



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

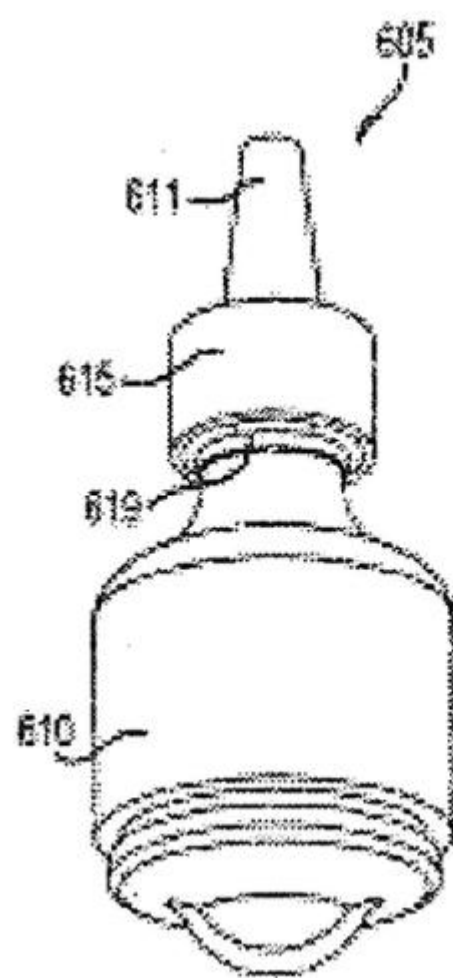


1-0034108

(51)⁷ A61K 9/00; B05B 11/00; A61M 15/08; (13) B
A61K 47/02; A61M 11/00

-
- (21) 1-2018-05551 (22) 28/06/2018
(86) PCT/US2018/040098 28/06/2018 (87) WO2019/006173 03/01/2019
(30) 15/636,120 28/06/2017 US; 15/691,500 30/08/2017 US; 15/716,661 27/09/2017 US;
15/842,063 14/12/2017 US; 15/903,597 23/02/2018 US; 201821014426 16/04/2018
IN
(45) 25/11/2022 416 (43) 25/07/2019 376A
(73) GLENMARK SPECIALTY S.A. (CH)
Avenue Léopold-Robert 37, 2300 La Chaux-De-Fonds, Switzerland
(72) DHUPPAD, Ulhas R. (IN); KATKURWAR, Ashok (IN); GUPTA, Yashwant (IN);
ANKAM, Rajesh (IN); DHATRAK, Chandrakant (IN); KHAIRATKAR-JOSHI,
Neelima (IN); KULKARNI, Abhay (IN); WALE, Dinesh Pradeep (IN); BHOSALE,
Vikram Mansingh (IN); AGARWAL, Piyush (IN); KEOHANE, Patrick (GB);
TANTRY, Sudeesh K. (US); OH, Chad (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
-

(54) THIẾT BỊ PHÂN PHỐI DƯỢC PHẨM DÙNG QUA ĐƯỜNG MŨI CHO NGƯỜI
(57) Sáng chế đề cập đến thiết bị phân phối dược phẩm dùng qua đường mũi cho người, bao gồm bình chứa; đầu phân phối có ít nhất là bơm, kênh phân phối, và lỗ phân phối; ống nhúng; và dược phẩm chứa mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua). Bình chứa này có thể có đáy bên trong hình nón, được làm nghiêng xuống hướng đến tâm, và hốc sâu nghiêng hơn, nằm giữa, với ống nhúng kéo dài vào trong hốc. Nắp tùy ý được bố trí bao gồm đai bịt kín nối với chu vi của thành bên của đầu phân phối theo cách bịt kín.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thiết bị phân phối được phẩm dùng qua đường mũi cho người để điều trị bệnh viêm mũi; và cụ thể hơn sáng chế đề cập đến thiết bị phân phối được phẩm chứa mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh viêm mũi là một thuật ngữ y học để chỉ tình trạng kích thích và tình trạng viêm màng niêm mạc bên trong mũi. Bệnh viêm mũi có thể gây ra các triệu chứng khác, như hắt hơi, ngứa mũi, ho, đau đầu, mệt mỏi, khó chịu, và suy giảm nhận thức. Do đó, vẫn còn nhu cầu về thiết bị phân phối được phẩm dễ sử dụng, hiệu quả, đáng tin cậy có hiệu quả cao trong việc điều trị bệnh viêm mũi. US2016/0287612 đề cập đến được phẩm chứa mometason kết hợp với olopatadin.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến thiết bị phân phối được phẩm chứa mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua) dùng qua đường mũi. Thiết bị phân phối và được phẩm này đặc biệt thích hợp để điều trị bệnh viêm mũi dị ứng ở đối tượng là người. Việc kết hợp thiết bị phân phối và được phẩm giúp đạt được việc dùng liều nhất quán của các thành phần mometason và olopatadin. Theo một phương án, các được phẩm này chứa mometason furoat và olopatadin hydroclorua.

Theo một phương án, thiết bị phân phối và được phẩm dùng qua đường mũi cho đối tượng là người bao gồm (a) bình chứa dùng để chứa được phẩm; (b) đầu phân phối dùng để phân phối được phẩm trong bình chứa, đầu phân phối này ít nhất bao gồm bơm hoặc cơ cấu van, kênh phân phối, và lỗ phân phối; (c) ống nhúng kéo dài dọc trục dọc của bình chứa, ống nhúng có đầu gần nối với đầu phân phối và đầu xa hở kéo dài vào trong bình chứa; và (d) được phẩm trong bình chứa và nối với đầu xa của ống nhúng, trong đó được phẩm chứa mometason, este của nó, hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó. Theo một phương án, được phẩm là hỗn dịch chứa nước chứa hydrocoloit, trong đó

mometason có mặt ở dạng hạt và olopatadin có mặt ở dạng hòa tan. Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm này chứa một lượng hydrocoloit thích hợp sao cho dược phẩm này có độ nhớt nằm trong khoảng từ 10cps đến 200cps hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20cps đến 150cps. Dược phẩm có thể chứa mometason với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% khối lượng/khối lượng đến 0,075% khối lượng/khối lượng, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó ở dạng hạt, và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua) ở dạng hòa tan với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 0,8% khối lượng/khối lượng. Nắp để che đầu của đầu phân phối cũng có thể được bao gồm.

Theo một khía cạnh, bình chứa này có đáy bên trong hình nón, trong đó đáy bên trong được làm nghiêng xuống từ một phía của bình chứa đến tâm. Tâm này được bố trí dọc trục dọc của bình chứa này. Đáy bên trong có thể bao gồm một hốc được làm sâu thêm nằm ở giữa quanh trục dọc, trong đó tâm là một điểm dưới của đáy bên trong của bình chứa này. Theo một khía cạnh, đầu xa của ống nhúng có thể được kéo dài vào hốc này, hoặc có thể được bố trí ở phía trên của hốc.

Theo một khía cạnh khác, hốc của đáy bên trong của bình chứa này có thể còn bao gồm một rãnh trong đó. Rãnh này còn làm sâu hơn đáy bên trong của hốc và kéo dài qua trục dọc của bình chứa này. Do đó, đáy bên trong của hốc, ở tâm, là điểm dưới của đáy bên trong của bình chứa. Theo một khía cạnh, đầu xa hờ của ống nhúng có thể kéo dài vào trong rãnh hoặc có thể nằm ở phía trên của rãnh. Cũng theo một khía cạnh, kích cỡ của rãnh, mà làm sâu hơn đáy bên trong của hốc, không làm ảnh hưởng đến đáy bên ngoài của hốc, vì kích cỡ làm sâu thêm của rãnh là nằm trong khoảng chiều dày thành đáy của hốc.

Cũng theo một khía cạnh khác, ít nhất hốc của đáy bên trong của bình chứa còn bao gồm rãnh trong đó. Rãnh này còn làm sâu đáy bên trong của hốc với kích cỡ lớn hơn chiều dày thành đáy của hốc, do đó cần thay đổi đáy bên ngoài của ít nhất là hốc. Theo khía cạnh này, hạt đỡ, với rãnh trong đó, kéo dài từ ít nhất đáy bên ngoài của hốc. Hạt đỡ cũng kéo dài qua trục dọc của bình chứa. Theo khía cạnh này, đầu xa hờ của ống nhúng có thể kéo dài vào trong rãnh hoặc có thể nằm ở phía trên của rãnh.

Theo một khía cạnh khác, đầu phân phối được bố trí phía ngoài bởi ít nhất một thành đáy hoặc thành trên và thành bên. Thành đáy có lỗ phân phối được bao gồm trong

đó. Theo một khía cạnh, nắp có thể được gắn với đầu phân phối theo kiểu tháo ra được để che ít nhất là lỗ phân phối. Nắp bao gồm một đai bịt kín mà có thể kéo dài từ mặt trong của nắp và nối theo cách bịt kín hoặc không rõ với chu vi của thành bên của đầu phân phối.

Cũng theo một khía cạnh khác, đường kính bên trong của đầu xa của đai bịt kín là nhỏ hơn đường kính bên ngoài của thành bên của đầu phân phối, tại vị trí nối của đai bịt kín với thành bên. Mỗi quan hệ này giúp tạo ra cách bịt kín trong đó nắp và đầu phân phối khớp ở vị trí đóng. Ở trạng thái khớp này, đầu xa của đai bịt kín được biến dạng theo hướng kính.

Theo khía cạnh này hoặc theo khía cạnh khác, đai bịt kín có thể có chiều dày thành giảm vì đai bịt kín hướng ra từ phía trong của nắp. Nắp này có thể còn bao gồm, ở phía trong của nó, một hoặc nhiều vấu nhô ra mà lắp khác tỳ lên thành bên của đầu phân phối để giữ nắp một cách chắc chắn trên đầu phân phối ở vị trí đóng.

Các đặc điểm viện dẫn trên đây và dưới đây của các bộ phận khác nhau của thiết bị phân phối có thể được kết hợp theo cách chọn lọc theo các cách hoán vị khác nhau, mỗi cách hoán vị được bao gồm ở đây. Ngoài ra, các đặc điểm viện dẫn dưới đây của được phẩm có thể được chọn lọc để dùng được với thiết bị phân phối.

Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa mometason, este của nó (ví dụ mometason furoat) hoặc muối của nó ở dạng hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% khối lượng/khối lượng đến 0,075% khối lượng/khối lượng và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua) ở dạng hòa tan với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 0,8% khối lượng/khối lượng. Theo một khía cạnh, dược phẩm này còn chứa hệ hydrocoloit, ví dụ, với lượng đủ để ức chế hiện tượng phân tách pha trong ít nhất 24 giờ khi bảo quản ở $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối $60\% \pm 5\%$. Theo một phương án, dược phẩm này nếu được bảo quản trong tối đa 12 tháng ở $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối $60\% \pm 5\%$ trong thiết bị phân phối có một hoặc nhiều đặc tính dưới đây:

- (i) dược phẩm chứa không quá 1% tổng lượng tạp chất (sau khi bảo quản);
- (ii) dược phẩm chứa không quá 1% DMC (sau khi bảo quản);
- (iii) dược phẩm chứa không quá 1% DMCF (sau khi bảo quản);
- (iv) dược phẩm chứa không quá 1% α -hydroxy olopatadin (sau khi bảo quản);

(v) dược phẩm chứa không quá 1% olopatadin E-isome (sau khi bảo quản);

(vi) dược phẩm chứa không quá 1% hợp chất B có liên quan đến Olopatadin (sau khi bảo quản); và/hoặc

(vii) dược phẩm chứa không quá 0,42% các tạp chất khác của olopatadin (sau khi bảo quản).

Theo một khía cạnh khác, dược phẩm chứa mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó ở dạng hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,025% khối lượng/khối lượng đến 0,05% khối lượng/khối lượng; và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua) với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 0,8% khối lượng/khối lượng. Cũng theo một khía cạnh khác, dược phẩm chứa mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó ở dạng hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,025% khối lượng/khối lượng đến 0,05% khối lượng/khối lượng; và olopatadin hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,6% khối lượng/khối lượng đến 0,7% khối lượng/khối lượng. Dược phẩm này có thể còn chứa hydrocoloit như được mô tả trên đây.

Cũng theo một khía cạnh khác, thiết bị phân phối phân phối khoảng 100 μ L dược phẩm mỗi lần kích hoạt, trong đó một lần kích hoạt phân phối 665mcg olopatadin hydroclorua và 25mcg hoặc 50mcg mometason furoat (tốt hơn là 25mcg mometason furoat).

Nói chung, thiết bị phân phối có thể bao gồm một bình chứa, một nắp, và một đầu phân phối mà có thể bao gồm bơm, ống nhúng, van, một bộ kích hoạt, kênh phân phối và lỗ phân phối. Bơm được bố trí để phân phối dược phẩm qua ống nhúng vào van, nhờ bộ kích hoạt được lắp với lỗ phân phối. Dược phẩm được giải phóng dưới dạng xịt đồng nhất. Các van có thể là các van xịt liên tục và/hoặc van định liều. Các van có thể hoạt động song song với bộ kích hoạt mà cho phép đóng và mở van một cách dễ dàng và đem lại đặc tính xịt mong muốn. Bộ kích hoạt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bộ kích hoạt xịt, bộ kích hoạt bột, bộ kích hoạt dòng chất rắn, và bộ kích hoạt riêng. Thiết bị phân phối phân phối một liều xịt đồng nhất qua đường mũi của, ví dụ, mometason (ví dụ, dưới dạng mometason furoat) và olopatadin (ví dụ, dưới dạng olopatadin hydroclorua), trong đó liều này được phân phối ở mọi thời điểm khi mà thiết bị phân phối được kích hoạt bởi người sử dụng.

Thiết bị phân phối có thể cần khoảng 2 đến 6 lần kích hoạt mỗi để phân phối được phẩm một cách nhất quán. Kích cỡ giọt nhỏ của được phẩm xịt dùng qua đường mũi có thể được kiểm soát bởi kích cỡ của lỗ phân phối của bình chứa này. Kích cỡ lỗ phân phối cũng chi phối các đặc trưng của kiểu xịt.

Theo một khía cạnh, được phẩm, nếu được phân phối dưới dạng xịt qua đường mũi bởi thiết bị phân phối, có kiểu xịt có trục dài nhất nằm trong khoảng từ 15 đến 75mm, trục ngắn nhất nằm trong khoảng từ 10 đến 65mm, và tính chất elip nằm trong khoảng từ 1 đến 2.

Mô tả văn tắt hình vẽ

Sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn có dựa vào phần mô tả dưới đây kết hợp với các hình vẽ đi kèm. Với mục đích minh họa, các hình vẽ này thể hiện các phương án nhất định của sáng chế. Trong các hình vẽ, các số chỉ dẫn chỉ các bộ phận xuyên suốt bản mô tả. Tuy nhiên cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các cách bố trí, kích cỡ và các bộ phận chính xác được thể hiện:

Fig.1 thể hiện một phương án về bình chứa của thiết bị phân phối và được phẩm theo sáng chế, bình chứa này có đáy bằng;

Fig.2 thể hiện mặt cắt ngang của một phương án khác về bình chứa của thiết bị phân phối và được phẩm theo sáng chế, bình chứa này có đáy có hình nón;

Fig.3 thể hiện mặt cắt ngang của một phương án khác nữa về bình chứa của thiết bị phân phối và được phẩm theo sáng chế, bình chứa này có đáy có hình nón với hốc sâu nghiêng;

Fig.4A và Fig.4B thể hiện mặt cắt ngang và hình vẽ phối cảnh nhìn từ phần đáy, tương ứng, của một phương án khác về bình chứa của thiết bị phân phối và được phẩm theo sáng chế, bình chứa này có đáy có hình nón với hốc sâu nghiêng bao gồm một rãnh kéo dài dưới đáy của hốc, trong Fig.4A, và hạt đỡ được bố trí bên ngoài dưới hốc trong Fig.4B;

Fig.5A và Fig.5B thể hiện mặt cắt ngang và hình vẽ rời, tương ứng, của một phương án về nắp bảo vệ của thiết bị phân phối và được phẩm theo sáng chế, nắp này được bố trí ở vị trí đóng trên đầu phân phối; và

Fig.6 thể hiện một phương án về thiết bị phân phối của thiết bị phân phối và được phẩm theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến thiết bị phân phối và được phẩm dùng qua đường mũi cho người để điều trị bệnh viêm mũi; và cụ thể hơn là sáng chế đề cập đến thiết bị phân phối được phẩm chứa mometason, este của nó, hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó.

Theo một phương án, thiết bị phân phối và được phẩm dùng qua đường mũi cho người bao gồm (a) bình chứa dùng để chứa được phẩm; (b) đầu phân phối dùng để phân phối được phẩm trong bình chứa, đầu phân phối ít nhất bao gồm bơm hoặc cơ cấu van, kênh phân phối, và lỗ phân phối; (c) ống nhúng kéo dài dọc trục dọc của bình chứa, ống nhúng có đầu gần nối với đầu phân phối và đầu xa hở kéo dài vào trong bình chứa; và (d) được phẩm trong bình chứa và nối với đầu xa của ống nhúng, trong đó được phẩm chứa mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua). Theo một phương án, được phẩm là hỗn dịch chứa nước chứa hydrocoloit, trong đó mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó có mặt ở dạng hạt và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua) là ở dạng hòa tan. Theo một phương án được ưu tiên, được phẩm chứa một lượng hydrocoloit thích hợp sao cho được phẩm có độ nhớt nằm trong khoảng từ 10cps đến 200cps hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20cps đến 150cps. Được phẩm có thể chứa mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó ở dạng hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% khối lượng/khối lượng đến 0,075% khối lượng/khối lượng, và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua) ở dạng hòa tan với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 0,8% khối lượng/khối lượng. Nắp để che đầu của đầu phân phối cũng có thể được bao gồm.

Theo một khía cạnh, bình chứa này có thể có đáy bên trong hình nón, trong đó đáy bên trong được làm nghiêng xuống từ một phía của bình chứa đến tâm. Tâm được bố trí dọc trục dọc của bình chứa. Đáy bên trong có thể bao gồm một hốc sâu nghiêng hơn nằm ở giữa quanh trục dọc, trong đó tâm này là điểm dưới của đáy bên trong của bình chứa này. Theo khía cạnh này, đầu xa của ống nhúng có thể kéo dài vào trong hốc, hoặc có thể nằm ở phía trên của hốc.

Theo một khía cạnh khác, đầu phân phối được bố trí bên ngoài bởi ít nhất một thành trên hoặc thành đầu và thành bên. Thành đầu có lỗ phân phối được bao gồm trong đó. Theo một khía cạnh, nắp được gắn với đầu phân phối theo kiểu tháo ra được để che ít nhất là lỗ phân phối. Nắp bao gồm đai bịt kín, kéo dài từ mặt trong của nắp, mà nối theo cách bịt kín hoặc không rò với chu vi của thành bên của đầu phân phối.

Theo một khía cạnh khác, dược phẩm chứa mometason, este của nó (ví dụ mometason furoat) hoặc muối của nó ở dạng hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% khối lượng/khối lượng đến 0,075% khối lượng/khối lượng và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua) ở dạng hòa tan với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 0,8% khối lượng/khối lượng. Theo khía cạnh này, dược phẩm này còn chứa hệ hydrocoloit, ví dụ, với lượng đủ để ức chế hiện tượng phân tách pha trong ít nhất 24 giờ khi bảo quản ở $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối $60\% \pm 5\%$. Theo một phương án, dược phẩm này nếu được bảo quản trong tối đa 12 tháng ở $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối $60\% \pm 5\%$ trong thiết bị phân phối có một hoặc nhiều đặc tính dưới đây:

- (i) dược phẩm chứa không quá 1% tổng lượng tạp chất (sau khi bảo quản);
- (ii) dược phẩm chứa không quá 1% DMC (sau khi bảo quản);
- (iii) dược phẩm chứa không quá 1% DMCF (sau khi bảo quản);
- (iv) dược phẩm chứa không quá 1% α -hydroxy olopatadin (sau khi bảo quản);
- (v) dược phẩm chứa không quá 1% olopatadin E-isome (sau khi bảo quản);
- (vi) dược phẩm chứa không quá 1% hợp chất B có liên quan đến Olopatadin (sau khi bảo quản); và/hoặc
- (vii) dược phẩm chứa không quá 0,42% các tạp chất khác của olopatadin (sau khi bảo quản).

