización proporciona 665 μg de clorhidrato de olopatadina y 25 μg de furoato de mometasona.	

La participación del sujeto puede ser de 22 días a 27 días con 7 a 10 días de cribado/período de prueba y 14 días de período de tratamiento, con períodos de ventana permitidos para las visitas del estudio.

Criterios de Evaluación Clave (Criterios Clínicos de Valoración):

- 5 Criterio de Valoración Primario
- Cambio con respecto al valor inicial en la Puntuación Total de Síntomas Nasales reflexivos (rTNSS) promedio de 12 horas informado por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.

- 10 Criterio(s) de Valoración Secundario(s):
- Cambio con respecto al valor inicial en la Puntuación Total de Síntomas Nasales instantáneos (iTNSS) promedio de 12 horas informado por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.

- 15
- Cambio con respecto al valor inicial en la puntuación general del Cuestionario de Calidad de Vida de la Rinoconjuntivitis Pediátrica (PRQLQ) el Día 15 (Visita 4) entre los grupos de tratamiento.
 - Cambio con respecto al valor inicial en la Puntuación Total de Síntomas Oculares (rTOSS) promedio de 12 horas informada por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.

- 20 Otro(s) Criterio(s) de Valoración de Eficacia:
- 25 Síntomas Nasales

- Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS informado por el sujeto en la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en iTNSS informado por el sujeto en la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS informada por el sujeto en la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en iTNSS informado por el sujeto en la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
- Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas nasales individuales reflexivos informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).
- Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas nasales individuales instantáneos informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).
- Cambio con respecto al valor inicial en el promedio de rTNSS e iTNSS informados por el sujeto por la mañana y por la tarde para cada día.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS e iTNSS informados por el sujeto por la mañana para cada día.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTNSS e iTNSS informados por el sujeto por la tarde para cada día.

- 50 Síntomas Oculares:
- Cambio con respecto al valor inicial en la Puntuación Total de Síntomas Oculares instantáneos (iTOSS) promedio informada por el sujeto por la mañana y por la tarde durante el período de tratamiento de 14 días.
 - Cambio con respecto al valor inicial en rTOSS informada por el sujeto por la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.
 - Cambio con respecto al valor inicial en iTOSS informado por el sujeto por la mañana durante el período de tratamiento de 14 días.
 - Cambio con respecto al valor inicial en la rTOSS informada por el sujeto de PM durante el período de tratamiento de 14 días.
 - Cambio desde el inicio en el iTOSS informado por el sujeto de PM durante el período de tratamiento de 14 días.

- Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas oculares individuales reflectantes informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).
- 5 • Cambio con respecto al valor inicial en los síntomas oculares individuales instantáneos informados por el sujeto durante el período de tratamiento de 14 días (AM, PM y promedio de AM y PM).
- Cambio con respecto al valor inicial en el promedio de las rTOSS e iTOSS informadas por el sujeto por la mañana y por la tarde para cada día.
- 10 • Cambio con respecto al valor inicial en rTOSS e iTOSS informados por el sujeto por la mañana para cada día.
- Cambio con respecto al valor inicial en rTOSS e iTOSS informados por el sujeto por la tarde para cada día.

15 Los síntomas no nasales se evaluarán de manera similar a los síntomas oculares anteriores (como se describe en el Plan de Análisis Estadístico [SAP]).

Puntuación de Síntomas Nasales Evaluada por el Médico (PNSS):

- 20 • Cambio con respecto al valor inicial en PNSS y el médico evaluó los síntomas nasales individuales en el Día 15 (Visita 4).

Cuestionario de Calidad de Vida de la Rinoconjuntivitis Pediátrica (PRQLQ):

- 25 • Cambio con respecto al valor inicial en dominios individuales del PRQLQ en el Día 15.

30 Aunque la invención en la presente descripción se ha descrito con referencia a modalidades particulares, debe entenderse que estas modalidades son meramente ilustrativas de los principios y aplicación de la presente invención. Por tanto, debe entenderse que se pueden realizar numerosas modificaciones a las modalidades ilustrativas y que se pueden idear otras disposiciones sin apartarse del alcance de la presente invención como se describió.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo dispensador y una composición farmacéutica (360) para administración nasal a un humano, que comprende:
- 5 un recipiente (310) que tiene un fondo interno de forma cónica (320), en donde el fondo interno está inclinado hacia abajo desde un lado del recipiente hacia un centro, el centro ubicado a lo largo de un eje longitudinal del recipiente, el fondo interno que incluye un pocillo adicional profundizado angularmente (325) ubicado en el centro alrededor del eje longitudinal, dicho pocillo que incluye una ranura (365) en el mismo, la ranura que profundiza aún más un fondo interno del pocillo, la ranura que se extiende a través del eje longitudinal del recipiente, por lo que el fondo interno del pocillo, en el centro, es el punto bajo (330) del fondo interno del recipiente;
- 10 un cabezal dispensador (515) para dispensar la composición farmacéutica del recipiente, el cabezal dispensador que comprende al menos una bomba, un canal dispensador (521) y un orificio dispensador (517);
- 15 un tubo de inmersión (350) que se extiende a lo largo del eje longitudinal del recipiente, el tubo de inmersión que tiene un extremo proximal que se comunica con el cabezal dispensador y un extremo distal abierto que se extiende hacia el pocillo; y
- 20 una composición farmacéutica acuosa en el recipiente, la composición que comprende:
- 0,001 % p/p a 0,075 % p/p de mometasona, un éster de la misma o una sal de la misma en forma de partículas;
- 0,5 % p/p a 0,8 % p/p de olopatadina o su sal en forma disuelta; y
- 25 un hidrocoloide en una cantidad suficiente para inhibir la separación de fases durante al menos 24 horas cuando se almacena a 25 ± 2 °C y 60 % \pm 5 % de humedad relativa.
2. El dispositivo y la composición de la reivindicación 1, en donde el extremo distal abierto del tubo de inmersión (350) se extiende hasta una parte superior de la ranura (365).
- 30 3. El dispositivo y la composición de la reivindicación 1, en donde una dimensión de la ranura (365), que profundiza aún más el fondo interno (320) del pocillo (325), no afecta un fondo externo del pocillo, ya que la dimensión está dentro de un grosor de la pared del fondo del pocillo.
- 35 4. El dispositivo y la composición de la reivindicación 1, en donde la ranura (365) profundiza aún más un fondo interno (320) del pocillo (325) en una dimensión mayor que el grosor de la pared del fondo del pocillo, requiriendo así la modificación de un fondo externo de al menos el pocillo, en donde un reborde de soporte (470), con la ranura en el mismo, se extiende desde al menos un fondo externo del pocillo, extendiéndose también el reborde de soporte a través del eje longitudinal del recipiente (310).
- 40 5. El dispositivo y la composición de la reivindicación 4, en donde el extremo distal abierto del tubo de inmersión (350) se extiende hacia la ranura (365) o está ubicado en una parte superior de la ranura.
6. El dispositivo y la composición de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica (360) contiene no más del 1 % de impurezas totales cuando se almacena por hasta 12 meses.
- 45 7. El dispositivo y la composición de la reivindicación 1, en donde el dispositivo dispensador dispensa 100 μ l de la composición por accionamiento, en donde un único accionamiento dispensa 665 mcg de olopatadina y 25 mcg o 50 mcg de mometasona.
- 50 8. El dispositivo y la composición de la reivindicación 1, en donde el cabezal dispensador (515) está definido exteriormente por al menos una pared de extremo (519) y una pared lateral (527), la pared de extremo que incluye el orificio dispensador (517); el dispositivo dispensador que incluye además una tapa (510) que se puede unir de manera liberable al cabezal dispensador para cubrir al menos el orificio dispensador, la tapa que incluye un manguito de sellado (530), que se extiende desde una superficie interior de la tapa, que se comunica de manera hermética con un perímetro de la pared lateral del cabezal dispensador.
- 55 9. El dispositivo y la composición de la reivindicación 8, en donde un diámetro interior de un extremo distal (536) del manguito de sellado (530) es menor que un diámetro exterior de la pared lateral (527) del cabezal dispensador (515), en un punto de comunicación del manguito de sellado con la pared lateral, para crear el sello hermético cuando la tapa (510) está en la posición cerrada, por lo que el extremo distal del manguito de sellado se deforma radialmente.
- 60 10. El dispositivo y la composición de la reivindicación 1, en donde la composición, cuando se suministra desde el dispositivo dispensador a un paciente que padece rinitis alérgica, proporciona alivio de los síntomas de la rinitis alérgica.
- 65