Cũng theo một khía cạnh khác, dược phẩm chứa mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó ở dạng hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,025% khối lượng/khối lượng đến 0,05% khối lượng/khối lượng; và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua) với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 0,8% khối lượng/khối lượng. Theo khía cạnh này, dược phẩm có thể còn chứa hydrocoloit.

Nói chung, thiết bị phân phối có thể bao gồm bình chứa, nắp, và đầu phân phối mà có thể bao gồm bơm, ống nhúng, van, bộ kích hoạt, kênh phân phối và lỗ phân phối. Bơm được bố trí để phân phối được phẩm qua ống nhúng vào van, nhờ bộ kích hoạt được lắp với lỗ phân phối. Dược phẩm được giải phóng ở dạng xịt đồng nhất. Van có thể là van xịt liên tục và/hoặc van định liều. Van có thể hoạt động song song với bộ kích hoạt để cho phép đóng và mở van dễ dàng và tạo ra các đặc tính xịt mong muốn. Bộ kích hoạt bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bộ kích hoạt xịt, bộ kích hoạt bọt, bộ kích hoạt dòng chất rắn và bộ kích hoạt riêng. Thiết bị phân phối phân phối một liều xịt đồng nhất của mometason (ví dụ, mometason furoat) và olopatadin (ví dụ, olopatadin hydroclorua) qua đường mũi, trong đó liều này được phân phối ở thời điểm bất kỳ khi mà thiết bị phân phối được kích hoạt bởi người sử dụng.

Theo một khía cạnh, thiết bị phân phối phân phối khoảng 100 μ L dược phẩm mỗi lần kích hoạt, trong đó một lần kích hoạt phân phối khoảng 665mcg olopatadin hydroclorua và 25mcg hoặc 50mcg mometason furoat, tốt hơn là 25mcg mometason furoat.

Theo một khía cạnh khác, thiết bị phân phối có thể cần khoảng 2 đến 6 lần kích hoạt mỗi để phân phối được phẩm một cách đồng nhất. Kích cỡ giọt nhỏ của dược phẩm xịt qua đường mũi có thể được kiểm soát bởi kích cỡ của lỗ phân phối của bình chứa này. Kích cỡ lỗ phân phối cũng làm ảnh hưởng đến các đặc điểm của kiểu xịt.

Định nghĩa

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” nếu được sử dụng cùng với hoạt chất có nghĩa là lượng hoạt chất mà, nếu được sử dụng cho đối tượng để điều trị bệnh viêm mũi, sẽ thu được lợi ích điều trị dự định ở đối tượng. Thuật ngữ “hoạt chất” (được sử dụng thay đổi cho “thành phần hoạt động” hay “chất có hoạt tính” hay “dược chất”) như được sử dụng ở đây bao gồm mometason furoat hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó. Lượng hữu hiệu của mometason furoat hoặc muối của nó có thể nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 10mg hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,02mg đến 5mg. Lượng hữu hiệu của olopatadin hoặc muối của nó có thể nằm trong khoảng từ 0,05mg đến 20mg, hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 15mg.

Theo một khía cạnh của sáng chế, để sử dụng hằng ngày qua đường mũi, lượng hữu hiệu của mometason furoat hoặc muối của nó có thể nằm trong khoảng từ 10mcg đến

500mcg, hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20mcg đến 400mcg, và đối với olopatadin hoặc muối của nó có thể nằm trong khoảng từ 50mcg đến 7000mcg, hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 100mcg đến 5400mcg.

Thuật ngữ “muối” hoặc “muối được dụng”, có nghĩa là các muối mà, thuộc phạm vi đánh giá y học có cơ sở, thích hợp dùng để tiếp xúc với các mô của người và động vật bậc thấp mà không gây ra độc tính, kích ứng, và đáp ứng dị ứng quá mức, phù hợp với tỷ lệ lợi ích so với nguy cơ hợp lý, và hiệu quả với hướng sử dụng của chúng. Các muối cộng axit tiêu biểu bao gồm các muối hydroclorua, hydrobromua, sulphat, bisulphat, axetat, oxalat, valerat, oleat, palmitat, stearat, laurat, borat, benzoat, lactat, phosphat, tosylat, mesylat, xitrat, maleat, fumarat, succinat, tartrat, ascorbat, glucoheptonat, lactobionat, và lauryl sulphat. Các muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ tiêu biểu bao gồm các muối natri, canxi, kali và magie.

Thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ việc phòng ngừa, việc làm dịu, ngăn ngừa, làm thuyên giảm, hoặc ức chế rối loạn được điều biến bởi mometason, este của nó, hoặc muối của nó hoặc olopatadin hoặc muối của nó, hoặc kết hợp cả hai loại ở động vật có vú.

Thuật ngữ “tá dược được dụng” có nghĩa là thành phần bất kỳ trong số các thành phần của dược phẩm ngoại trừ các hoạt chất và được thông qua bởi các cơ quan quản lý hoặc nói chung được coi là an toàn để sử dụng cho người hoặc động vật.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “cỡ hạt trung bình” (hoặc đồng nghĩa là, “cỡ hạt vừa”) được dùng để chỉ việc phân phối các hạt, trong đó khoảng 50 phần trăm thể tích của tất cả các hạt được đo có cỡ hạt nhỏ hơn giá trị cỡ hạt trung bình đã được xác định và 50 phần trăm thể tích của tất cả các hạt được đo có cỡ hạt lớn hơn giá trị cỡ hạt trung bình đã được xác định. Điều này có thể được xác định bởi thuật ngữ “D₅₀” hoặc “d_(0,5)”. Cỡ hạt trung bình có thể được đo bằng cách sử dụng các kỹ thuật khác nhau như kính hiển vi, nhiễu xạ laze, quang phổ tương quan photon (photon correlation spectroscopy-PCS) và nguyên tắc của Coulter.

Thuật ngữ “hydrocoloit” được dùng để chỉ hệ keo trong đó các hạt keo ưa nước (ví dụ, các polyme ưa nước) được phân tán trong nước. Hệ hydrocoloit có thể tồn tại ở trạng thái gel hoặc trạng thái sol (lỏng). Trong các dược phẩm dạng hỗn dịch, hydrocoloit đóng vai trò là các chất làm đặc, làm ổn định và tạo hỗn dịch. Các ví dụ không giới hạn về

hydrocoloit bao gồm gồm xanthan, gồm arabic, gồm guar, gồm đậu locust, alginat, tinh bột, aga-aga, carrageenan, gelatin, Avicel RC591® (hỗn hợp của xenluloza vi tinh thể & natri carboxymetyl xenluloza) và các dẫn xuất xenluloza (ví dụ, carboxymetyl xenluloza natri). Tốt hơn là, hydrocoloit bao gồm gồm xanthan hoặc carboxymetyl xenluloza natri.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ α -hydroxy olopatadin” của olopatadin được dùng để chỉ “axit (Z)-2-{11-[3-(Dimethylamino) propyliden]-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-yl}-2-hydroxyaxetic”.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “Olopatadin E-Isome” được dùng để chỉ “axit 11-[(E)-3-(Dimethylamino)propyliden]-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-axetic”.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hợp chất B có liên quan đến Olopatadin” được dùng để chỉ “(Z)-3-{2-(Carboxymetyl)dibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-yliden}-N,N-dimethylpropan-1-amin oxit”.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “8-DM” của mometason được dùng để chỉ “(9 β , 11 β -epoxy-17 α , 21-dihydroxy-16 α -metyl pregna-1,4-dience -3,20-dion)”.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “DMC” của mometason được dùng để chỉ “(21-clo-9 β , 11 β -epoxy, 17 α , -hydroxyl-16 α -metyl pregna-1,4-dience -3,20-dion)”.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “DMCF” của mometason được dùng để chỉ “(21-clo-9 β , 11 β -epoxy-16 α -metyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17ylfuran-2-carboxylat)”.

Thuật ngữ “thời điểm bắt đầu có tác dụng” là thời điểm mà tại đó đối tượng bị bệnh có thể mong đợi một cách hợp lý thấy được sự giảm đáng kể các triệu chứng của bệnh viêm mũi dị ứng (như sự giảm đáng kể tổng số điểm triệu chứng ở mũi phản ánh (reflective total nasal symptom score-rTNSS), tổng số điểm triệu chứng ở mũi tức thời (instantaneous total nasal symptom score-iTNSS) hoặc tổng số điểm triệu chứng ở mắt phản ánh (reflective total ocular symptom score-rTOSS)). Theo thống kê, đây là thời điểm đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị khi được chất thể hiện sự thay đổi lớn hơn so với việc điều trị bằng giả dược từ mức ban đầu trong mục tiêu chính về hiệu quả. Mức chênh lệch có ý nghĩa về mặt thống kê giữa được chất và giả dược này được duy trì trong một giai đoạn nào đó (ví dụ, trong 4 giờ) từ thời điểm này trở đi. Xem tài liệu “Guidance for Industry, Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products”, U.S.

Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), April 2000.

Thuật ngữ “bắt đầu tác dụng nhanh hơn” theo một phương án được dùng để chỉ sự giảm nhanh hơn có ý nghĩa về mặt thống kê một hoặc nhiều thông số có liên quan đến việc điều trị bệnh viêm mũi dị ứng ở đối tượng, như sự giảm nhanh hơn có ý nghĩa về mặt thống kê về tổng số điểm triệu chứng ở mũi phản ánh (rTNSS), tổng số điểm triệu chứng ở mũi tức thời (iTNSS) hoặc tổng số điểm triệu chứng ở mắt phản ánh (rTOSS) của đối tượng.

Thuật ngữ “quảng cáo” được dùng để chỉ việc thông báo, việc báo cho biết, và/hoặc cho một hoặc nhiều cá nhân biết về thông tin (ví dụ, hiệu quả hoặc thời gian bắt đầu có tác dụng của dược phẩm dùng để điều trị hoặc làm giảm bệnh chỉ định), như bằng cách truyền thông đại chúng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các tin quảng cáo trên báo, tạp chí, và internet, quảng cáo trên tivi, và Bảng quảng cáo. Thuật ngữ “quảng cáo” như được sử dụng ở đây cũng bao gồm cả bản tuyên bố rằng dược phẩm có thể điều trị hoặc làm giảm bệnh chỉ định trong nhãn của dược phẩm.

Thuật ngữ “tiếp thị” được dùng để chỉ hoạt động hoặc quy trình bán sản phẩm, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hoạt động chào hàng hoặc bán sản phẩm, cũng như là việc quảng cáo.

Thiết bị phân phối

Thiết bị phân phối dùng qua đường mũi cho người bao gồm (a) bình chứa dùng để chứa dược phẩm; (b) đầu phân phối dùng để phân phối dược phẩm trong bình chứa, đầu phân phối bao gồm ít nhất một bơm hoặc cơ cấu van, kênh phân phối, và lỗ phân phối; và (c) ống nhúng kéo dài dọc trục dọc của bình chứa, ống nhúng có đầu gần nối với đầu phân phối và đầu xa hở kéo dài vào trong bình chứa. Một nắp có thể có hoặc không được bao gồm.

Bình chứa của thiết bị phân phối có thể là hình tròn hoặc hình bầu dục; tốt hơn là, bình chứa này là hình tròn. Bình chứa có thể còn có đáy bằng hoặc đáy nói chung có hình nón. Đáy có hình nón được làm nghiêng xuống từ một phía của bình chứa này đến tâm của đáy, tâm là điểm dưới của đáy bình chứa. Tốt hơn là, tâm của đáy được bố trí dọc trục dọc của bình chứa.

Ổng nhúng được bố trí trong bình chứa. Theo phương án đáy bằng của bình chứa, đầu xa (hở) của ống nhúng được bố trí gần đáy bằng. Theo phương án đáy có hình nón của bình chứa, đầu xa của ống nhúng được bố trí trong phần có hình nón (bên dưới điểm dưới) của bình chứa. Việc bố trí đầu xa của ống nhúng càng gần càng tốt với điểm dưới của đáy bình chứa giúp tránh bỏ sót lượng dư thể tích chết trong bình chứa trong nhiều lần kích hoạt (đặc biệt là khi bình chứa này gần hết).

Đáy nói chung có hình nón có thể còn có hạt đỡ hoặc hốc sâu nghiêng được bố trí quanh trục dọc, giữa cạnh bên và tâm của bình chứa, dẫn đến tâm tạo ra điểm thấp hơn nữa so với đáy bên trong của bình chứa. Do đó, hốc tiếp nhận đầu xa của ống nhúng để làm giảm một cách hiệu quả hơn lượng thể tích chết sót lại.

Đáy bằng, đáy có hình nón, và đáy có hình nón có hốc sâu, mỗi đáy có thể tiếp nhận và tỳ lên cốc gạt ở đáy có đáy bằng, kín. Cốc gạt ở đáy có thể lắp khác tỳ vào đáy của bình chứa này, trong đó đầu trên, mở của cốc gạt ở đáy được trang bị để tiếp nhận đáy tương ứng của bình chứa này.

Fig.1 minh họa một phương án về đồ chứa của thiết bị phân phối theo sáng chế. Bình chứa 110 có đáy bằng 120. Đáy bằng 120 của bình chứa 110 này tỳ lên cốc gạt ở đáy 140 mà có mặt đáy ở ngoài phẳng để đảm bảo bình chứa này được bảo quản dễ dàng.

Fig.2 minh họa một phương án khác về đồ chứa của thiết bị phân phối. Bình chứa 210 có đáy hình nón 220 có điểm dưới bên trong 230. Điểm dưới 230 có thể tiếp nhận thể tích dư của được phẩm 260. Đáy có hình nón 220 được thể hiện tỳ lên cốc gạt ở đáy 240 có mặt đáy bằng để đảm bảo bình chứa này đứng được.

Ổng nhúng 250 được bố trí trong bình chứa 210 và có đầu ở xa (hở) nằm ở điểm dưới 230 của bình chứa 210. Cấu trúc riêng này có đáy có hình nón 220, có đầu xa của ống nhúng 250 càng gần càng tốt với điểm dưới 230 có đáy có hình nón 220, cho phép lượng thể tích dư bên dưới của được phẩm 260, sau nhiều lần kích hoạt của thiết bị phân phối, cung cấp một thể tích liều, đặc biệt khi lượng của bình chứa 210 gần cạn.

Fig.3 thể hiện một phương án khác về bình chứa của thiết bị phân phối. Bình chứa 310 có đáy nói chung có hình nón 320 có hốc sâu nghiêng 325 nằm quanh trục dọc L của bình chứa 310 này. Hốc 325, làm sâu giữa một phía của bình chứa 310 và tâm của bình chứa 310, dẫn đến tâm tạo ra điểm dưới 330 so với đáy bên trong của bình chứa 310. Một lần nữa, điểm dưới 330 có thể tiếp nhận thể tích còn lại của được phẩm 360. Phương án

này lại được thể hiện từ lên cốc gạn ở đáy 340 có mặt đáy bằng để đảm bảo bình chứa này đứng được.

Theo một phương án khác nữa về bình chứa của thiết bị phân phối, như được thể hiện trên Fig.3, đáy của hốc 325 có rãnh 365 được bố trí bên trong. Rãnh 365 còn làm sâu đáy bên trong của hốc 325. Theo phương án này, kích cỡ của rãnh 365 không làm ảnh hưởng đến đáy bên ngoài của hốc 325 (hoặc bình chứa 310). Như được thể hiện trong Fig.3, đáy bên ngoài của bình chứa 310 có hình dạng và đường bao của hốc 325. Chiều cao (hoặc kích cỡ làm sâu) của rãnh 365 là nằm trong chiều dày thành đáy của hốc 325 (và đồ chứa 310). Trong hốc 325, rãnh 365 kéo dài ngang qua trục dọc L của bình chứa 310.

Ống nhúng 350 được bố trí trong bình chứa 310. Trong phương án bình chứa 310 chỉ có hốc 325 (tức là, không có rãnh 365 trong hốc 325), đầu xa (hở) của ống nhúng 350 được bố trí ở điểm dưới 330 của hốc 325. Trong phương án bình chứa 310 có hốc 325 có rãnh bên trong 365 trong nó, đầu xa (hở) của ống nhúng 350 kéo dài vào rãnh 365, hoặc kéo dài đến đáy bên trong của hốc 325 (chỉ ở phần đầu của rãnh 365, như được thể hiện trong Fig.3). Đáy của rãnh 365, nằm trên trục dọc L của bình chứa 310, trở thành điểm dưới 330 để chứa được phẩm 360 trong bình chứa 310. Ống nhúng 350, kéo dài vào trong rãnh 365, hoặc kéo dài đến đáy bên trong của hốc 325 (chỉ ở phía trên của rãnh 365), cho phép thể tích còn lại phía dưới của được phẩm 360, sau nhiều lần kích hoạt thiết bị phân phối, cung cấp thể tích liệu đủ, đặc biệt là khi lượng trong bình chứa 310 gần cạn.

Fig.4A thể hiện mặt cắt ngang của một phương án khác nữa về bình chứa của thiết bị phân phối. Fig.4B thể hiện hình vẽ phối cảnh được nhìn từ đáy, bên ngoài của một phương án về bình chứa của thiết bị phân phối, phương án về bình chứa bên ngoài được thể hiện trên Fig.4B có thể được sử dụng với một hoặc nhiều phương án về bình chứa bên trong được mô tả trên đây và dưới đây (ví dụ, phương án bình chứa bên ngoài nêu trong Fig.4B có thể được sử dụng với các phương án bình chứa bên trong được thể hiện trên Fig.3 hoặc Fig.4A).

Trong mặt cắt ngang trên Fig.4A, bình chứa 410 có đáy có hình nón 420 có hốc sâu nghiêng 425 nằm trên trục dọc L của bình chứa 410. Hốc 425, làm sâu giữa một phía của bình chứa 410 và tâm của bình chứa 410, dẫn đến tâm tạo ra điểm dưới 430 so với đáy bên trong của bình chứa 410. Theo phương án này, rãnh 465 kéo dài xuống dưới đáy

của hốc 425 (được thể hiện bằng đường nét đứt trên Fig.4A), làm sâu điếm dưới 430 của đáy bên trong của bình chứa 410 dưới đáy của hốc 425.

Theo một khía cạnh, trong đó rãnh 465 kéo dài xuống dưới đáy của hốc 425, cần kéo dài đáy bên ngoài của bình chứa 410. Do đó, hạt đỡ 470 được bố trí bên ngoài quanh đáy của hốc 425, như được thể hiện trong Fig.4B, còn làm sâu đáy bên ngoài của hốc 425. Theo phương án này, rãnh 465 kéo dài ngang qua trục dọc L của bình chứa 410, với kích cỡ lớn hơn đường kính của hốc sâu 425. Như được thể hiện tốt nhất trên Fig.4B, đáy bên ngoài của bình chứa 410 có hình dáng và đường bao của hạt đỡ 470 được làm tròn quanh hốc (bán nguyệt) 425.

Như được thể hiện trong Fig.4A, ống nhúng 450 được bố trí trong bình chứa 410, và có đầu xa (hở) kéo dài vào trong rãnh 465, hoặc kéo dài đến đáy của hốc 425 (chỉ ở phía trên của rãnh 465, như được thể hiện trong Fig.4A). Đáy bên trong của rãnh 465, nằm trên trục dọc L của bình chứa 410, trở thành điếm dưới 430 để chứa được phẩm 460 trong bình chứa 410. Ống nhúng 450, kéo dài vào trong rãnh 465, hoặc kéo dài đến đáy của hốc 425 (chỉ ở phía trên của rãnh 465), cho phép lượng thể tích sót lại phía dưới của được phẩm 460, sau nhiều lần kích hoạt thiết bị phân phối, cung cấp một thể tích liều, đặc biệt là khi lượng trong bình chứa 410 gần cạn.

Như nêu trên, phương án bên ngoài của bình chứa 410, thể hiện trên Fig.4B, có thể bao gồm phương án bên trong của bình chứa 410 được thể hiện trên Fig.4A, hoặc có thể bao gồm phương án bên trong của bình chứa 310 được thể hiện trên Fig.3. Phương án bên ngoài nêu trên Fig.4B, bao gồm hạt đỡ 470, để đỡ cấu trúc cho đáy bình chứa bất kể phương án bình chứa bên trong nào được sử dụng. Ví dụ, trên Fig.3, hạt đỡ 470 giúp đỡ cấu trúc cho đáy bên ngoài của bình chứa 310, trong đó chiều dày thành đáy của hốc 325 được làm giảm do rãnh 365. Trên Fig.4A, hạt đỡ 470 là cần thiết vì rãnh 465 được làm sâu xuống dưới đáy bình thường của hốc 425. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất việc bổ sung hạt đỡ vào đáy bên ngoài của một bình chứa bất kể các đặc điếm của đáy bên trong của bình chứa tương ứng.

Bình chứa này có thể được làm từ chất polyme bất kỳ. Theo các phương án này, các polyme thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen, polypropylen (PP), polystyren (PS), nylon (Ny), polyvinyl clorua (PVC), polyetylen terephthalat (PET), polycarbonat (PC), polyoxymetylen (POM), polysulfon (PSF), polyetesulfon

(PES), polyacrylat (PAR), và polyamit (PA). Theo các phương án nhất định, polyme này là polyetylen, cụ thể là polyetylen mật độ trung bình (MDPE) (hoặc polyetylen mạch nhánh) hoặc polyetylen mật độ cao (HDPE) (hoặc polyetylen mạch thẳng). Theo một phương án, bình này được làm từ polyetylen mật độ cao (HDPE).

Bình chứa này có thể có lớp bao trợ trên mặt trong của nó để tránh sự tương tác bất kỳ giữa thành phần bình chứa này với các dược phẩm theo sáng chế.

Thiết bị phân phối theo sáng chế còn bao gồm một nắp được bố trí để che đầu phân phối của thiết bị phân phối. Nắp này được làm từ các chất polyme, như được mô tả trên đây. Tốt hơn là, nắp này là nắp Antilop cũng được biết đến là nắp chống thất thoát khi kích hoạt. Nắp có chi tiết bịt kín kéo dài từ bên trong của thành trên của nó, chi tiết bịt kín này giúp bịt kín giữa nắp và lỗ phân phối của đầu phân phối. Việc bố trí chi tiết bịt kín gần đầu xa của đầu phân phối, và gần lỗ phân phối của đầu phân phối, giúp ngăn ngừa đầu xa của đầu phân phối không bị khô và ngăn ngừa hiện tượng không xít được dược phẩm từ đầu phân phối khi kích hoạt tình cờ.

Fig.5A và Fig.5B thể hiện mặt cắt ngang và hình chiếu tách riêng phần, tương ứng của nắp bảo vệ 510 theo sáng chế trên đầu phân phối 515. Hình chiếu tách trên Fig.5B là một phần của bình chứa được thể hiện trên Fig.5A. Các Fig.5A và Fig.5B thể hiện nắp ở vị trí kín, bịt kín hoặc không rõ trên đầu phân phối 515. Đầu phân phối 515 có thể có hình chóp cụt, nhưng nói chung có hình dạng của bộ kích hoạt xít vào mũi điển hình.

Đầu xa của đầu phân phối 515 bao gồm lỗ phân phối 517 ở thành trên hoặc thành đầu 519 của đầu phân phối 515, lỗ phân phối 517 được bố trí ở đáy của kênh phân phối 521. Ở đầu gần của đầu phân phối 515 là một bề mặt kích hoạt 523 để kích hoạt thiết bị phân phối, cùng với bộ nối 525 để nối đầu phân phối 515 với bơm hoặc van (không được thể hiện). Liên kề với thành trên hoặc thành đầu 519 của đầu phân phối 515 là thành bên 527 của đầu phân phối 515, với góc được vẽ tròn.

Nắp 510 bao gồm chi tiết bịt kín hoặc đai 530 nhô ra từ phía trong của thành trên 532 của nắp 510. Chi tiết bịt kín 530 có thể là mặt bích hoặc đai bịt kín có hình tròn. Chi tiết bịt kín 530 nối theo cách kín hoặc không rõ với thành bên 527 của đầu phân phối 515 khi nắp 510 ở vị trí đóng. Chi tiết bịt kín 530 có thể liền khối với nắp.

Chi tiết bịt kín hoặc đai 530 có thể có chiều dày giảm khi chi tiết bịt kín kéo dài ra từ phía trong của thành trên 532 của nắp 510, như được thể hiện trên Fig.5B, trong đó chi

tiết bịt kín 530 là dày hơn ở đầu gần 534 (ở điểm nối với phía trong của thành trên 532 của nắp 510) so với ở đầu xa 536. Chi tiết bịt kín 530 có tính mềm dẻo để đảm bảo nối kín hoặc không rò với thành bên 527 của đầu phân phối 515. Khi đóng nắp 510, đầu xa 536 của chi tiết bịt kín 530 nối với thành bên 527 bằng cách khớp ma sát để lắp kín hoặc không rò. Theo một phương án, đường kính bên trong của đầu xa 536 của chi tiết bịt kín 530 là nhỏ hơn đường kính bên ngoài của thành bên 527 của đầu phân phối 515, ở điểm nối giữa chi tiết bịt kín 530 với đầu phân phối 515, để đảm bảo lắp chặt giữa chi tiết bịt kín 530 và đầu phân phối 515. Trong trường hợp này, và do tính mềm dẻo của đầu xa 536 của chi tiết bịt kín 530, nên đầu xa 536 của chi tiết bịt kín 530 bị biến dạng theo hướng kính khi nắp 510 ở vị trí đóng.

Phía trong của nắp 510, và/hoặc phía ngoài của thành bên 527 của đầu phân phối 515, có thể còn bao gồm một hoặc nhiều vấu 538 mà lắp khắc tỳ lên các khía ăn khớp để giữ nắp 510 chắc chắn trên đầu phân phối 515 khi nắp 510 ở vị trí đóng. Với nắp 510 ở vị trí đóng, chắc chắn trên đầu phân phối 515, phía trong của thành trên 532 của nắp 510 không tiếp xúc với thành trên 519 của đầu phân phối 515. Chỉ chi tiết bịt kín 530 tiếp xúc, theo cách bịt kín hoặc không rò, với thành bên 527 của đầu phân phối 515.

Do đó, với nắp 510 ở vị trí đóng, chỉ một lượng nhỏ không khí được chứa giữa thành trên 519 của đầu phân phối 515, phía trong của thành trên 532 của nắp 510, và chi tiết bịt kín 530. Lượng không khí này giúp ngăn không cho chất lỏng bay hơi và/hoặc làm khô phía trong lỗ phân phối 517.

Fig.6 thể hiện một phương án của thiết bị phân phối 605 theo sáng chế. Thiết bị phân phối 605 được thể hiện trên Fig.6 bao gồm nắp tùy ý 611, bình chứa 610, đầu phân phối 615, bơm 619, và ống nhúng 650 (không được thể hiện trên Fig.6). Bơm 619 đủ để phân phối một liều cố định ổn định được phẩm theo sáng chế từ bình chứa 610, thông qua ống nhúng 650 (không được thể hiện trên Fig.6), đến đầu phân phối 615, và ra khỏi lỗ phân phối. Van có thể được bao gồm để giải phóng được phẩm ra khỏi lỗ phân phối ở đầu phân phối ở dạng xịt. Bơm 619 có thể bao gồm bơm nén trước, như kiểu VP3 hoặc VP7, hoặc phiên bản được cải biến của chúng, được sản xuất bởi Valois SA. Ví dụ, thiết bị phân phối 605 là đủ để phân phối một liều xịt qua đường mũi đồng đều của mometason (ví dụ, mometason furoat) và olopatadin (ví dụ, olopatatin hydroclorua) ở bất cứ thời điểm nào mà thiết bị phân phối được kích hoạt bởi người sử dụng.

Thiết bị phân phối 605 có thể bao gồm van để giải phóng một lượng xịt của dược phẩm liều cố định ổn định ra khỏi lỗ phân phối. Van có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, van xịt liên tục và van định liều. Việc đóng và mở van được thực hiện bằng cách kích hoạt đầu phân phối. Các loại bộ kích hoạt khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bộ kích hoạt xịt, bộ kích hoạt bột, bộ kích hoạt dòng chất rắn và bộ kích hoạt riêng.

Như được mô tả chi tiết hơn dưới đây, theo các phương án nhất định, thiết bị phân phối là thích hợp để phân phối khoảng 100 μ L dược phẩm mỗi lần kích hoạt, trong đó một lần kích hoạt phân phối khoảng 665mcg olopatadin hydroclorua và 25mcg hoặc 50mcg mometason furoat, tốt hơn là 25mcg mometason furoat.

Dược phẩm

Dược phẩm dùng qua đường mũi cho người có thể chứa mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% khối lượng/khối lượng đến 0,075% khối lượng/khối lượng, và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua) với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 0,8% khối lượng/khối lượng. Dược phẩm này ổn định và thường chứa một liều cố định của mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua).

Dược phẩm có thể ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch. Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm này ở dạng hỗn dịch (như hỗn dịch một pha), trong đó mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó có mặt ở dạng hạt và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua) có mặt ở dạng hòa tan. Mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua) có thể có mặt với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:106, hoặc từ 1:5 đến 1:53 hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:36.

Tốt hơn là, dược phẩm cũng chứa hydrocoloit. Theo một phương án, dược phẩm này là hỗn dịch và chứa hydrocoloit với lượng đủ để ngăn ngừa hiện tượng phân tách pha (tức là, tách hạt và dung dịch) sau 3 hoặc 6 tháng bảo quản ở nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối (RH) bằng $60\% \pm 5\%$ hoặc ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$ và RH $75\% \pm 5\%$. Theo một phương án, dược phẩm dạng nước là hỗn dịch một pha mà vẫn duy trì được hỗn dịch một

pha ngay cả sau 3 hoặc 6 tháng bảo quản ở nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và RH $60\% \pm 5\%$ hoặc ở nhiệt độ $4 \pm 2^\circ\text{C}$ và RH $75\% \pm 5\%$.

Thuật ngữ “ổn định” như được sử dụng cùng với hỗn dịch chứa nước được dùng để chỉ chế phẩm mà khi lắc lên và sau khi bảo quản trong ít nhất 24 giờ ở điều kiện môi trường không thấy hiện tượng phân tách pha khi quan sát bằng mắt thường. Tốt hơn là, chế phẩm ổn định này không có hiện tượng phân tách pha trong một khoảng thời gian ít nhất là 3 ngày, hoặc ít nhất là 5 ngày, hoặc ít nhất là 7 ngày. Theo một khía cạnh, chế phẩm “ổn định” thể hiện, sau khi lắc (ví dụ, trong 1 phút) và quan sát bằng mắt thường, không tạo cặn và tổng lượng tạp chất không vượt quá 1,0% sau khi bảo quản ở điều kiện môi trường (ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối bằng 60%) trong khoảng thời gian ít nhất là 6 tháng.

Lượng dược chất và các tạp chất có thể được xác định bằng các kỹ thuật phân tích khác nhau như HPLC, LC-MS, và TLC.

Đã quan sát thấy rằng khi các dược phẩm khác nhau để dùng trong mũi chứa mometason, este của nó, hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó được bào chế, các dược phẩm này thường có hiện tượng phân tách pha vật lý ở dược phẩm dạng hỗn dịch. Hiện tượng không ổn định vật lý này sẽ dẫn đến tình trạng mất đồng nhất liều. Ngạc nhiên là, đã phát hiện ra rằng việc bổ sung hydrocoloit ở các nồng độ nhất định (ví dụ ở nồng độ ít nhất là 0,1% khối lượng/khối lượng) trong dược phẩm dạng hỗn dịch tạo ra dược phẩm ổn định về mặt vật lý (không tách pha) thích hợp để dùng qua đường mũi.

Theo một phương án khác, dược phẩm là liều cố định ổn định, dược phẩm dạng hỗn dịch chứa nước dùng qua đường mũi cho người, trong đó dược phẩm này chứa mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,025% khối lượng/khối lượng đến 0,05% khối lượng/khối lượng, olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua) với lượng nằm trong khoảng từ 0,6% khối lượng/khối lượng đến 0,7% khối lượng/khối lượng và hydrocoloit.

Cũng theo một phương án khác, dược phẩm là liều cố định ổn định, dược phẩm dạng hỗn dịch chứa nước dùng qua đường mũi cho người, trong đó dược phẩm này chứa mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,025% khối lượng/khối lượng đến 0,05% khối lượng/khối lượng, olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua) với lượng nằm trong khoảng

từ 0,6% khối lượng/khối lượng đến 0,7% khối lượng/khối lượng và hydrocoloit mà bao gồm carboxymethylxenluloza natri và gôm xanthan. Hydrocoloit có thể có mặt ở nồng độ ít nhất là 0,1% khối lượng/khối lượng của dược phẩm.

Cũng theo một phương án khác, dược phẩm là liều cố định ổn định, dược phẩm dạng hỗn dịch chứa nước dùng qua đường mũi cho người, chứa mometason furoat với lượng nằm trong khoảng từ 0,025% khối lượng/khối lượng đến 0,05% khối lượng/khối lượng, olopatadin hydroclorua với lượng nằm trong khoảng từ 0,6% khối lượng/khối lượng đến 0,7% khối lượng/khối lượng và hydrocoloit mà bao gồm gôm xanthan. Gôm xanthan có thể có mặt ở nồng độ ít nhất là 0,1% khối lượng/khối lượng, hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,3% khối lượng/khối lượng đến 3% khối lượng/khối lượng của dược phẩm.

Cũng theo một phương án khác, dược phẩm là liều cố định ổn định, dược phẩm dạng hỗn dịch chứa nước dùng qua đường mũi cho người, chứa mometason furoat với lượng nằm trong khoảng từ 0,025% khối lượng/khối lượng đến 0,05% khối lượng/khối lượng, olopatadin hydroclorua với lượng nằm trong khoảng từ 0,6% khối lượng/khối lượng đến 0,7% khối lượng/khối lượng và hydrocoloit mà bao gồm natri carboxymethyl xenluloza. Natri carboxymethyl xenluloza có thể có mặt ở nồng độ ít nhất là 0,1% khối lượng/khối lượng, hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng/khối lượng đến 3% khối lượng/khối lượng của dược phẩm.

Cũng theo một phương án khác, dược phẩm là dược phẩm dạng nước dạng liều cố định ổn định ở dạng hỗn dịch dùng qua đường mũi cho người, chứa mometason, este của nó, hoặc muối dược dụng của nó (ví dụ, mometason furoat), olopatadin hoặc muối dược dụng của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua), hydrocoloit (ví dụ, ở nồng độ ít nhất là 0,1% khối lượng/khối lượng của dược phẩm) và tá dược dược dụng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng để cải thiện các đặc tính vật lý, các đặc tính cảm quan, hoặc mùi của dược phẩm theo sáng chế, thì có thể bổ sung một hoặc nhiều tá dược dược dụng khác nếu muốn. Các tá dược dược dụng thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất tạo chelat, chất bảo quản, chất đệm, chất hoạt động bề mặt, chất đẳng trương, chất che vị, chất chống oxy hóa, chất làm ẩm, chất điều chỉnh độ pH, và tổ hợp bất kỳ của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên.

Chất hoạt động bề mặt thích hợp mà có thể được sử dụng để bào chế được phẩm dạng nước xịt qua đường mũi có thể bao gồm một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt anion, cation, không ion hoặc lưỡng tính. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt thích hợp mà có thể được sử dụng trong hỗn dịch chứa nước xịt qua đường mũi có thể được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dẫn xuất sorbitan được polyetoxyl hóa như polysorbat, ete etoxylat của chúng, được tổng hợp bằng phản ứng giữa este sorbitan với etylen oxit, polyoxyetylen alkyl phenol, polyoxyetylen xetyl ete, polyoxyetylen alkyl-aryl ete, polyoxyetylen monolaurat, dầu thực vật chứa polyoxyetylen, polyoxyetylen sorbitan monolaurat, este polyoxyetylen hoặc hỗn hợp axit béo và axit trong nhựa cây, dẫn xuất polyoxyetylen sorbitol lanolin, polyoxyetylen tridexylete, este polyoxyetylen sorbitan của axit béo và hỗn hợp axit trong nhựa cây, polyoxyetylen sorbitan monostearat, polyoxyetylen sorbitan monooleat, polyoxyetylen monostearat, polyoxyetylen stearyl ete, polyoxyetylen oleyl ete, polyoxyetylen tridexyl ete, rượu béo của polyoxyetylen, polyoxyetylen alkyl amin, polyoxyetylen glycol monopalmitat, polyoxyetylen sorbitan monopalmitat, polyoxyetylen xetyl ete, polyoxyetylen oxypropylen stearat, polyoxyetylen lauryl ete, dẫn xuất polyoxyetylen lanolin, natri oleat, dẫn xuất amoni bậc bốn, kali oleat, N-xetyl N-etyl morpholinium etosulfat, natri lauryl sulfat hoặc hỗn hợp của chúng. Chất hoạt động bề mặt được ưu tiên là các dẫn xuất sorbitan được polyetoxyl hóa (như polysorbat 80). Lượng chất hoạt động bề mặt có thể nằm trong khoảng từ 0,001% đến 1% khối lượng/khối lượng so với tổng khối lượng của dược phẩm.

Để cải thiện khả năng dung nạp của hỗn dịch chứa nước xịt qua đường mũi khi sử dụng vào màng niêm mạc mũi, nên bào chế hỗn dịch này ở dạng đẳng trương. Nồng độ mol có thể được thiết lập bằng cách thay đổi lượng chất có mặt trong hỗn dịch chứa nước xịt qua đường mũi ngoài mometason, olopatadin và chất khác bất kỳ có mặt, và/hoặc bằng cách bổ sung chất đẳng trương, tốt hơn là muối dung nạp được về mặt sinh lý, như, ví dụ, natri clorua hoặc kali clorua, hoặc polyol dung nạp được về mặt sinh lý, như, ví dụ, rượu đường, cụ thể là sorbitol hoặc glyxerol, ở nồng độ cần thiết để tạo ra tính đẳng trương.

Ví dụ về các chất bảo quản thích hợp mà có thể được sử dụng trong hỗn dịch chứa nước xịt qua đường mũi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu benzylic, amoni halogenua bậc bốn, phenylcarbinol, thimerosal, và dinatri edetat. Các chất bảo quản amoni halogenua bậc bốn được ưu tiên. Các chất bảo quản amoni halogenua bậc bốn

thích hợp bao gồm polyquaternium-1 và benzalkoni halogenua. Benzalkoni halogenua được ưu tiên bao gồm benzalkoni clorua và benzalkoni bromua. Lượng chất bảo quản có mặt trong hỗn dịch chứa nước xịt qua đường mũi có thể nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,2% khối lượng/khối lượng so với tổng khối lượng của dược phẩm. Tốt hơn là, chất bảo quản có mặt ở nồng độ bằng 0,02% khối lượng/khối lượng so với tổng khối lượng của dược phẩm.

Ví dụ về các chất tạo chelat thích hợp mà có thể được sử dụng trong hỗn dịch chứa nước xịt qua đường mũi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, edetat dinatri (EDTA), edetat trinatri, edetat tetranatri, và dietylenamin pentaaxetat, tốt hơn là EDTA. Lượng chất tạo chelat có mặt trong hỗn dịch chứa nước xịt qua đường mũi theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 0,0002% khối lượng/khối lượng đến 0,5% khối lượng/khối lượng so với tổng khối lượng của dược phẩm.

Ví dụ về các chất đệm thích hợp mà có thể được sử dụng trong hỗn dịch chứa nước xịt qua đường mũi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit xitric, axit axetic, axit fumaric, axit clohydric, axit malic, axit nitric, axit phosphoric, axit propionic, axit sulfuric, axit tartaric, các muối phosphat (ví dụ, điaxit natri phosphat, như điaxit natri phosphat heptahydrat), hoặc hỗn hợp của chúng. Hỗn dịch theo sáng chế có thể chứa một lượng chất đệm đủ để duy trì độ pH của dược phẩm nằm trong khoảng từ 3 đến 6. Tốt hơn là, lượng chất đệm này nằm trong khoảng từ 0,005% đến 1% khối lượng/khối lượng so với tổng khối lượng của dược phẩm.