- 5 11. El dispositivo y la composición de la reivindicación 1, en donde la composición comprende 0,025 % p/p de furoato de mometasona, 0,665 % p/p de clorhidrato de olopatadina, 0,5 % p/p de carboximetilcelulosa sódica, 1,2 % p/p de mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, 0,02 % p/p de cloruro de benzalconio, 0,4 % p/p de cloruro de sodio, 0,01 % p/p de edetato de disodio, 0,94 % p/p de fosfato de sodio heptahidratado y (9) 0,01 % p/p de polisorbato 80.
- 10 12. El dispositivo dispensador y la composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el cabezal dispensador está definido exteriormente por al menos una pared de extremo y una pared lateral, la pared de extremo que incluye el orificio dispensador;
y en donde el dispositivo y la composición farmacéutica comprenden, además:
una tapa que se puede unir de manera liberable al cabezal dispensador para cubrir al menos el orificio dispensador, la tapa que incluye un manguito de sellado, que se extiende desde una superficie interior de la tapa, que se comunica de manera hermética con un perímetro de la pared lateral del cabezal dispensador.
- 15 13. El dispositivo y la composición de la reivindicación 12, en donde el manguito de sellado se extiende desde una pared interior superior de la tapa.
- 20 14. El dispositivo y la composición de la reivindicación 13, en donde el diámetro interior de un extremo distal del manguito de sellado es menor que el diámetro exterior de la pared lateral del cabezal dispensador, en un punto de comunicación del manguito de sellado con la pared lateral, para crear el sello hermético cuando la tapa está en la posición cerrada, por lo que el extremo distal del manguito de sellado se deforma radialmente.
- 25 15. El dispositivo y la composición de la reivindicación 13, en donde el manguito de sellado tiene un grosor de pared que disminuye a medida que el manguito de sellado se extiende alejándose de la pared interior superior de la tapa.
- 30 16. El dispositivo y la composición de la reivindicación 12, en donde la tapa incluye, en su interior, una o más lengüetas sobresalientes que encajan a presión contra la pared lateral del cabezal dispensador para sujetar la tapa de manera segura sobre el cabezal dispensador en la posición cerrada.
- 35 17. El dispositivo y la composición de la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica tiene un pH de 3,3-4,1 y una osmolalidad en el intervalo de 200 mOsm/kg a 400 mOsm/kg.
18. El dispositivo y la composición de la reivindicación 12, en donde el dispositivo dispensador dispensa 100 µl de la composición por accionamiento, en donde un único accionamiento dispensa 665 mcg de clorhidrato de olopatadina y 25 mcg o 50 mcg de furoato de mometasona.