Ví dụ về các chất làm ngọt/chất che vị thích hợp mà có thể được sử dụng trong hỗn dịch chứa nước xịt qua đường mũi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sucraloza, thaumatin, sucroza, sacarin (kể cả các dạng muối như các muối natri và canxi), fructoza, glucoza, dextroza, siro ngô, aspartam, axesulfam-K, xylitol, sorbitol, erythritol, amoni glyxyrrhizinat, neotame, manitol, dầu khuynh diệp, dầu long não, và các chất điều vị hoặc các vị tự nhiên hoặc tổng hợp (ví dụ menthol, bạc hà, vani, cam, v.v.), hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều các chất này. Chất che vị đặc biệt được ưu tiên là sucraloza. Lượng chất làm ngọt/chất che vị có mặt trong hỗn dịch chứa nước xịt qua đường mũi có thể nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1% khối lượng/khối lượng so với tổng khối lượng của dược phẩm.

Ví dụ về chất chống oxy hóa thích hợp mà có thể được sử dụng trong hỗn dịch chứa nước xịt qua đường mũi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit ascorbic, alpha-tocopherol (vitamin-E), hydroxylanisol được butyl hóa, hydroxytoluen được butyl hóa, glutathion, và tổ hợp bất kỳ của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên. Lượng chất chống oxy hóa có mặt trong dược phẩm dạng nước xịt qua đường mũi có thể nằm trong khoảng từ 0,0002% đến 0,5% khối lượng/khối lượng so với tổng khối lượng của dược phẩm.

Ví dụ về chất làm ẩm thích hợp mà có thể được sử dụng trong hỗn dịch chứa nước xịt qua đường mũi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glycerin, sorbitol, polyetylen glycol, propylen glycol hoặc hỗn hợp của chúng, mà được kết hợp với chất dẫn làm ẩm thích hợp như nước. Lượng của chất làm ẩm có mặt trong hỗn dịch chứa nước xịt qua đường mũi có thể nằm trong khoảng từ 0,0002% đến 0,5% khối lượng/khối lượng so với tổng khối lượng của dược phẩm.

Chất điều chỉnh độ pH thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri hydroxit và axit clohydric.

Dược phẩm để sử dụng qua đường mũi có thể có độ pH nằm trong khoảng từ 3,3 đến 4,1, hoặc nằm trong khoảng từ 3,5 đến 3,9. Các tác giả đã phát hiện ra rằng olopatadin hydroclorua kết tinh ra khỏi hỗn dịch chứa nước kết hợp liều cố định ở độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 5,5. Tuy nhiên, olopatadin hydroclorua vẫn hòa tan trong hỗn dịch chứa nước ở độ pH nằm trong khoảng từ 3,3 đến 4,1.

Tốt hơn là dược phẩm dạng nước hầu như không có các tinh thể olopatadin hydroclorua. Theo một phương án, dược phẩm dạng nước chứa olopatadin hydroclorua dạng tinh thể với lượng ít hơn 2%, ít hơn 1%, ít hơn 0,5%, ít hơn 0,2%, hoặc ít hơn 0,1%, dựa trên 100% tổng khối lượng của olopatadin hydroclorua trong dược phẩm. Theo một phương án khác, dược phẩm dạng nước hầu như không chứa các tinh thể olopatadin hydroclorua sau 3 hoặc 6 tháng bảo quản ở nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và RH $60\% \pm 5\%$ hoặc ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$ và RH $75\% \pm 5\%$. Cũng theo một phương án khác, dược phẩm dạng nước chứa ít hơn 2%, ít hơn 1%, ít hơn 0,5%, ít hơn 0,2%, hoặc ít hơn 0,1% olopatadin hydroclorua dạng tinh thể, dựa trên 100% tổng khối lượng của olopatadin hydroclorua trong dược phẩm, sau 3 hoặc 6 tháng bảo quản ở nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và RH $60\% \pm 5\%$ hoặc ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$ và RH $75\% \pm 5\%$.

Nồng độ mol của dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 200mOsm/kg đến 400mOsm/kg, hoặc nằm trong khoảng từ 250mOsm/kg đến 350mOsm/kg. Độ nhớt của dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 10cps đến 200cps hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20cps đến 150cps. Độ nhớt có thể được xác định bằng các thiết bị đã biết khác nhau như lưu tốc kế ứng suất động hoặc nhớt kế Brookfield. Theo một phương án được ưu tiên, độ nhớt được xác định bởi nhớt kế Brookfield bằng cách đo lực truyền mômen qua mẫu nhờ trục quay.

Cũng theo một khía cạnh khác, dược phẩm ở dạng hỗn dịch và chứa mometason, este của nó, hoặc muối của nó, tốt hơn là mometason furoat, ở dạng hạt có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1µm đến 20µm, hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1µm đến 15µm. Theo một khía cạnh, dược phẩm dạng hỗn dịch có kích cỡ hạt trung bình nhỏ hơn 15µm khi được đo bằng kính hiển vi.

Cũng theo một khía cạnh khác, dược phẩm, nếu được phân phối trong thiết bị phân phối có thể có kiểu xịt có trục dài nhất nằm trong khoảng từ 15 đến 75mm, trục ngắn nhất nằm trong khoảng từ 10 đến 65mm, và độ elip nằm trong khoảng từ 1 đến 2.

Theo một phương án khác, dược phẩm là dược phẩm dạng nước, liều cố định ổn định dùng qua đường mũi cho người, trong đó dược phẩm này chứa mometason furoat monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% khối lượng/khối lượng đến 0,075% khối lượng/khối lượng và olopatadin hydroclorua với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 0,8% khối lượng/khối lượng.

Cũng theo một phương án khác, dược phẩm là dược phẩm liều cố định ổn định ở dạng hỗn dịch dùng qua đường mũi cho người, chứa mometason furoat monohydrat, olopatadin hydroclorua và hydrocoloit mà bao gồm gồm xanthan ở nồng độ bằng 0,3% khối lượng/khối lượng của dược phẩm, trong đó dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 3,9.

Cũng theo một phương án khác, dược phẩm là dược phẩm liều cố định ổn định ở dạng hỗn dịch dùng qua đường mũi cho người, chứa mometason furoat monohydrat, olopatadin hydroclorua và hydrocoloit mà bao gồm natri carboxymetyl xenluloza ở nồng độ bằng 0,5% khối lượng/khối lượng của dược phẩm, trong đó dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 3,9.

Cũng theo một phương án khác, dược phẩm là dược phẩm liều cố định ổn định ở dạng hỗn dịch chứa nước để dùng qua đường mũi cho người, trong đó dược phẩm này chứa (1) mometason furoat monohydrat với lượng bằng 0,025% khối lượng/khối lượng, (2) olopatadin hydroclorua với lượng bằng 0,665% khối lượng/khối lượng, (3) hydrocoloit được chọn từ gồm xanthan với lượng bằng 0,3% khối lượng/khối lượng và carboxymetyl xenluloza natri với lượng bằng 0,5% khối lượng/khối lượng, (4) benzalkoni clorua với lượng bằng 0,02% khối lượng/khối lượng, (5) natri clorua với lượng bằng 0,4% khối lượng/khối lượng, (6) di-natri edetat với lượng bằng 0,01% khối lượng/khối lượng, (7) natri phosphat heptahydrat với lượng bằng 0,94% khối lượng/khối lượng, và (8) polysorbat 80 với lượng bằng 0,01% khối lượng/khối lượng.

Cũng theo một phương án khác, dược phẩm là dược phẩm liều cố định ổn định ở dạng hỗn dịch chứa nước để dùng qua đường mũi cho người, trong đó dược phẩm này chứa (1) mometason furoat monohydrat với lượng bằng 0,050% khối lượng/khối lượng, (2) olopatadin hydroclorua với lượng bằng 0,665% khối lượng/khối lượng, (3) hydrocoloit được chọn từ gồm xanthan với lượng bằng 0,3% khối lượng/khối lượng và carboxymetyl xenluloza natri với lượng bằng 0,5% khối lượng/khối lượng, (4) benzalkoni clorua với lượng bằng 0,02% khối lượng/khối lượng, (5) natri clorua với lượng bằng 0,4% khối lượng/khối lượng, (6) di-natri edetat với lượng bằng 0,01% khối lượng/khối lượng, (7) natri phosphat heptahydrat với lượng bằng 0,94% khối lượng/khối lượng, và (8) polysorbat 80 với lượng bằng 0,01% khối lượng/khối lượng.

Cũng theo một phương án khác, dược phẩm là dược phẩm liều cố định ổn định ở dạng hỗn dịch chứa nước để dùng qua đường mũi cho người, trong đó dược phẩm này chứa (1) mometason furoat monohydrat với lượng bằng 0,025% khối lượng/khối lượng, (2) olopatadin hydroclorua với lượng bằng 0,665% khối lượng/khối lượng, (3) hydrocoloit được chọn từ gồm xanthan với lượng bằng 0,3% khối lượng/khối lượng và carboxymetyl xenluloza natri với lượng bằng 0,5% khối lượng/khối lượng, (4) hỗn hợp của xenluloza vi tinh thể và carboxymetyl xenluloza natri với lượng nằm trong khoảng từ 1% khối lượng/khối lượng đến 1,2% khối lượng/khối lượng, (5) benzalkoni clorua với lượng bằng 0,02% khối lượng/khối lượng, (6) natri clorua với lượng bằng 0,4% khối lượng/khối lượng, (7) di-natri edetat với lượng bằng 0,01% khối lượng/khối lượng, (8) natri phosphat heptahydrat với lượng bằng 0,94% khối lượng/khối lượng, và (9) polysorbat 80 với lượng bằng 0,01% khối lượng/khối lượng.

Cũng theo một phương án khác, dược phẩm là dược phẩm dạng liều cố định ổn định ở dạng hỗn dịch chứa nước để dùng qua đường mũi cho người, trong đó dược phẩm này chứa (1) mometason furoat monohydrat với lượng bằng 0,050% khối lượng/khối lượng, (2) olopatadin hydroclorua với lượng bằng 0,665% khối lượng/khối lượng, (3) hydrocoloit được chọn từ gôm xanthan với lượng bằng 0,3% khối lượng/khối lượng và carboxymetyl xenluloza natri với lượng bằng 0,5% khối lượng/khối lượng, (4) hỗn hợp của xenluloza vi tinh thể và carboxymetyl xenluloza natri với lượng nằm trong khoảng 1% khối lượng/khối lượng đến 1,2% khối lượng/khối lượng, (5) benzalkoni clorua với lượng bằng 0,02% khối lượng/khối lượng, (6) natri clorua với lượng bằng 0,4% khối lượng/khối lượng, (7) di-natri edetat với lượng bằng 0,01% khối lượng/khối lượng, (8) natri phosphat heptahydrat với lượng bằng 0,94% khối lượng/khối lượng, và (9) polysorbat 80 với lượng bằng 0,01% khối lượng/khối lượng.

Cũng theo một phương án khác, dược phẩm là hỗn dịch ổn định thích hợp dùng qua đường mũi cho người, chứa (a) dung môi chứa nước, (b) các hạt mometason furoat được tạo hỗn dịch trong dung môi này, các hạt này có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 20 μ m, (c) olopatadin hydroclorua được hòa tan trong dung môi, và (d) hydrocoloit, hỗn dịch này có độ nhớt nằm trong khoảng từ 20cps đến 150cps. Theo một phương án được ưu tiên, hỗn dịch này có độ pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 3,9, và nồng độ mol nằm trong khoảng từ 250mOsm/kg đến 350mOsm/kg. Theo một phương án, hỗn dịch này còn chứa chất tạo chelat, chất bảo quản, chất đệm, chất hoạt động bề mặt, chất đẳng trương, và tùy ý chất điều chỉnh pH.

Tốt hơn là, hỗn dịch này chỉ có một pha (tức là, tốt hơn là chúng là hỗn dịch một pha).

Theo một phương án khác, thiết bị phân phối chứa dược phẩm được cung cấp trong một kit với nhãn bao gói có hướng dẫn về cách sử dụng dược phẩm.

Theo một phương án khác, dược phẩm khi được phân phối từ thiết bị phân phối có thể tạo ra kiểu xịt có trục dài nhất nằm trong khoảng từ 15 đến 75mm, trục ngắn nhất nằm trong khoảng từ 10 đến 65 mm, và độ elip nằm trong khoảng từ 1 đến 2. Kiểu xịt có thể được xác định bằng nhiều kỹ thuật đã biết khác nhau như bằng ADSA với bộ phận NSPUA (Innova System) và mức phân bố kích cỡ giọt nhỏ khi xịt có thể được xác định

bằng nhiều kỹ thuật đã biết khác nhau như bằng Malvern Spraytec có bộ phận NSPUA (Innova System).

Phần dưới đây mô tả quy trình thông thường để xác định mức phân bố kích cỡ giọt nhỏ của dược phẩm xịt. Bộ phận xịt được nạp dược phẩm như được mô tả trên đây và được môi bằng bơm kích hoạt thông qua bộ kích hoạt cho đến khi sương mù mịn xuất hiện ra khỏi vòi phun của bộ phận xịt. Thiết bị nhiễu xạ laser sẵn có trên thị trường được bố trí sao cho vòi phun nằm dưới chùm tia laser của thiết bị nhiễu xạ laser khoảng 3cm hoặc 6cm. Bơm được kích hoạt bằng bộ kích hoạt nhờ một lực không đổi. Dẫn đến việc xịt dược phẩm qua chùm laser. Số liệu được thu thập đối với D_{10} , D_{50} , D^{90} , SPAN, và % thể tích $<10\mu\text{m}$. Các giá trị trung bình của mỗi thông số trong số các thông số này của ba lần xịt được tính toán.

Dược phẩm có thể được sử dụng với thiết bị phân phối để điều trị bệnh viêm mũi. Theo một phương án, mỗi lần xịt cung cấp (i) mometason furoat monohydrat tương đương với 25mcg mometason furoat và (ii) olopatadin hydroclorua tương đương với 600mcg olopatadin (ví dụ, 665mcg olopatadin hydroclorua). Theo một phương án được ưu tiên, đối tượng người bị bệnh viêm mũi dị ứng được xịt hai lần dược phẩm từ thiết bị phân phối hai lần một ngày. Theo một phương án khác, đối tượng người bị bệnh viêm mũi dị ứng được dùng qua đường mũi 100mcg mometason furoat và 1330mcg olopatadin hydroclorua hai lần một ngày bằng thiết bị phân phối. Cũng theo một phương án khác, đối tượng người bị bệnh viêm mũi dị ứng được dùng qua đường mũi 200mcg mometason furoat và 2660mcg olopatadin hydroclorua hằng ngày bằng thiết bị phân phối. Bệnh viêm mũi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tình trạng kích ứng và viêm màng niêm mạc bên trong mũi và các triệu chứng ở mũi và không ở mũi có liên quan đến bệnh này. Bệnh này bao gồm bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm mũi dai dẳng, bệnh viêm mũi tái diễn, bệnh viêm mũi theo mùa, bệnh viêm mũi mạn tính, bệnh viêm mũi do dùng thuốc, bệnh viêm mũi vận mạch, bệnh viêm mũi lây nhiễm, bệnh viêm mũi tự trị, bệnh viêm mũi có liên quan đến hormone, bệnh viêm mũi do thuốc, bệnh viêm teo mũi, và bệnh viêm mũi làm ảnh hưởng đến vị giác. Tốt hơn là, bệnh này bao gồm bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm mũi tái diễn, bệnh viêm mũi dai dẳng, bệnh viêm mũi theo mùa và các triệu chứng ở mũi hoặc không ở mũi có liên quan.

Các triệu chứng ở mũi và không ở mũi có liên quan đến bệnh viêm mũi dị ứng bao gồm hắt hơi, ngứa mũi, sổ mũi (chảy nước mũi), nghẹt mũi, ho, ngứa mắt, chảy nước mắt

hiều, đau đầu, mệt mỏi, cảm lạnh thông thường (cũng được biết đến là viêm mũi-họng, viêm mũi hầu, sổ mũi cấp tính, hoặc ớn lạnh), khó chịu và suy giảm nhận thức.

Dược phẩm có thể chứa một hoặc nhiều dược chất khác được chọn từ chất điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống viêm không steroid, chất làm thông mũi, và tổ hợp bất kỳ của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên.

Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa mometason, este của nó (ví dụ mometason furoat) hoặc muối của nó ở dạng hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% khối lượng/khối lượng đến 0,075% khối lượng/khối lượng và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua) ở dạng hòa tan với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 0,8% khối lượng/khối lượng. Theo khía cạnh này, dược phẩm này còn chứa hệ hydrocoloit, ví dụ, với lượng đủ để ức chế hiện tượng phân tách pha trong ít nhất 24 giờ khi bảo quản ở $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối $60\% \pm 5\%$. Theo một phương án, dược phẩm này nếu được bảo quản trong tối đa 12 tháng ở nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối $60\% \pm 5\%$ trong thiết bị phân phối có một hoặc nhiều đặc tính dưới đây:

- (i) dược phẩm chứa không quá 1% tổng lượng tạp chất (sau khi bảo quản);
- (ii) dược phẩm chứa không quá 1% DMC (sau khi bảo quản);
- (iii) dược phẩm chứa không quá 1% DMCF (sau khi bảo quản);
- (iv) dược phẩm chứa không quá 1% α -hydroxy olopatadin (sau khi bảo quản);
- (v) dược phẩm chứa không quá 1% olopatadin E-isome (sau khi bảo quản);
- (vi) dược phẩm chứa không quá 1% hợp chất B có liên quan đến Olopatadin (sau khi bảo quản); và/hoặc
- (vii) dược phẩm chứa không quá 0,42% các tạp chất khác của olopatadin (sau khi bảo quản).

Phương pháp điều trị

Các tác giả sáng chế cũng ngạc nhiên phát hiện ra rằng việc sử dụng qua đường mũi dược phẩm chứa mometason, este của nó (ví dụ, mometason furoat), hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó (như olopatadin hydroclorua) đã thu được thời điểm bắt đầu có tác dụng làm giảm bớt các triệu chứng có liên quan đến bệnh viêm mũi dị ứng nhanh hơn, như bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc bệnh viêm mũi dị ứng tái diễn, khi

so với liệu pháp đơn sử dụng olopatadin hydroclorua hoặc liệu pháp đơn sử dụng mometason fuorat. Cụ thể là, dược phẩm làm giảm các triệu chứng ở mũi nhanh hơn, như nghẹt mũi, sổ mũi, ngứa và hắt hơi. Dược phẩm cũng có thể có thời điểm bắt đầu có tác dụng đối với các triệu chứng ở mắt nhanh hơn, như ngứa mắt, chảy nước mắt và đỏ mắt. Thời điểm bắt đầu có tác dụng có thể là ít hơn 30 phút, như trong vòng 15 phút, như trong vòng 10 phút. Một phương án của sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh viêm mũi dị ứng ở đối tượng (ví dụ, người) cần được điều trị bao gồm cho đối tượng sử dụng qua đường mũi một lượng hữu hiệu của dược phẩm liều cố định, như từ thiết bị phân phối được mô tả trên đây, trong đó dược phẩm này chứa mometason, este của nó, hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó. Tốt hơn là, dược phẩm được dùng qua đường mũi dưới dạng 1 hoặc 2 lần xịt mỗi lỗ mũi của đối tượng ít nhất là một lần một ngày. Mỗi lần xịt tốt hơn là chứa mometason, este của nó, hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:60, như với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:12 đến 1:53, từ 1:13,3 đến 1:50, hoặc từ 1:18 đến 1:40 (dựa trên khối lượng tương đương của bazơ tự do olopatadin). Theo một phương án cụ thể, dược phẩm liều cố định là hỗn dịch trong đó mometason, este của nó, hoặc muối của nó có mặt ở dạng hạt và olopatadin hoặc muối của nó có mặt ở dạng hòa tan.

Cũng theo một phương án khác sáng chế đề cập đến phương pháp tạo ra thời điểm bắt đầu làm giảm các triệu chứng có liên quan đến bệnh viêm mũi dị ứng nhanh hơn ở đối tượng người cần được điều trị bao gồm sử dụng qua đường mũi hai lần một ngày, hai lần xịt dược phẩm liều cố định mỗi lỗ mũi, như từ thiết bị phân phối được mô tả trên đây, trong đó dược phẩm chứa mometason, este của nó, hoặc muối của nó (ví dụ, mometason furoat) và olopatadin hoặc muối của nó (ví dụ, olopatadin hydroclorua). Phương pháp này có thể đem lại thời điểm bắt đầu có tác dụng làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng nhanh hơn so với việc sử dụng mometason, este của nó, hoặc muối của nó một mình hoặc olopatadin hoặc muối của nó một mình. Mỗi lần xịt có thể chứa mometason, este của nó, hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:60 (như tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:12 đến 1:53, từ 1:13,3 đến 1:50, hoặc từ 1:18 đến 1:40) (dựa trên khối lượng tương đương của bazơ tự do olopatadin) (ví dụ, mỗi lần xịt chứa 12,5mcg, 25mcg, 37,5mcg, 50mcg, hoặc 62,5mcg mometason, este của nó, hoặc muối của nó (như 50mcg mometason furoat)

và olopatadin hydroclorua tương đương với 300mcg, 450mcg, 600mcg, 750mcg, hoặc 900mcg olopatadin (như 665mcg olopatadin hydroclorua)). Việc sử dụng này có thể làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng trong vòng 30 phút, như trong vòng 15 phút hoặc 10 phút. Theo một phương án khác, việc sử dụng này có thể làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh viêm mũi dị ứng (như các triệu chứng ở mũi) ở đối tượng được đưa vào phòng phơi nhiễm trong điều kiện được chuẩn hóa (environmental exposure chamber-EEC) (như phòng có phân hoa từ cỏ phấn hương ở nồng độ 3500 ± 500 hạt/m³ trong 6 giờ) trong ít hơn 15 phút, như trong vòng 10 phút.

Theo một phương án, các phương pháp ở đây có thời điểm bắt đầu có tác dụng làm giảm các triệu chứng ở mũi của đối tượng nhanh hơn. Theo một phương án khác, các phương pháp ở đây có thời điểm bắt đầu có tác dụng làm giảm các triệu chứng ở mắt của đối tượng nhanh hơn.

Theo một phương án, dược phẩm có thời điểm bắt đầu có tác dụng làm giảm các triệu chứng ở mũi của đối tượng nhanh hơn. Theo một phương án khác, dược phẩm có thời điểm bắt đầu có tác dụng làm giảm các triệu chứng ở mắt của đối tượng nhanh hơn.

Cũng theo một phương án khác sáng chế mô tả phương pháp điều trị đối tượng là người bị bệnh viêm mũi dị ứng bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng dược phẩm hai lần một ngày qua đường mũi bằng cách xịt hai lần mỗi lỗ mũi, như từ thiết bị phân phối được mô tả trên đây, trong đó (i) dược phẩm có thời điểm bắt đầu có tác dụng trong vòng 15 phút để điều trị bệnh viêm mũi dị ứng và (ii) mỗi lần xịt dược phẩm chứa 25mcg mometason furoat và 665mcg olopatadin hydroclorua.

Cũng theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị đối tượng là người bị bệnh viêm mũi dị ứng bao gồm các bước:

(a) kê đơn cho đối tượng (ví dụ, đối tượng người) dược phẩm liều cố định sử dụng qua đường mũi hai lần một ngày gồm hai lần xịt mỗi lỗ mũi, tùy ý kết hợp với thiết bị phân phối được mô tả trên đây, trong đó dược phẩm liều cố định chứa mometason, este của nó, hoặc muối của nó (như mometason furoat) và olopatadin hoặc muối của nó (như olopatadin hydroclorua), và mỗi lần xịt chứa mometason, este của nó, hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:60 (như tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:12 đến 1:53, từ 1:13,3 đến 1:50, hoặc từ 1:18 đến 1:40) (dựa trên khối lượng tương đương của bazơ tự do olopatadin) (ví dụ, mỗi

lần xịt chứa 12,5mcg, 25mcg, 37,5mcg, 50mcg, hoặc 62,5mcg mometason, este của nó, hoặc muối của nó (như 50mcg mometason furoat) và olopatadin hydroclorua tương đương với 300mcg, 450mcg, 600mcg, 750mcg, hoặc 900mcg olopatadin (như 665mcg olopatadin hydroclorua)),

việc kê đơn này được thực hiện đáp ứng với (i) việc tiếp thị dược phẩm, tùy ý kết hợp với thiết bị phân phối được mô tả trên đây, vì (A) có thời điểm bắt đầu có tác dụng nhanh hơn (như thời điểm bắt đầu có tác dụng trong vòng ít hơn 30 phút, như trong vòng 15 phút, như trong vòng 10 phút) để làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng (ví dụ, các triệu chứng ở mũi) của bệnh viêm mũi dị ứng so với việc sử dụng trong mũi mometason, este của nó, hoặc muối của nó (như 25 hoặc 50mcg mometason furoat) hoặc olopatadin hoặc muối của nó (như 665mcg olopatadin hydroclorua) một mình, (B) làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh viêm mũi dị ứng trong vòng 15 phút (hoặc 30 phút), (C) có thời điểm bắt đầu có tác dụng nhanh hơn (như trong vòng 15 phút, như trong vòng 10 phút) để làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng (ví dụ, các triệu chứng ở mũi) của bệnh viêm mũi dị ứng ở đối tượng được đưa vào phòng phơi nhiễm trong điều kiện được chuẩn hóa (EEC) (như phòng có phấn hoa từ cỏ phấn hương ở nồng độ 3500 ± 500 hạt/m³ trong 6 giờ) so với việc sử dụng trong mũi mometason, este của nó, hoặc muối của nó hoặc olopatadin hoặc muối của nó một mình, và/hoặc (D) làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh viêm mũi dị ứng (như các triệu chứng ở mũi) ở đối tượng được đưa vào phòng tiếp xúc trong điều kiện được chuẩn hóa (EEC) (như phòng có phấn hoa từ cỏ phấn hương ở nồng độ 3500 ± 500 hạt/m³ trong 6 giờ) trong vòng 15 phút, như trong vòng 10 phút, và (ii) chẩn đoán đối tượng là người bị bệnh viêm mũi dị ứng; và

(b) sử dụng dược phẩm được kê đơn, tùy ý với thiết bị phân phối được mô tả trên đây, cho đối tượng. Theo một phương án được ưu tiên, mỗi lần xịt dược phẩm liều cố định cung cấp 25mcg mometason furoat và 665mcg olopatadin hydroclorua.

Cũng theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị đối tượng là người bị bệnh viêm mũi dị ứng (như bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc bệnh viêm mũi dị ứng tái diễn) bao gồm bước cho đối tượng sử dụng dược phẩm liều cố định được kê đơn qua đường mũi hai lần một ngày gồm hai lần xịt mỗi lỗ mũi, tùy ý với thiết bị phân phối được mô tả trên đây, trong đó dược phẩm liều cố định chứa mometason, este của nó, hoặc muối của nó (như mometason furoat) và olopatadin hoặc muối của nó (như olopatadin hydroclorua), và mỗi lần xịt chứa mometason, este của nó, hoặc muối của nó

và olopatadin hoặc muối của nó với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:60 (như tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:12 đến 1:53, từ 1:13,3 đến 1:50, hoặc từ 1:18 đến 1:40) (dựa trên khối lượng tương đương của bazơ tự do olopatadin) (ví dụ, mỗi lần xịt chứa 12,5mcg, 25mcg, 37,5mcg, 50mcg, hoặc 62,5mcg mometason, este của nó, hoặc muối của nó (như 50mcg mometason furoat) và olopatadin hydroclorua tương đương với 300mcg, 450mcg, 600mcg, 750mcg, hoặc 900mcg olopatadin (như 665mcg olopatadin hydroclorua)). Dược phẩm được kê đơn đáp ứng theo (a) sự tiếp thị dược phẩm, tùy ý với thiết bị phân phối được mô tả trên đây, vì (A) có thời điểm bắt đầu có tác dụng nhanh hơn (như thời điểm bắt đầu có tác dụng trong vòng ít hơn 30 phút, như trong vòng 15 phút, như trong vòng 10 phút) để làm giảm các triệu chứng (ví dụ, các triệu chứng ở mũi) của bệnh viêm mũi dị ứng so với việc sử dụng qua đường mũi mometason, este của nó, hoặc muối của nó (như 50mcg mometason furoat) hoặc olopatadin hoặc muối của nó (như 665mcg olopatadin hydroclorua) một mình hoặc (B) làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh viêm mũi dị ứng trong vòng 15 phút (hoặc 30 phút), và (b) chẩn đoán đối tượng bị bệnh viêm mũi dị ứng. Theo một phương án được ưu tiên, mỗi lần xịt dược phẩm liều cố định cung cấp 25mcg mometason furoat và 665mcg olopatadin hydroclorua.

Việc sử dụng dược phẩm, như với thiết bị phân phối được mô tả trên đây, có thể làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh viêm mũi dị ứng (như các triệu chứng ở mũi hoặc các triệu chứng ở mắt) ở đối tượng nhanh hơn (ví dụ, thời điểm bắt đầu có tác dụng trong vòng ít hơn 30 phút, như trong vòng 15 phút, như trong vòng 10 phút) so với sử dụng qua đường mũi mometason, este của nó, hoặc muối của nó hoặc olopatadin hoặc muối của nó một mình. Theo một phương án khác, việc sử dụng này có thể làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh viêm mũi dị ứng (như các triệu chứng ở mũi) ở đối tượng được đưa vào phòng tiếp xúc trong điều kiện được chuẩn hóa (EEC) (như phòng có phấn hoa từ cỏ phấn hương ở nồng độ 3500 ± 500 hạt/m³ trong 6 giờ) nhanh hơn (ví dụ, thời điểm bắt đầu có tác dụng trong vòng ít hơn 15 phút, như trong vòng 10 phút) so với việc sử dụng qua đường mũi mometason, este của nó, hoặc muối của nó hoặc olopatadin hoặc muối của nó một mình.

Cũng theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp tạo ra thời điểm bắt đầu làm giảm các triệu chứng có liên quan đến bệnh viêm mũi dị ứng ở đối tượng là người cần được sử dụng nhanh hơn bao gồm sử dụng qua đường mũi hai lần một ngày,

hai lần xịt được phẩm liệu cố định mỗi lỗ mũi, như bằng thiết bị phân phối được mô tả trên đây, trong đó được phẩm chứa mometason, este của nó, hoặc muối của nó (ví dụ, mometason furoat) và muối của nó olopatadin (ví dụ, olopatadin hydroclorua). Phương pháp này có thể có thời điểm bắt đầu làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng nhanh hơn so với việc sử dụng mometason, este của nó, hoặc muối của nó một mình hoặc olopatadin hoặc muối của nó một mình. Mỗi lần xịt có thể chứa mometason, este của nó, hoặc muối của nó và olopatadin hoặc muối của nó với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:60 (như tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:12 đến 1:53, từ 1:13,3 đến 1:50, hoặc từ 1:18 đến 1:40) (dựa trên khối lượng tương đương của bazơ tự do olopatadin) (ví dụ, mỗi lần xịt chứa 12,5mcg, 25mcg, 37,5mcg, 50mcg, hoặc 62,5mcg mometason, este của nó, hoặc muối của nó (như 50mcg mometason furoat) và olopatadin hydroclorua tương đương với 300mcg, 450mcg, 600mcg, 750mcg, hoặc 900mcg olopatadin (như 665mcg olopatadin hydroclorua)). Việc sử dụng này có thể làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng trong vòng 30 phút, như trong vòng 15 phút hoặc trong vòng 10 phút. Theo một phương án khác, việc sử dụng này có thể làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh viêm mũi dị ứng (như các triệu chứng ở mũi) ở đối tượng được đưa vào phòng tiếp xúc trong điều kiện được chuẩn hóa (EEC) (như phòng có phân hoa từ cỏ phấn hương ở nồng độ 3500 ± 500 hạt/m³ trong 6 giờ) trong ít hơn 15 phút, như trong vòng 10 phút.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị đối tượng là người bị bệnh viêm mũi dị ứng bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng được phẩm qua đường mũi hai lần một ngày gồm hai lần xịt mỗi lỗ mũi, như bằng thiết bị phân phối được mô tả trên đây, trong đó (i) được phẩm có thời điểm bắt đầu có tác dụng trong vòng 15 phút để điều trị bệnh viêm mũi dị ứng và (ii) mỗi lần xịt được phẩm chứa 25mcg mometason furoat và 665mcg olopatadin hydroclorua.

Theo một phương án về phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây, bệnh viêm mũi dị ứng được chọn từ bệnh viêm mũi dị ứng tái diễn, bệnh viêm mũi dị ứng dai dẳng, bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa, và các triệu chứng ở mũi và/hoặc không ở mũi có liên quan. Theo một phương án được ưu tiên về phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây, bệnh viêm mũi dị ứng là bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa. Theo một phương án được ưu tiên khác về phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây, bệnh viêm mũi dị ứng là bệnh viêm mũi dị ứng tái diễn.

Cần hiểu rằng có thể tiến hành các thay đổi cho các phương án được mô tả ở đây. Do đó, phần mô tả trên đây không nên được hiểu là làm giới hạn sáng chế, mà chỉ nên hiểu là các ví dụ minh họa cho các phương án được ưu tiên. Các cách sắp xếp và các phương pháp khác có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này mà không nằm ngoài phạm vi và tinh thần của sáng chế.

Các ví dụ dưới đây được đề cập để cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể thực hiện được sáng chế và chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế. Các ví dụ không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 và 2

Dược phẩm ở dạng hỗn dịch chứa mometason Furoat, Olopatadin HCl và Carboxymethylxenluloza Natri

Số thứ tự	Thành phần	Ví dụ 1 (% khối lượng/khối lượng)	Ví dụ 2 (% khối lượng/khối lượng)
1	Mometason Furoat monohydrat tương đương với Mometason furoat	0,050	0,025
2	Olopatadin Hydroclorua	0,665	0,665
3	Avicel RC 591 (Xenluloza vi tinh thể và Carboxymethylxenluloza Natri)	1,200	1,200
4	Benzalkoni clorua (50% dung dịch)	0,040	0,040
5	Carboxymethylxenluloza Natri (Cekol 2000 P)	0,500	0,500
6	Natri clorua	0,410	0,410
7	Edetat dinatri	0,010	0,010
8	Điazit natri phosphat heptahydrat	0,940	0,940
9	Polysorbat 80	0,010	0,010
10	Natri Hydroxit	Vừa đủ	Vừa đủ
11	Axit clohydric	Vừa đủ	Vừa đủ
12	Nước để tiêm	Vừa đủ	Vừa đủ
Các quan sát			
	Quan sát về mặt vật lý khi để yên trong 24 giờ	Không quan sát thấy sự tách pha	Không quan sát thấy sự tách pha
	Kích cỡ hạt trung bình được đo bằng kính hiển vi	Dưới 15µm.	Dưới 15 µm.

Quy trình sản xuất:

1. Avicel RC-591 được bổ sung vào nước để tiêm có làm đồng nhất và được để hydrat hóa.
2. Carboxymethylxenluloza natri được phân tán trong nước để tiêm và được bổ sung vào hỗn hợp thu được ở bước 1.
3. Điaxit natri phosphat heptahydrat, natri clorua, edetat dinatri và olopatadin được hòa tan trong nước. Độ pH được điều chỉnh đến 2,8-3,2 bằng axit clohydric.
4. Hỗn hợp thu được ở bước 3 được bổ sung vào hỗn hợp thu được ở bước 1 có làm đồng nhất.
5. Polysorbat 80 được hòa tan trong nước để tiêm. Mometason furoat monohydrat được bổ sung và được khuấy để tạo ra huyền phù đặc.
6. Hỗn hợp thu được ở bước 5 được bổ sung vào hỗn hợp thu được ở bước 4 có làm đồng nhất.
7. Benzalkoni clorua được hòa tan trong nước để tiêm.
8. Hỗn hợp thu được ở bước 7 được bổ sung vào hỗn hợp thu được ở bước 6 có làm đồng nhất.
9. Độ pH được kiểm tra và được điều chỉnh đến 3,5-3,9 bằng HCl và tổng khối lượng được điều chỉnh bằng nước để tiêm. Nồng độ mol của dược phẩm nằm trong khoảng từ 250 đến 350mOsm/kg. Dược phẩm này được tiến hành các nghiên cứu về độ ổn định ở các điều kiện khác nhau.

Các kết quả thu được của nghiên cứu này là như sau:

Các thông tin chi tiết về bình chứa: bình xịt gồm lọ HDPE được gắn bơm và được lắp với bộ kích hoạt và nắp.

Số liệu thu được từ nghiên cứu độ ổn định						
Thử nghiệm	Ban đầu		3 tháng		6 tháng	
	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 1	Ví dụ 2
Điều kiện nghiên cứu độ ổn định (25°C ± 2°C & RH 60% ± RH 5%)						
pH	3,61		3,69	3,73	3,78	3,81
Nồng độ mol (mOsm)*	310	308	299	298	302	311
Độ nhớt (cps)**	32,5		42,5	42,3	40,6	40,9
Khối lượng mỗi ml (g/ml)	1,01		1,021	1,024	1,029	1,019
Thử nghiệm	101	102,4	99,1	99,3	98,2	97,2

Số liệu thu được từ nghiên cứu độ ổn định						
Thử nghiệm	Ban đầu		3 tháng		6 tháng	
	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 1	Ví dụ 2
mometason furoat (% khối lượng/khối lượng)						
Thử nghiệm olopatadin hydroclorua (% khối lượng/khối lượng)	98,2	99,9	97,3	99,1	97,8	97,9
Các chất có liên quan đối với mometason furoat						
Tạp chất DMCF (%)	0,02	0,03	0,09	0,10	0,14	0,17
Tạp chất khác bất kỳ (%)	0,04		0,04		0,03	
Tổng lượng tạp chất (%)	0,09		0,23	0,29	0,31	0,34
Các chất có liên quan đối với olopatadin hydroclorua						
Olopatadin E-isome (%)	0,08		0,07	0,09	0,09	
Tạp chất khác bất kỳ (%)	0,03	0,04	0,09	0,12	0,11	0,11
Tổng lượng tạp chất (%)	0,15	0,16	0,20	0,25	0,37	0,38
Kiểu xít (ở 6cm)						
Trục chính (mm)	52		60	63	59	61
Trục phụ (mm)	43	47	49	53	49	51
Độ elip	1,2	1,1	1,1	1,2	1,1	1,2
Mức phân bố kích cỡ giọt nhỏ (ở 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
Điều kiện nghiên cứu độ ổn định (40°C ± 2°C & RH 75% ± RH 5%)						
pH	3,61		3,68	3,72	3,59	3,68
Nồng độ mol (mOsm)	310	308	298	306	305	299
Độ nhớt (cps)	32,5		45,2	42,6	41,8	41,5
Khối lượng mỗi ml (g/ml)	1,01		1,023	1,019	1,026	1,025
Thử nghiệm mometason furoat (%)	101	102,4	99,8	100,4	98,3	98,4
Thử nghiệm olopatadin hydroclorua (%)	98,2	99,9	99,3	102,5	98,7	99,7
Các chất có liên quan đối với mometason furoat						
Tạp chất DMCF (%)	0,02	0,03	0,014	0,20	0,25	0,25
Tạp chất khác bất kỳ (%)	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03	0,04
Tổng lượng tạp chất (%)	0,09		0,25	0,39	0,40	0,46
Các chất có liên quan đối với olopatadin hydroclorua						
Olopatadin E-isome (%)	0,08		0,07	0,08	0,08	0,09
Tạp chất khác bất kỳ (%)	0,03	0,04	0,21	0,18	0,31	0,30

Số liệu thu được từ nghiên cứu độ ổn định						
Thử nghiệm	Ban đầu		3 tháng		6 tháng	
	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 1	Ví dụ 2
(%)						
Tổng lượng tạp chất (%)	0,15	0,16	0,32	0,36	0,68	0,64
Kiểu xit (ở 6 cm)						
Trục chính (mm)	52	52	61	58	58	58
Trục phụ (mm)	43	47	50	49	48	49
Độ elip	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2
Mức phân bố kích cỡ giọt nhỏ (ở 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

* Được xác định bởi thiết bị Advanced Instruments Osmometer (Model 3250).