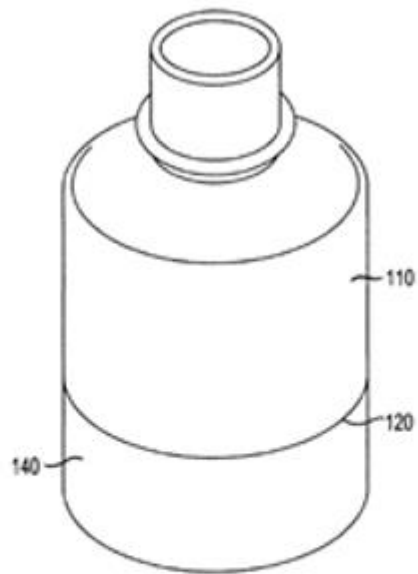


Figura 1

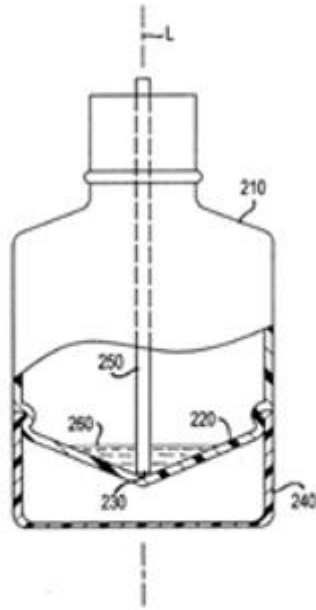


Figura 2

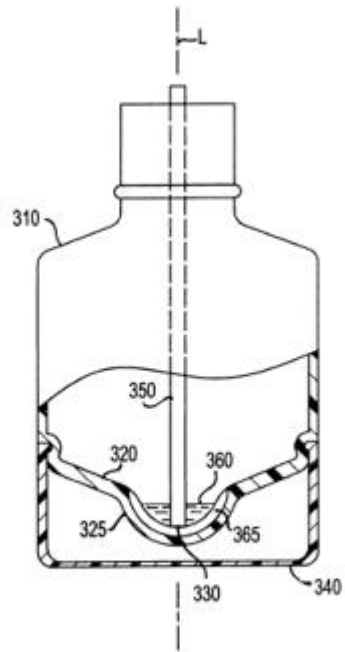


Figura 3

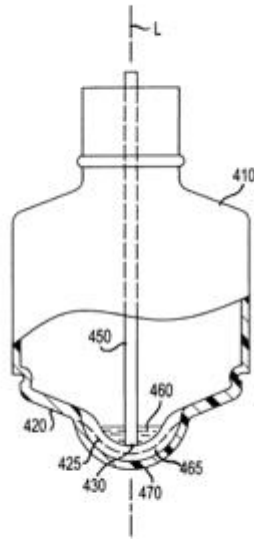


Figura 4A

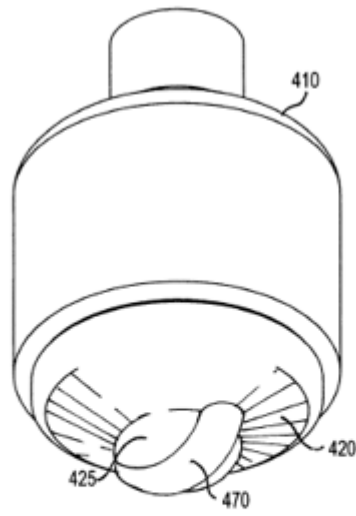


Figura 4 B

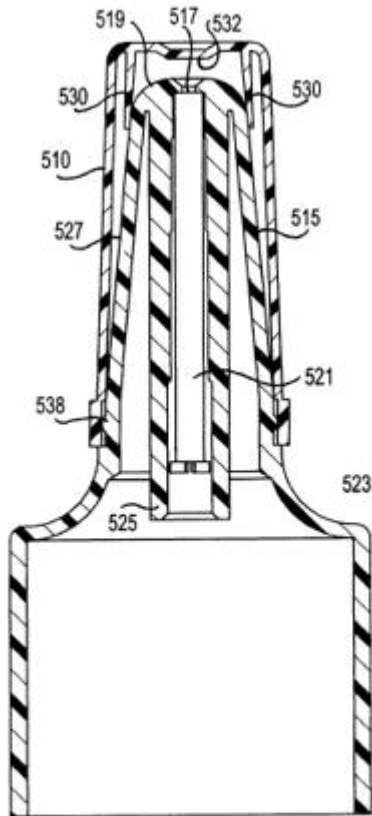


Figura 5A

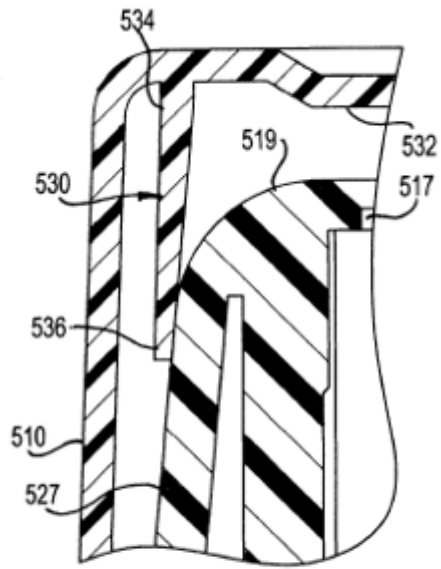


Figura 5B

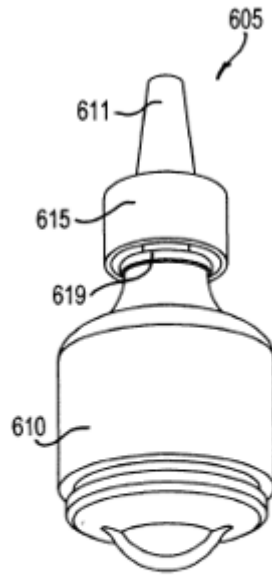


Figura 6