** Được xác định bởi nhớt kế Brookfield.

Ví dụ 3 và 4

Được phẩm ở dạng hỗn dịch chứa mometason furoat, olopatadin HCl và gồm xanthan

Số thứ tự	Thành phần	Ví dụ 3 (% khối lượng/khối lượng)	Ví dụ 4 (% khối lượng/khối lượng)
1	Mometason furoat monohydrat Tương đương với Mometason furoat	0,050	0,025
2	Olopatadin HCl	0,665	0,665
3	Avicel RC 591 (Xenluloza vi tinh thể và Carboxymetylxenluloza Natri)	1,000	1,000
4	Benzalkoni clorua (50% dung dịch)	0,040	0,040
5	Xantural 75 (Gôm xanthan)	0,300	0,300
6	Natri clorua	0,410	0,410
7	Edetat dinatri	0,010	0,010
8	Điazit natri phosphat heptahydrat	0,940	0,940
9	Polysorbat 80	0,010	0,010
10	Natri Hydroxit	Vừa đủ	Vừa đủ
11	Axit clohydric	Vừa đủ	Vừa đủ
12	Nước để tiêm	Vừa đủ	Vừa đủ
Các quan sát			
	Quan sát về mặt vật lý khi để yên trong 24 giờ	Không quan sát thấy sự tách pha	Không quan sát thấy sự tách pha
	Kích cỡ hạt trung bình được đo bằng kính hiển vi	Dưới 15µm.	Dưới 15µm.

Quy trình sản xuất:

1. Avicel RC-591 được bổ sung vào nước để tiêm có làm đồng nhất và được để hydrat hóa.
2. Gôm xanthan được phân tán trong nước để tiêm và được bổ sung vào hỗn hợp thu được ở bước-1.
3. Điaxit natri phosphat heptahydrat, natri clorua, edetat dinatri và olopatadin được hòa tan trong nước. Độ pH được điều chỉnh đến 2,8-3,2 bằng axit clohydric.
4. Hỗn hợp thu được ở bước 3 được bổ sung vào hỗn hợp thu được ở bước 1.
5. Polysorbat 80 được hòa tan trong nước để tiêm. Mometason furoat monohydrat được bổ sung vào hỗn hợp này và được khuấy để tạo thành huyền phù đặc.
6. Hỗn hợp thu được ở bước 5 được bổ sung vào hỗn hợp thu được ở bước 4 có làm đồng nhất.
7. Benzalkoni clorua được hòa tan trong nước để tiêm.
8. Hỗn hợp thu được ở bước 7 được bổ sung vào hỗn hợp thu được ở bước 6 có làm đồng nhất.
9. Độ pH được kiểm tra và được điều chỉnh đến 3,5-3,9 bằng HCl và khối lượng được điều chỉnh bằng nước để tiêm. Nồng độ mol của được phẩm nằm trong khoảng từ 250 đến 350mOsm/kg.

Dược phẩm được tiến hành các nghiên cứu về độ ổn định ở các điều kiện khác nhau. Các kết quả thu được của nghiên cứu này là như sau:

Các thông tin chi tiết về bình chứa: Bình xịt bao gồm lọ HDPE được gắn bơm và được lắp bộ kích hoạt và nắp

Các kết quả của nghiên cứu về độ ổn định						
Thử nghiệm	Ban đầu		3 tháng		6 tháng	
	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 3	Ví dụ 4
Các điều kiện thử độ ổn định (25°C ± 2°C & RH 60% ± RH 5%)						
pH	3,65	3,67	3,78	3,65	3,70	3,62
Nồng độ mol (mOsm)	307	312	302	316	308	308
Độ nhớt (cps)	124,2	129,1	127,9	129,9	126,2	126,8
Khối lượng mỗi ml (g/ml)	1,019	1,022	1,02	1,023	1,02	1,019
Thử nghiệm mometason furoat (%)	99,9	102,8	102,2	99,9	98,7	100,4

Các kết quả của nghiên cứu về độ ổn định						
Thử nghiệm	Ban đầu		3 tháng		6 tháng	
	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 3	Ví dụ 4
Thử nghiệm olopatadin hydroclorua (%)	99,2	100,7	99,7	99,7	99,4	99,6
Các chất có liên quan đối với mometason furoat						
Tạp chất DMCF (%)	0,02	0,03	0,04	0,05	0,03	0,05
Tạp chất khác bất kỳ (%)	0,03		0,04		0,03	0,04
Tổng lượng tạp chất (%)	0,11	0,10	0,15	0,16	0,12	0,16
Các chất có liên quan đối với olopatadin hydroclorua						
Olopatadin E-isome (%)	0,08	0,07	0,09	0,11	0,11	0,10
Tạp chất khác bất kỳ (%)	0,03	0,04	0,05	0,05	0,08	0,08
Tổng lượng tạp chất (%)	0,18	0,15	0,24	0,20	0,33	0,33
Kiểu xít (ở 6cm)						
Trục chính (mm)	46		59	59	56	54
Trục phụ (mm)	38		47	44	35	43
Độ elip	1,2		1,3	1,4	1,6	1,3
Mức phân bố kích cỡ giọt nhỏ (ở 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
Các điều kiện thử độ ổn định (40°C ± 2°C & RH 75% ± RH 5%)						
pH	3,65	3,67	3,70	3,77	3,78	3,65
Nồng độ mol (mOsm)	307	312	309	305	302	316
Độ nhớt (cps)	124,2	129,1	129,6	124,3	127,9	129,9
Khối lượng mỗi ml (g/ml)	1,05	1,022	1,017	1,027	1,022	1,020
Thử nghiệm mometason furoat (%)	99,9	102,8	101,7	100,6	99,6	98,4
Thử nghiệm oloptadin hydroclorua (%)	99,2	100,7	101,7	99,4	99,7	99,9
Các chất có liên quan đối với mometason furoat						
Tạp chất DMCF (%)	0,02	0,02	0,010	0,12	0,10	0,12
Tạp chất khác bất kỳ (%)	0,03	0,03	0,02	0,03	0,05	0,03
Tổng lượng tạp chất (%)	0,011	0,10	0,20	0,22	0,18	0,21
Các chất có liên quan đối với olopatadin hydroclorua						
Olopatadin E-isome (%)	0,08	0,07	0,12	0,13	0,11	0,11
Tạp chất khác bất kỳ (%)	0,03	0,04	0,06	0,06	0,12	0,12
Tổng lượng tạp chất (%)	0,18	0,15	0,26	0,26	0,18	0,21
Kiểu xít (ở 6cm)						

Các kết quả của nghiên cứu về độ ổn định						
Thử nghiệm	Ban đầu		3 tháng		6 tháng	
	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 3	Ví dụ 4
Trục chính (mm)	46	46	56	58	54	55
Trục phụ (mm)	38	38	45	49	34	43
Độ elip	1,2	1,2	1,3	1,2	1,3	1,6
Mức phân bố kích cỡ giọt nhỏ (ở 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

Các ví dụ so sánh A và B

Dược phẩm dạng hỗn dịch chứa Mometason Furoat, và Olopatadin HCl

Số thứ tự	Thành phần	Ví dụ (% khối lượng/khối lượng)	
		A	B
1	Mometason Furoat monohydrat Tương đương với Mometason furoat	0,050	0,050
2	Olopatadin HCl	0,665	0,665
3	Avicel RC 591 (Xenluloza vi tinh thể và Carboxymetyl xenluloza natri)	1,00	1,00
4	Benzalkoni clorua (50 % dung dịch)	0,040	0,040
5	Carboxymetylxenluloza natri (Cekol 2000 P)	0,00	0,150
6	Natri clorua	0,410	0,410
7	Edetat dinatri	0,010	0,010
8	Điazit natri phosphat heptahydrat	0,940	0,940
9	Polysorbat 80	0,010	0,010
10	Natri Hydroxit	Vừa đủ	Vừa đủ
11	Axit clohydric	Vừa đủ	Vừa đủ
12	Nước để tiêm	Vừa đủ	Vừa đủ
Các quan sát			
	pH	3,7	3,7
	Các quan sát về mặt vật lý khi để yên trong 24 giờ	Quan sát thấy có sự tách pha	Quan sát thấy có sự tách pha

Quy trình sản xuất:

Quy trình sản xuất như được đề cập trong ví dụ 1 được tiến hành.

Các ví dụ so sánh C và D

Dược phẩm dạng hỗn dịch chứa Mometason Furoat và Olopatadin HCl

Số thứ tự	Thành phần	Ví dụ (% khối lượng/khối lượng)	
		C	D
1	Mometason Furoat monohydrat Tương đương với Mometason furoat	0,050	0,050
2	Olopatadin HCl	0,665	0,665
3	Avicel RC 591 (Xenluloza vi tinh thể và	1,000	1,000

	Carboxymetyl xenluloza Natri)		
4	Benzalkoni clorua (dung dịch 50%)	0,040	0,040
5	Xantural 75 (Gôm xanthan)	0,00	0,20
6	Natri clorua	0,410	0,410
7	Edetat dinatri	0,010	0,010
8	Điazit natri phosphat heptahydrat	0,940	0,940
9	Polysorbat 80	0,010	0,010
10	Natri Hydroxit	Vừa đủ	Vừa đủ
11	Axit clohydric	Vừa đủ	Vừa đủ
12	Nước để tiêm	Vừa đủ	Vừa đủ
Các quan sát			
	pH	3,73	3,70
	Các quan sát về mặt vật lý khi để yên trong 24 giờ	Quan sát thấy có sự tách pha	Quan sát thấy có sự tách pha

Quy trình sản xuất:

Quy trình sản xuất như được đề cập trong ví dụ 3 được tiến hành.

Ví dụ 5

Nghiên cứu lâm sàng hỗn hợp liều cố định của mometason và olopatadin xịt qua đường mũi trên người bệnh

Nghiên cứu này là nghiên cứu trong phòng phơi nhiễm trong điều kiện được chuẩn hóa (EEC) so sánh, nhóm song song, ngẫu nhiên, giả đôi, mù đôi, một trung tâm để đánh giá hiệu quả, độ an toàn và khả năng dung nạp của (i) hai sản phẩm hỗn hợp liều cố định chứa mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi, (ii) hỗn hợp liều cố định gồm azelastin hydroclorua và fluticason propionat xịt qua đường mũi (DYMISTA®), (iii) olopatadin xịt qua đường mũi (PATANASE®), và (iv) giả dược xịt qua đường mũi ở các đối tượng bị bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa (seasonal allergic rhinitis-SAR).

Các mục đích chính

- Đánh giá hiệu quả của hai nồng độ của hỗn hợp liều cố định (fixed dose combination-FDC) gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi so với giả dược xịt qua đường mũi.

- Đánh giá hiệu quả tương đối của (i) hai phác đồ sử dụng các sản phẩm FDC chứa mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi, (ii) hỗn hợp liều cố định gồm azelastin hydroclorua và fluticason propionat xịt qua đường mũi (DYMISTA®), và (iii) Olopatadin xịt qua đường mũi (PATANASE®).

- So sánh hiệu quả của (i) hỗn hợp liều cố định gồm azelastin hydroclorua và fluticason propionat xịt qua đường mũi và (ii) olopatadin xịt qua đường mũi, so với giả dược xịt qua đường mũi.

- So sánh thời điểm bắt đầu có tác dụng giữa các nhóm hoạt chất dùng để điều trị sau liều thứ nhất được hiểu là “thời điểm đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị khi được chất thể hiện tác dụng làm giảm đáng kể TNSS tức thời so với việc điều trị bằng giả dược mà thể hiện tác dụng lâu hơn so với thời điểm này.”

- So sánh Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống-EEC (QoLQ) và khả năng dung nạp và khả năng chấp nhận giữa hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua dùng một lần một ngày và hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua dùng hai lần một ngày.

- Đánh giá độ an toàn tương đối giữa các nhóm điều trị khác nhau.

Cỡ mẫu

Tổng cộng 36 đối tượng bị bệnh mỗi nhóm điều trị được lấy ngẫu nhiên vào nghiên cứu. Tổng số các đối tượng được lấy ngẫu nhiên ở cả năm nhóm điều trị là 180.

Quản thể đối tượng bị bệnh

Các đối tượng bị bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa trong hai năm vừa qua mà cần được điều trị bằng các chất kháng histamin dùng qua đường mũi và/hoặc các steroid dùng qua đường mũi được bao gồm trong nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chính để chọn đối tượng

1. Độ tuổi của đối tượng bị bệnh ≥ 18 và ≤ 65 tuổi bất kể giới tính;
2. Các đối tượng bị bệnh có bệnh sử lâm sàng đã biết về bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa (trong ít nhất là 2 năm) và có xét nghiệm trích da dương tính (đường kính mào đay lớn hơn đối chứng dùng dung dịch nước muối ít nhất là 3mm) với một trong số các dị nguyên của địa phương;
3. Các đối tượng bị bệnh có khả năng hiểu và ký vào mẫu thỏa thuận được soạn thảo, mà phải được thực hiện trước khi sàng lọc; và
4. Các đối tượng bị bệnh sẵn sàng tuân thủ các yêu cầu của quy trình.

Thiết kế nghiên cứu

Các đối tượng bị bệnh được lấy ngẫu nhiên để điều trị theo tỷ lệ 1:1:1:1:1 vào năm nhóm điều trị dưới đây, ở một địa điểm nghiên cứu:

1. Hỗn hợp liều cố định gồm olopatadin hydroclorua 665mcg và mometason furoat 25mcg dùng hai lần một ngày (BID)
2. Hỗn hợp liều cố định gồm olopatadin hydroclorua 665mcg và mometason furoat 50mcg dùng một lần một ngày (QD)
3. DYMISTA® xịt qua đường mũi (azelastin hydroclorua 137mcg + fluticason propionat 50mcg) xịt hai lần một ngày (BID)
4. PATANASE® xịt qua đường mũi (olopatadin hydroclorua 665mcg) hai lần một ngày (BID)
5. Giả dược xịt qua đường mũi

Thiết kế giả đôi bao gồm bốn lọ xịt qua đường mũi được che (hai lọ dùng buổi tối và hai lọ dùng buổi sáng) được sử dụng cho nghiên cứu này (xem Bảng A).

Bảng A

Sử dụng để điều trị bằng bốn lọ dược phẩm xịt qua đường mũi đã che

	Nhóm điều trị	Sáng		Tối	
		lọ thứ nhất	lọ thứ hai	lọ thứ nhất	lọ thứ hai
1	TP-1: Hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat 25mcg + olopatadin hydroclorua 665mcg dùng hai lần một ngày (BID)	Hoạt chất	Hoạt chất	Hoạt chất	Hoạt chất
2	TP-2: Hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat 50mcg + olopatadin hydroclorua 665mcg dùng một lần một ngày (QD)	Hoạt chất	Hoạt chất	Giả dược	Giả dược
3	DYMISTA® hai lần một ngày (BID)	Giả dược	Hoạt chất	Giả dược	Hoạt chất
4	PATANASE® hai lần một ngày (BID)	Hoạt chất	Hoạt chất	Hoạt chất	Hoạt chất
5	Giả dược	Giả dược	Giả dược	Giả dược	Giả dược

Nghiên cứu này bao gồm năm lần đến địa điểm nghiên cứu để khám và giai đoạn dùng thuốc tại nhà 12 ngày (và 2 ngày dùng thuốc tại chỗ - tổng cộng 14 ngày dùng thuốc). Đánh giá các chỉ tiêu về hiệu quả được tiến hành ở ngoài mùa, trong phòng EEC. Sau lần khám sàng lọc đầu tiên (lần khám 1), các đối tượng bị bệnh mà đáp ứng toàn bộ các tiêu chuẩn của nghiên cứu (kể cả tiêu chuẩn chính để tham gia nghiên cứu: xét nghiệm chích da (skin prick test-SPT) dương tính và bệnh sử 2 năm của bệnh viêm mũi

dị ứng (AR) với dị nguyên là cỏ phấn hương) trải qua thêm giai đoạn sàng lọc/mồi ở EEC (lần khám 2). Trong suốt giai đoạn EEC các đối tượng bị bệnh được cho tiếp xúc với phấn hoa của cỏ phấn hương ở nồng độ 3500 ± 500 hạt/m³ trong 6 giờ. Các đối tượng bị bệnh sử dụng nhật ký điện tử (ePDAT™) để ghi lại các triệu chứng ở mắt và ở mũi của họ 30 phút một lần ở các đối tượng bị bệnh EEC mà đáp ứng tổng điểm số triệu chứng ở mũi (TNSS) tối thiểu bằng 6/12, bao gồm điểm số đối với triệu chứng nghẹt mũi ít nhất là 2 trên hai lần ghi nhật ký liên tiếp được duy trì trong nghiên cứu. Tại lần khám 3, vào ngày tiếp theo (ngày 1), các đối tượng bị bệnh mà đáp ứng tiêu chuẩn tối thiểu được đưa trở lại EEC để tham gia vào giai đoạn EEC liên tiếp lần thứ hai. Các đối tượng bị bệnh được cho tiếp xúc với dị nguyên trong khoảng 10 giờ trong lần khám này. Trong 6 giờ thứ nhất, các đối tượng bị bệnh sử dụng nhật ký điện tử để hoàn thành các đánh giá triệu chứng mỗi 30 phút một lần và đáp ứng điểm số triệu chứng tối thiểu để tiếp tục nghiên cứu. Các đối tượng bị bệnh đáp ứng điểm số triệu chứng tối thiểu được lấy ngẫu nhiên để nhận một trong số năm thuốc nghiên cứu sau thời điểm 6 giờ trong EEC. Sau khi dùng liều (ở thời điểm gần trưa), các đối tượng bị bệnh được hỏi để hoàn thành các đánh giá triệu chứng ở thời điểm 5 phút, 10 phút, 15 phút, 25 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút và sau đó cứ 30 phút một lần được hỏi tiếp cho phần còn lại của các đánh giá triệu chứng tại lần khám sau điều trị trong EEC được sử dụng để xác định thời điểm bắt đầu có tác dụng đối với các thuốc điều trị nghiên cứu. Sau đó các đối tượng bị bệnh được gửi thuốc nghiên cứu về nhà để tiếp tục việc dùng thuốc ở nhà BID bắt đầu từ liều dùng buổi tối đối với ngày 1. Các đối tượng bị bệnh tiếp tục dùng thuốc ở nhà trong khoảng 12 ngày. Sau 12 ngày (các ngày 2-13) dùng thuốc tại nhà, các đối tượng bị bệnh được đưa trở lại EEC vào ngày 14 (lần khám 4) để tham gia vào giai đoạn EEC mồi trong 6 giờ sau khi điều trị. Các đối tượng bị bệnh được cho dùng liều với liều buổi sáng là thuốc nghiên cứu một giờ trước khi đi vào EEC. Các triệu chứng được đánh giá cứ 30 phút một lần trên các đối tượng bị bệnh EEC sử dụng liều cuối cùng của thuốc điều trị nghiên cứu lúc nửa đêm trong cùng ngày, và trở lại vào sáng ngày hôm sau (ngày 15, lần khám 5) để tham gia giai đoạn EEC trong 6 giờ. Qua một giai đoạn 6 giờ, các đối tượng bị bệnh sử dụng nhật ký điện tử để hoàn thành các đánh giá triệu chứng 30 phút một lần. Ngoài việc thu thập các triệu chứng ở mắt và ở mũi, nhật ký điện tử được sử dụng để thu thập Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống-EEC (EEC-QoLQ) ở các lần khám 2, 3, 4 và 5, và khả năng chấp

nhận và khả năng dung nạp tại lần khám 5. Lần khám 5 là lần khám cuối cùng của nghiên cứu.

Mẫn cảm sơ bộ

Đáp ứng các tiêu chí dưới đây trên mỗi thẻ nhật ký trong số hai thẻ nhật ký liên tiếp đọc tại lần khám gây mẫn cảm sơ bộ: TNSS tối thiểu bằng 6 trong số 12 điểm cao nhất, kể cả điểm số ngứa mũi ít nhất là 2.

Lấy ngẫu nhiên

- Các đối tượng bị bệnh đáp ứng cùng các tiêu chuẩn này ở cả hai lần khám gây mẫn cảm sơ bộ với thời gian ở phòng 3 giờ thì tiến hành lần khám điều trị (lần khám 3).

- Tại lần khám điều trị (lần khám 3), TNSS tối thiểu bằng 6 trong số 12 điểm cao nhất (kể cả điểm số ngứa mũi ít nhất là 2).

Các dược phẩm

Sản phẩm thử nghiệm được sử dụng trong nghiên cứu này là như sau:

Sản phẩm thử nghiệm 1 (TP-1)

Mometason Furoat Monohydrat và Olopatadin Hydroclorua xịt qua đường mũi (25mcg + 600mcg)

Mỗi lần xịt phân phối mometason furoat monohydrat tương đương với 25mcg mometason furoat và olopatadin hydroclorua tương đương với 600mcg olopatadin.

Sản phẩm thử nghiệm 2 (TP-2)

Mometason Furoat Monohydrat và Olopatadin Hydroclorua xịt qua đường mũi (50mcg + 600mcg)

Mỗi lần xịt phân phối mometason furoat monohydrat tương đương với 50mcg mometason furoat và olopatadin hydroclorua tương đương với 600mcg olopatadin.

Phác đồ dùng liều

1. Các sản phẩm nghiên cứu

- TP-1: Hỗn hợp liều cố định gồm Olopatadin hydroclorua (665mcg) và Mometason furoat (25mcg) xịt qua đường mũi: 2 lần xịt mỗi lỗ mũi được xịt hai lần một ngày (BID) trong hai tuần.

- TP-2: Hỗn hợp liều cố định gồm Olopatadin hydroclorua (665mcg) và Mometason furoat (50mcg) xịt qua đường mũi: 2 lần xịt mỗi lỗ mũi được phân phối một lần một ngày (QD) trong hai tuần

2. Các liệu pháp tham khảo

- Olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi (PATANASE[®] 0,6%): 2 lần xịt mỗi lỗ mũi được xịt hai lần một ngày trong hai tuần.

- DYMISTA[®] (azelastin hydroclorua + fluticason propionat) 137mcg/50mcg xịt qua đường mũi: 1 lần xịt mỗi lỗ mũi được xịt hai lần một ngày trong hai tuần.

- Giả dược xịt qua đường mũi (trên cơ sở chất dẫn của sản phẩm nghiên cứu): 2 lần xịt mỗi lỗ mũi được xịt hai lần một ngày trong hai tuần.

Các tiêu chí đánh giá chính (Chỉ tiêu lâm sàng)

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về tổng điểm số các triệu chứng ở mũi sau điều trị trung bình (TNSS) so với giả dược đối với hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua. TNSS trung bình được tính toán qua 6 giờ ở EEC sau điều trị tại lần khám 5 (qua 18 đến 24 giờ sau khi dùng liều thứ nhất vào ngày 14) và phù hợp với TNSS ban đầu ở EEC tại lần khám 3 (qua 6 giờ trước khi dùng liều thứ nhất).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về TNSS sau điều trị trung bình đối với hai phác đồ dùng hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua với các sản phẩm tham khảo: DYMISTA[®] xịt qua đường mũi và PATANASE[®] xịt qua đường mũi. TNSS trung bình được tính toán qua 6 giờ ở EEC sau điều trị tại lần khám 5 (qua 18 đến 24 giờ sau khi dùng liều thứ nhất vào ngày 14) và phù hợp với TNSS ban đầu ở EEC tại lần khám 3 (qua 6 giờ trước khi dùng liều thứ nhất).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về TNSS sau điều trị trung bình đối với hai phác đồ dùng hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua, DYMISTA[®] xịt qua đường mũi và PATANASE[®] xịt qua đường mũi. TNSS sau điều trị trung bình được tính toán qua 6 giờ ở EEC sau điều trị tại lần khám 4 (qua 1 đến 7 giờ sau lần dùng liều thứ nhất vào ngày 14) và phù hợp với TNSS ban đầu ở EEC tại lần khám 2 (qua 6 giờ).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về TNSS sau điều trị trung bình đối với hai phác đồ dùng hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua so

với các sản phẩm tham khảo: DYMISTA[®] xịt qua đường mũi và PATANASE[®] xịt qua đường mũi. TNSS trung bình được tính toán qua 12 giờ ở EEC sau điều trị (tại lần khám 4 qua 1 đến 7 giờ sau khi dùng liều thứ nhất vào ngày 14, và tại lần khám 5 qua 18 đến 24 giờ sau khi dùng liều thứ nhất vào ngày 14) và phù hợp với TNSS ban đầu ở EEC tại lần khám 2 và lần khám 3 (qua 12 giờ trước khi dùng liều thứ nhất).

- Thời điểm bắt đầu có tác dụng của mỗi lần điều trị bằng hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua, DYMISTA[®] và PATANASE[®] được đánh giá bằng cách so sánh thay đổi so với thời điểm ban đầu về TNSS sau điều trị giữa mỗi hoạt chất điều trị và giả dược ở mọi thời điểm sau điều trị lần thứ nhất. Thay đổi so với thời điểm ban đầu về TNSS được tính toán ở mọi thời điểm sau liều thứ nhất của thuốc điều trị nghiên cứu ở EEC tại lần khám 3 (tức là, qua bốn giờ cuối ở EEC tại lần khám 3) với mức ban đầu (lần khám 3) được xác định là trung bình của hai thời điểm cuối trước khi dùng liều.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về tổng điểm số các triệu chứng (Total Symptoms Score-TSS) sau điều trị trung bình, các điểm số của từng triệu chứng ở mũi (NSS, bốn triệu chứng ở mũi bao gồm sổ mũi, ngứa mũi, hắt hơi và nghẹt mũi) và TOSS qua 6 giờ ở EEC tại lần khám 5 và phù hợp với mức ban đầu tại lần khám 3 (qua 6 giờ trước khi dùng liều thứ nhất).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về tổng điểm số các triệu chứng (TSS) sau điều trị trung bình, các điểm số của từng triệu chứng ở mũi (NSS, bốn triệu chứng ở mũi bao gồm sổ mũi, ngứa mũi, hắt hơi và nghẹt mũi) và TOSS qua 6 giờ ở EEC tại lần khám 4 và phù hợp với mức ban đầu tại lần khám 2 (qua 6 giờ ở EEC).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về tổng điểm số của các triệu chứng (TSS) sau điều trị trung bình, các điểm số của từng triệu chứng ở mũi (NSS, bốn triệu chứng ở mũi bao gồm sổ mũi, ngứa mũi, hắt hơi và nghẹt mũi) và TOSS qua 12 giờ ở EEC tại lần khám 4 và lần khám 5 và phù hợp với mức ban đầu qua 12 giờ ở EEC trước khi dùng liều tại lần khám 2 và lần khám 3.

- EEC-QoLQ của tất cả các nhóm điều trị bằng cách so sánh 1) tiền EEC-QoLQ ở thời điểm ban đầu (lần khám 2) với tiền EEC tại lần khám 4; 2) sau EEC ở thời điểm ban đầu lần khám 2 với sau EEC tại lần khám 4; 3) sau 6 giờ ở EEC tại lần khám 3 (trước khi dùng liều thứ nhất) với sau EEC tại lần khám 5.

- Khả năng dung nạp phản xạ và khả năng chấp nhận của các nhóm điều trị so với giả dược sau EEC tại lần khám 5.

Kết quả

Bảng B thể hiện tóm tắt sự thay đổi TNSS từ thời điểm ban đầu đến sau khi điều trị qua 6 giờ ở EEC (quần thể ITT).

Bảng B

	Các thông số	Giả dược	TP-1	TP-2	DYMISTA® [®] (tham khảo)	PATANASE (tham khảo)
	N	36	36	36	36	36
EEC ở thời điểm ban đầu	trung bình	7,64	8,07	8,20	8,67	8,27
EEC ở thời điểm kết thúc điều trị (2 tuần)	trung bình	6,61	3,31	3,94	4,80	6,38
% Thay đổi so với thời điểm ban đầu	-	13,35	58,98	51,95	45,67	22,85

Bảng C thể hiện tóm tắt thay đổi TNSS từ thời điểm ban đầu đến sau khi điều trị qua 12 giờ ở EEC (quần thể ITT). (Số liệu của NASONEX trong Bảng C được lấy từ nhãn được FDA của Mỹ thông qua)

Bảng C

	Các thông số	TP-1	TP-2	PATANASE® (Tham khảo)	NASONEX®*	DYMISTA® (Tham khảo)
	N	36	36	36	176	36
EEC ở thời điểm ban đầu	Trung bình	7,58	7,85	7,90	9,60	8,25
EEC ở thời điểm kết thúc điều trị (2 tuần)	Trung bình	2,85	3,36	5,72	-	4,34
% Thay đổi so với thời điểm ban đầu	-	62,4	57,07	27,5	27,92	48,24

* NASONEX® (mometason furoat xịt qua đường mũi) nhãn được FDA của Mỹ thông qua (19/01/2011)

Bảng D thể hiện tóm tắt thay đổi của TOSS từ thời điểm ban đầu đến sau khi điều trị qua 12 giờ ở EEC (quần thể ITT).

Bảng D

	Các thông số	TP-1	TP-2	PATANASE® (Tham khảo)	DYMISTA® (Tham khảo)
	N	36	36	36	36
EEC ở thời điểm ban đầu	Trung bình	3,97	4,17	3,92	4,54
EEC ở thời điểm kết thúc điều trị (2 tuần)	Trung bình	1,97	2,34	2,82	2,82
% Thay đổi so với thời điểm ban đầu	-	50,37	43,6	28,3	37,88

Các kết quả của nghiên cứu đã chỉ ra rằng hỗn hợp gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua, nếu được dùng qua đường mũi cho người bệnh, thu được kết quả điều trị hiệu quả đối với bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa và làm giảm đáng kể về mặt lâm sàng cả các triệu chứng ở mũi và không ở mũi có liên quan của nó. Mức độ giảm của TNSS là có liên quan về mặt lâm sàng (tức là, chênh lệch 2 đơn vị - mà thường được coi là có liên quan về mặt lâm sàng - giữa các sản phẩm thử nghiệm và giả dược). Sản phẩm thử nghiệm 1 đã cho thấy tổng mức giảm triệu chứng tốt hơn so với các sản phẩm tham khảo (PATANASE® và DYMISTA®). Thời điểm bắt đầu có tác dụng xảy ra khoảng 10 phút đối với TP-1 dựa trên mức thay đổi iTNSS so với thời điểm ban đầu sau liều thứ nhất tại lần khám 3 (-1,26). Tuy nhiên, thời điểm bắt đầu có tác dụng có thể không được xác định đối với TP-2, DYMISTA, và PATANASE do sự chênh lệch có ý nghĩa thống kê về mức thay đổi iTNSS so với thời điểm ban đầu giữa các lần điều trị này và lần điều trị bằng giả dược không được quan sát ở hai thời điểm liên tiếp bất kỳ.

Ví dụ 6

Nghiên cứu lâm sàng pha II hỗn hợp liều cố định gồm mometason và olopatadin xịt qua đường mũi trên người bệnh

Nghiên cứu này là nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, nhóm song song, so sánh để đánh giá hiệu quả, độ an toàn và khả năng dung nạp của hai phác đồ và nồng độ khác nhau của hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi so với giả dược xịt qua đường mũi và từng chế phẩm liệu pháp đơn gồm olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi và mometason furoat xịt qua đường mũi, ở các đối tượng (12 tuổi và lớn hơn) bị bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa (SAR).

Các mục đích chính

- So sánh hiệu quả của mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi một lần một ngày và mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi hai lần một ngày với giả dược xịt qua đường mũi và với các liệu pháp đơn sử dụng từng thành phần ở cùng liều trong cùng chất dẫn qua 14 ngày điều trị nghiên cứu.

- So sánh thời điểm bắt đầu có tác dụng giữa mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi một lần một ngày và mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi hai lần một ngày với giả dược và các liệu pháp đơn sử dụng từng thành phần ở cùng liều trong cùng chất dẫn, sau liều thứ nhất của thuốc nghiên cứu.

- Đánh giá độ an toàn và khả năng dung nạp của từng nhóm điều trị.

Bảng E

Các sản phẩm nghiên cứu và việc sử dụng chúng

Mã	(Các) sản phẩm nghiên cứu	Sử dụng
TP-1	Olopatadin hydroclorua + mometason furoat (665µg + 25µg) xịt qua đường mũi	Hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối
TP-2	Olopatadin hydroclorua + mometason furoat (66µg + 50µg) xịt qua đường mũi	Một lần một ngày (QD) vào buổi sáng
GO-1	Olopatadin hydroclorua (665µg) xịt qua đường mũi	Một lần một ngày (QD) vào buổi sáng
GO-2	Olopatadin hydroclorua (665µg) xịt qua đường mũi	Hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối
GM-1	Mometason furoat (50µg) xịt qua đường mũi	Một lần một ngày (QD) vào buổi sáng
GM-2	Mometason furoat (25µg) xịt qua đường mũi	Hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối

Cỡ mẫu:

Tổng cộng 1.106 đối tượng được lấy ngẫu nhiên (158 đối tượng mỗi nhóm điều trị) được tham gia vào nghiên cứu.

Chỉ tiêu chính để chọn lựa đối tượng:

- Tuổi ≥ 12 và nhiều hơn, bất kể giới tính

- Bệnh sử lâm sàng đã biết về bệnh SAR (trong ít nhất là 2 năm trước lần khám sàng lọc) với các triệu chứng trầm trọng (bằng chứng lâm sàng về các triệu chứng hoạt động) và có biểu hiện SPT dương tính (đường kính mào đay lớn hơn mào đay đối chứng ít nhất là 5mm) với dị nguyên từ cây tuyết tùng trên núi.

- TNSS phản ánh trong 12 giờ ≥ 8 trong số 12 điểm cao nhất và điểm số nhận thức ≥ 2 đối với đánh giá tại thời điểm AM tại lần khám sàng lọc (lần khám 1).

Thiết kế nghiên cứu:

Các đối tượng được lấy ngẫu nhiên để điều trị theo tỷ lệ 1:1:1:1:1:1:1 vào bảy nhóm điều trị dưới đây, ở nhiều địa điểm nghiên cứu.

Thiết kế giả đôi bao gồm hai lọ xịt qua đường mũi giống nhau (một lọ dùng buổi sáng [AM] và một lọ dùng buổi tối [PM]) được sử dụng cho nghiên cứu này (Bảng F). Nghiên cứu giả đôi được đảm bảo làm mù thích hợp khi xem xét các thuốc điều trị được so sánh khác nhau về tần suất dùng liều (BID so với QD).

Bảng F

Sử dụng để điều trị nhờ hai lọ xịt qua đường mũi giống nhau (2 lần xịt mỗi lỗ mũi, tổng cộng 4 lần xịt mỗi lọ, mỗi ngày)

Mã	Nhóm điều trị	Buổi sáng (AM)	Buổi tối (PM)
		lọ thứ nhất	lọ thứ hai
TP-1	Olopatadin hydroclorua 665 μ g + mometason furoat 25 μ g hai lần một ngày (BID)	Hoạt chất	Hoạt chất
TP-2	Olopatadin hydroclorua 665 μ g + mometason furoat 50 μ g một lần một ngày (QD)	Hoạt chất	Giả dược
GO-1	Olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi (665 μ g) một lần một ngày (QD)	Hoạt chất	Giả dược
GO-2	Olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi (665 μ g) hai lần một ngày (BID)	Hoạt chất	Hoạt chất
GM-1	Mometason furoat xịt qua đường mũi (50 μ g) một lần một ngày (QD)	Hoạt chất	Giả dược
GM-2	Mometason furoat xịt qua đường mũi (25 μ g) hai lần một ngày (BID)	Hoạt chất	Hoạt chất
Pbo	Giả dược xịt qua đường mũi	Giả dược	Giả dược

Nghiên cứu này bao gồm bốn lần đến địa điểm nghiên cứu để khám. Sau lần khám sàng lọc đầu tiên (Lần khám 1), các đối tượng mà đáp ứng tất cả các tiêu chí chọn lựa vào nghiên cứu được yêu cầu trải qua giai đoạn thu thập dùng giả dược mù đơn trong 7-10 ngày. Sau khi hoàn tất giai đoạn thu thập này, các đối tượng thích hợp đáp ứng các tiêu chí ngẫu nhiên được tham gia vào nghiên cứu và được lấy ngẫu nhiên vào một trong số bảy nhóm điều trị. Các đối tượng được phát thuốc theo danh sách ngẫu nhiên. Các đối

tượng được lấy ngẫu nhiên được yêu cầu trải qua giai đoạn điều trị trong 2 tuần (14 ngày) theo quy trình để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của thuốc điều trị được ấn định.

Các tiêu chí đánh giá chính (Chỉ tiêu lâm sàng):

Chỉ tiêu sơ cấp

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình (TNSS phản ánh) qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

Các chỉ tiêu thứ cấp

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình (TNSS tức thời) qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình (TOSS phản ánh) qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thời điểm bắt đầu có tác dụng đối với mỗi thuốc điều trị được đánh giá bằng cách so sánh sự thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS sau điều trị giữa mỗi hoạt chất điều trị và giả được ở các thời điểm xác định (trước khi dùng liều thứ nhất (trước khi dùng liều), 15 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút, 90 phút, 120 phút, 150 phút, 180 phút, 210 phút, và 240 phút) sau khi dùng thuốc điều trị nghiên cứu thứ nhất trong 4 giờ.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống có liên quan đến bệnh viêm mũi màng kết (RQLQ) vào ngày 15 giữa các nhóm điều trị ở các đối tượng có chất lượng cuộc sống suy giảm ở thời điểm ban đầu như được xác định bởi điểm số RQLQ tại lần khám ngẫu nhiên (RV) bằng 3,0 hoặc lớn hơn (quần thể RQLQ).

Các chỉ tiêu tam cấp về hiệu quả

Các triệu chứng ở mũi:

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mũi phản ánh được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM và trung bình của AM và PM).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mũi tức thời được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM và trung bình của AM và PM).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS và iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS và iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS và iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM trong mỗi ngày.

Các triệu chứng ở mắt:

Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTOSS (TOSS tức thời) được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày. Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mắt phản ánh được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM và trung bình của AM và PM).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mắt tức thời được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM và trung bình của AM và PM).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về trung bình của rTOSS và iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS và iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS và iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM trong mỗi ngày.

Các triệu chứng không ở mũi được đánh giá theo cách tương tự với các triệu chứng ở mắt trên đây.

Điểm số về triệu chứng ở mũi được đánh giá bởi bác sĩ (Physician assessed Nasal Symptom Score-PNSS) và Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống có liên quan đến bệnh viêm mũi màng kết (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire-RQLQ):

- Điểm số về triệu chứng ở mũi được đánh giá bởi bác sĩ (PNSS) và từng triệu chứng ở mũi được đánh giá bởi bác sĩ vào ngày 15 (Lần khám 4).

- Tầm khoảng của RQLQ vào ngày 15 (Lần khám 4) đối với quần thể RQLQ (được xác định là đối tượng có chất lượng cuộc sống suy giảm ở thời điểm ban đầu).

- RQLQ vào ngày 15 (Lần khám 4) đối với bộ phân tích đầy đủ (full analysis set-FAS).

Các kết quả

Bảng G thể hiện tóm tắt chỉ tiêu lâm sàng sơ cấp (rTNSS) và chỉ tiêu lâm sàng thứ cấp (iTNSS, rTOSS, thời điểm bắt đầu có tác dụng và RQLQ) quan sát được trong suốt nghiên cứu pha II. Để so sánh liệu pháp kết hợp với liệu pháp đơn, giá trị p dưới 0,05 được coi là có ý nghĩa về mặt thống kê.

Bảng G

Nhóm điều trị	Chỉ tiêu lâm sàng sơ cấp	Chỉ tiêu lâm sàng thứ cấp			
	rTNSS	iTNSS	rTOSS	Thời điểm bắt đầu có tác dụng	RQLQ
TP-2 so với giả dược	-1,10* p<0,001*	-1,10 p<0,001*	-0,55 p=0,004*	150 phút, có ý nghĩa thống kê ở tất cả các thời điểm sau 150 phút (trừ 180 phút)*	-0,48 p=0,004*

TP-2 so với 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 so với GM-1	-0,35 p=0,15	-0,34 p=0,145	-0,37 p=0,57	NA	-0,13 p=0,429
TP-1 so với giả được	-1,17* p<0,001*	-1,10 p<0,001*	-0,41 p=0,032	không có ý nghĩa thống kê ở mọi thời điểm	-0,56 p=0,0009*
TP-1 so với 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 so với GM-2	-0,71 p=0,004*	-0,65 p=0,006*	-0,40 p=0,40*	NA	-0,41 p=0,014*

* chỉ ý nghĩa thống kê

Như có thể thấy từ Bảng G, hỗn hợp gồm mometason fuorat và olopatadin hydroclorua, nếu được sử dụng một lần một ngày (TP-2) hoặc hai lần một ngày (TP-1) sẽ tốt hơn về mặt thống kê so với giả được ($p<0,0001$) đối với chỉ tiêu sơ cấp, thay đổi về rTNSS so với thời điểm ban đầu. Hỗn hợp gồm mometason fuorat và olopatadin hydroclorua, nếu được sử dụng một lần một ngày (TP-2) hoặc hai lần một ngày (TP-1) cũng đáp ứng chỉ tiêu lâm sàng thứ hai trong thử nghiệm, giúp đem lại hiệu quả trong việc điều trị bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa (SAR). Hỗn hợp gồm mometason fuorat và olopatadin hydroclorua, nếu được sử dụng hai lần một ngày (TP-1) cũng tốt hơn về mặt thống kê so với từng liệu pháp đơn (GO-2 và GM-2) ở cả chỉ tiêu sơ cấp (rTNSS) và chỉ tiêu thứ cấp (iTNSS).

Bảng G2 thể hiện độ chênh lệch trung bình bình phương nhỏ nhất ở từng điểm số triệu chứng ở mũi phản ánh đối với TP-1 và TP-2 so với giả được.

Bảng G2

Độ chênh lệch trung bình bình phương nhỏ nhất ở từng điểm số triệu chứng ở mũi phản ánh với TP-1 hoặc TP-2 so với giả được		
TP-1	Độ chênh lệch trung bình bình phương nhỏ nhất (khoảng tin cậy 97,5%)	Giá trị P
Sổ mũi	-0,27 (-0,42, -0,12)	<0,001
Nghẹt mũi	-0,24 (-0,38, -0,99)	<0,001
Ngứa mũi	-0,27 (-0,43, -0,11)	<0,001
Hắt hơi	-0,39 (-0,57, -0,22)	<0,001
TP-2		
Sổ mũi	-0,26 (-0,40, -0,11)	<0,001
Nghẹt mũi	-0,22 (-0,37, -0,08)	<0,001

Ngứa mũi	-0,26 (-0,42, -0,10)	<0,001
Hắt hơi	-0,37 (-0,55, -0,20)	<0,001

Bảng H thể hiện tóm tắt các tác dụng có hại của thuốc xuất hiện trong quá trình điều trị (treatment emergent adverse event-TEAE) được quan sát thấy trong nghiên cứu pha II này.

Bảng H

	Giả dược (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)
Ít nhất là 1 TEAE	13 (8,2%)	15 (9,5%)	15 (9,4%)	17 (10,8%)	17 (10,8%)	10 (6,3%)	25 (15,6%)
Loạn vị giác	0	2 (1,3%)	0	2 (1,3%)	2 (1,3%)	0	5 (3,1%)
Đau đầu	1 (0,6%)	6 (3,8%)	2 (1,3%)	1 (0,6%)	0	1 (0,6%)	1 (0,6%)

Toàn bộ các TEAE có mức độ từ nhẹ đến vừa phải. Loạn vị giác (1,3%) và đau đầu (1,9%) là các tác dụng có hại (adverse event-AE) được báo cáo ở hỗn hợp gồm mometason fluorat và olopatadin hydroclorua được dùng hai lần một ngày (BID) và một lần một ngày (QD), tương ứng.

Ví dụ 7

Nghiên cứu lâm sàng pha III hỗn hợp liều cố định gồm mometason và olopatadin xịt qua đường mũi trên người bệnh bị SAR, vào mùa xuân

Nghiên cứu này là nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, nhóm song song, so sánh để đánh giá hiệu quả, độ an toàn và khả năng dung nạp của hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi so với giả dược xịt qua đường mũi và từng chế phẩm dùng trong liệu pháp đơn gồm olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi và mometason furoat xịt qua đường mũi, ở các đối tượng (12 tuổi và lớn hơn) bị bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa (SAR), vào mùa xuân.

Các mục đích của nghiên cứu

- So sánh hiệu quả của mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi hai lần một ngày với giả dược xịt qua đường mũi và với từng liệu pháp đơn thành phần ở cùng liều trong cùng một chất dẫn qua 14 ngày dùng thuốc điều trị nghiên cứu.
- Đánh giá độ an toàn và khả năng dung nạp của từng nhóm điều trị.

- Nghiên cứu các thông số dược động học (pharmacokinetic-PK) của thuốc điều trị mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi hai lần một ngày.

Bảng I

Các sản phẩm nghiên cứu và việc sử dụng chúng

Mã	(Các) sản phẩm nghiên cứu	Sử dụng
TP-1	Olopatadin hydroclorua + mometason furoat (665µg + 25µg) xịt qua đường mũi	Hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối
GO-2	Olopatadin hydroclorua (665µg) xịt qua đường mũi	Hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối
GM-2	Mometason furoat (25µg) xịt qua đường mũi	Hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối

Cỡ mẫu:

Tổng cộng 1.180 đối tượng được lấy ngẫu nhiên (295 đối tượng mỗi nhóm điều trị) được tham gia vào nghiên cứu.

Các tiêu chí chính để chọn đối tượng:

- Tuổi ≥ 12 và nhiều hơn, không kể giới tính
- Bệnh sử lâm sàng được ghi chép của SAR (trong ít nhất là 2 năm trước lần khám sàng lọc) với các triệu chứng trầm trọng (bằng chứng lâm sàng về các triệu chứng hoạt động) trong mùa nghiên cứu đối với phần hoa theo mùa trên núi và thể hiện SPT dương tính được ghi chép (đường kính mày đay lớn hơn đường kính mày đay đối chứng ít nhất là 5mm) với dị nguyên từ cây tuyết tùng trên núi.

- TNSS phản ánh ở thời điểm 12 giờ ≥ 8 trong số 12 điểm cao nhất và điểm số nhận thức ≥ 2 đối với đánh giá ở thời điểm AM tại lần khám sàng lọc (Lần khám 1).

Thiết kế nghiên cứu:

Các đối tượng được lấy ngẫu nhiên để điều trị theo tỷ lệ 1:1:1:1 vào bốn nhóm điều trị sau, ở nhiều địa điểm nghiên cứu.

Bảng J

Sử dụng để điều trị nhờ hai lọ xịt qua đường mũi giống nhau (2 lần xịt mỗi lỗ mũi, tổng cộng 4 lần xịt mỗi lọ, mỗi ngày)

Mã	Nhóm điều trị	Buổi sáng (AM)	Buổi tối (PM)
		lọ thứ nhất	lọ thứ hai
TP-1	Olopatadin hydroclorua 665µg + mometason furoat 25µg hai lần một ngày (BID)	Hoạt chất	Hoạt chất
GO-2	Olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi (665µg) hai lần một ngày (BID)	Hoạt chất	Hoạt chất
GM-2	Mometason furoat xịt qua đường mũi (25µg) hai lần một ngày (BID)	Hoạt chất	Hoạt chất
Pbo	Giả dược xịt qua đường mũi	Giả dược	Giả dược

Nghiên cứu này bao gồm bốn lần đến địa điểm nghiên cứu để khám. Sau lần khám sàng lọc đầu tiên (Lần khám 1), các đối tượng mà đáp ứng tất cả các tiêu chí chọn lựa vào nghiên cứu được yêu cầu trải qua giai đoạn thu thập dùng giả dược mù đơn trong 7-10 ngày. Sau khi hoàn tất giai đoạn thu thập, các đối tượng thích hợp đáp ứng các tiêu chuẩn ngẫu nhiên được tham gia vào nghiên cứu và được lấy ngẫu nhiên vào một trong số bốn nhóm điều trị. Các đối tượng được phát thuốc theo danh sách ngẫu nhiên. Các đối tượng được lấy ngẫu nhiên được yêu cầu trải qua giai đoạn điều trị 2 tuần (14 ngày) theo quy trình để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của thuốc điều trị được ấn định. Các đối tượng được hướng dẫn ghi lại các điểm số triệu chứng vào nhật ký đánh giá triệu chứng. Họ cũng được sắp xếp có ít nhất là hai mẫu máu để đánh giá PK trong giai đoạn điều trị

Các tiêu chí đánh giá chính (Chỉ tiêu lâm sàng):

Chỉ tiêu sơ cấp

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS (TNSS phản ánh) trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

Các chỉ tiêu thứ cấp

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS (TNSS tức thời) trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS (TOSS phản ánh) trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thời điểm bắt đầu có tác dụng đối với mỗi thuốc điều trị được đánh giá bằng cách so sánh mức thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS sau điều trị giữa mỗi hoạt chất điều trị và giả dược ở các thời điểm xác định (trước khi dùng liều thứ nhất (trước khi dùng liều), 15 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút, 90 phút, 120 phút, 150 phút, 180 phút, 210 phút, và 240 phút) sau khi dùng chất điều trị nghiên cứu thứ nhất trong 4 giờ.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống có liên quan đến bệnh viêm mũi màng kết tổng quan (RQLQ) - Điểm số về các hoạt động được chuẩn hóa (RQLQ(S)) vào ngày 15 (Lần khám 4) đối với bộ phân tích đầy đủ (FAS).

Các chỉ tiêu dược động học

- PK trong huyết tương: Nồng độ trong huyết tương tối đa (C_{max}), thời gian để đạt được C_{max} (T_{max}), và diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương-thời gian qua khoảng thời gian dùng liều (AUC_{tau}) sẽ được ước tính đối với mometason furoat và olopatadin vào ngày 1 và ngày 8 dựa trên bộ phân tích dược động học (pharmacokinetic analysis set-PKAS).

Các chỉ tiêu tam cấp về hiệu quả

Các triệu chứng ở mũi:

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mũi phản ánh được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM và trung bình của AM và PM).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mũi tức thời được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM và trung bình của AM và PM).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS và iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS và iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS và iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM trong mỗi ngày.

Các triệu chứng ở mắt:

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTOSS (TOSS tức thời) được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mắt phản ánh được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM và AM và PM trung bình).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mắt tức thời được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM và AM và PM trung bình).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS và iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS và iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS và iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM trong mỗi ngày.

Các triệu chứng không phải ở mũi được đánh giá theo cách tương tự với các triệu chứng ở mắt trên đây.

Điểm số về triệu chứng ở mũi được đánh giá bởi bác sĩ (PNSS), các hoạt động được chuẩn hóa trong Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống có liên quan đến bệnh viêm mũi màng kết (RQLQ(S)), và xét nghiệm đánh giá kiểm soát bệnh viêm mũi (Rhinitis Control Assessment Test-RCAT):

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về PNSS và từng triệu chứng ở mũi được đánh giá bởi bác sĩ vào ngày 15 (Lần khám 4).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng khoảng của RQLQ(S) vào ngày 15 (Lần khám 4) đối với FAS.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về tổng điểm số RQLQ(S) và từng khoảng của RQLQ(S) vào ngày 15 (Lần khám 4) đối với bộ phân tích RQLQ(S).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về RCAT vào ngày 15 (Lần khám 4).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng khoảng của RCAT vào ngày 15 (Lần khám 4).

- Từng khoảng của RQLQ vào ngày 15 (Lần khám 4) đối với quần thể RQLQ (được hiểu là đối tượng có chất lượng cuộc sống suy giảm ở thời điểm ban đầu).

- RQLQ vào ngày 15 (Lần khám 4) đối với bộ phân tích đầy đủ (full analysis set-FAS).

Các kết quả

Bảng K thể hiện tóm tắt chỉ tiêu lâm sàng sơ cấp (rTNSS) và chỉ tiêu lâm sàng thứ cấp (iTNSS, rTOSS, thời điểm bắt đầu có tác dụng và RQLQ) được quan sát trong suốt nghiên cứu pha III. Để so sánh liệu pháp kết hợp so với liệu pháp đơn, giá trị p dưới 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

Bảng K

	Chỉ tiêu lâm sàng sơ cấp	Chỉ tiêu lâm sàng thứ cấp			
Nhóm điều trị	rTNSS	iTNSS	rTOSS	Thời điểm bắt đầu có tác dụng	RQLQ
TP-1 so với giả được	-0,98 p<0,0001*	-0,93 p<0,0001*	-0,49 p=0,0014*	15 phút có ý nghĩa thống kê ở toàn bộ các thời điểm	-0,43 p=0,0001
TP-1 so với 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 so với 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 so với Giả được	-0,37 p=0,075	-0,42 p=0,0177*	-0,40 p=0,0100	có ý nghĩa thống kê chỉ ở thời điểm 45 phút	-0,15 p=0,1659
GM-2 so với Giả được	-0,59 p=0,004	-0,57 p=0,0017*	-0,30 p=0,0510	Không có ý nghĩa thống kê ở tất cả các thời điểm	-0,23 p=0,0345

* chỉ ý nghĩa thống kê.

Như có thể thấy từ Bảng K, hỗn hợp gồm mometason fuorat và olopatadin hydroclorua, nếu được sử dụng hai lần một ngày (TP-1) sẽ tốt hơn về mặt thống kê so với giả được ($p<0,0001$) đối với chỉ tiêu sơ cấp, thay đổi về rTNSS so với thời điểm ban đầu, và sẽ tốt hơn về mặt thống kê so với liệu pháp đơn sử dụng olopatadin hydroclorua (GO-2). Các chỉ tiêu thứ cấp cũng có ý nghĩa thống kê đối với hỗn hợp gồm mometason fuorat và olopatadin hydroclorua, nếu được sử dụng hai lần một ngày (TP-1), đem lại hiệu quả khi điều trị bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa (SAR).

Hỗn hợp gồm mometason fuorat và olopatadin hydroclorua, nếu được sử dụng hai lần một ngày (TP-1) cũng cho thấy thời điểm bắt đầu có tác dụng nhanh hơn (thời điểm bắt đầu có tác dụng trong vòng 15 phút), như được đánh giá bởi iTNSS, khi so với liệu pháp đơn sử dụng olopatadin hydroclorua hoặc liệu pháp đơn sử dụng mometason fuorat.

Tất cả các TEAE đều có mức độ từ nhẹ đến vừa phải. Loạn vị giác (3,3%) và đau đầu (0,7%) được báo cáo là các tác dụng có hại đối với hỗn hợp gồm mometason fuorat và olopatadin hydroclorua được dùng hai lần một ngày (BID).

Các thông số dược động học (PK) của TP-1 được đánh giá ở một nhóm nhỏ các đối tượng bị bệnh trong nghiên cứu lâm sàng pha III vào ngày 1 và ngày 8 (trạng thái ổn

định). Các kết quả PK thu được từ các đối tượng bị bệnh nhận TP-1 được đề cập dưới đây.

Thông số PK	Olopatadin		Thông số PK	Mometason furoat	
	Ngày 1	Ngày 8		Ngày 1	Ngày 8
$C_{\max}$ (ng/mL)	n = 26	n = 25	$C_{\max}$ (pg/mL)	n = 26	n = 26
Trung bình (SD)	19,82 (6,36)	19,80 (7,01)	Trung bình (SD)	6,78 (2,71)	9,92 (3,74)
CV%	32,12	35,39	CV%	39,96	37,69
Min-Max	8,70-31,60	9,67-37,30	Min-Max	2,67-12,80	3,58-16,10
Trung bình nhân (Geo CV%)	18,77 (35,61)	18,70 (35,34)	Trung bình nhân (Geo CV%)	6,27 (42,80)	9,17 (43,88)
AUC_{τ} (ng*hr/mL)	n = 26	n = 24	AUC_{τ} (pg*hr/mL)	n = 26	n = 25
Trung bình (SD)	75,48 (20,02)	88,77 (23,87)	Trung bình (SD)	28,56 (13,33)	58,40 (27,00)
CV%	26,53	26,89	CV%	46,67	46,23
Min-Max	39,33-116,80	53,35-138,34	Min-Max	12,11-72,54	25,68-124,05
Trung bình nhân (Geo CV%)	72,90 (27,67)	85,74 (27,54)	Trung bình nhân (Geo CV%)	26,16 (43,51)	52,67 (49,48)
$T_{\max}$ (giờ)	n = 26	n = 26	$T_{\max}$ (giờ)	n = 26	n = 26
Giá trị giữa (khoảng)	1,00 (0,25-3)	1,00 (0,25-2)	Giá trị giữa (khoảng)	1,00 (0,25-2)	1,00 (0,25-2)

Ví dụ 8

Nghiên cứu lâm sàng pha III hỗn hợp liều cố định gồm mometason và olopatadin xịt qua đường mũi trên các đối tượng bị bệnh bị SAR, mùa xuân và mùa cây tuyết tùng trên núi.

Nghiên cứu này là nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, nhóm song song, so sánh để đánh giá hiệu quả, độ an toàn và khả năng dung nạp của hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi so với giả dược xịt qua đường mũi và từng chế phẩm dùng trong liệu pháp đơn gồm olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi và mometason furoat xịt qua đường mũi, ở các đối tượng (12 tuổi và lớn hơn) bị bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa (SAR), vào mùa xuân và mùa cây tuyết tùng trên núi.

Các mục đích của nghiên cứu

- So sánh hiệu quả của mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi hai lần một ngày với giả dược xịt qua đường mũi và với từng liệu pháp đơn thành phần ở cùng một liều trong cùng một chất dẫn qua 14 ngày điều trị nghiên cứu.

- Để đánh giá độ an toàn và khả năng dung nạp của từng nhóm điều trị.

Bảng L

Các sản phẩm nghiên cứu và việc sử dụng chúng

Mã	(Các) sản phẩm nghiên cứu	Sử dụng
TP-1	Olopatadin hydroclorua + mometason furoat (665µg + 25µg) xịt qua đường mũi	Hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối
GO-2	Olopatadin hydroclorua (665µg) xịt qua đường mũi	Hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối
GM-2	Mometason furoat (25µg) xịt qua đường mũi	Hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối

Cỡ mẫu:

Tổng cộng 1.176 đối tượng được lấy ngẫu nhiên (~294 đối tượng mỗi nhóm điều trị) được tham gia vào nghiên cứu. Đối với nghiên cứu này, quần thể đối tượng là người lớn và thanh niên (12 tuổi và lớn hơn) bị SAR mà biểu hiện các triệu chứng của SAR trong suốt mùa thu bị dị ứng với dị nguyên thích hợp theo mùa (ví dụ, cỏ phấn hương).

Thiết kế nghiên cứu:

Các đối tượng được lấy ngẫu nhiên để điều trị theo tỷ lệ 1:1:1:1 vào bốn nhóm điều trị sau, ở nhiều địa điểm nghiên cứu.

Bảng M

Sử dụng để điều trị bằng hai lọ xịt qua đường mũi giống nhau (2 lần xịt mỗi lỗ mũi, tổng cộng 4 lần xịt mỗi lọ, mỗi ngày)

Mã	Nhóm điều trị	Buổi sáng (AM)	Buổi tối (PM)
		lọ thứ nhất	lọ thứ hai
TP-1	Olopatadin hydroclorua 665µg + mometason furoat 25µg hai lần một ngày (BID)	Hoạt chất	Hoạt chất
GO-2	Olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi (665µg) hai lần một ngày (BID)	Hoạt chất	Hoạt chất
GM-2	Mometason furoat xịt qua đường mũi (25µg) hai lần một ngày (BID)	Hoạt chất	Hoạt chất
Pbo	Giả dược xịt qua đường mũi	Giả dược	Giả dược

Nghiên cứu này bao gồm bốn lần đến địa điểm nghiên cứu để khám. Sau lần khám sàng lọc đầu tiên (Lần khám 1), các đối tượng mà đáp ứng tất cả các tiêu chí chọn lựa vào nghiên cứu được yêu cầu trải qua giai đoạn thu thập dùng giả dược mù đơn trong 7-10 ngày. Sau khi kết thúc giai đoạn thu thập, các đối tượng thích hợp đáp ứng tiêu chuẩn ngẫu nhiên được tham gia và được lấy ngẫu nhiên vào một trong số bốn nhóm điều trị. Đối tượng được phát thuốc theo danh sách ngẫu nhiên. Các đối tượng được lấy ngẫu nhiên được yêu cầu trải qua giai đoạn điều trị 2 tuần (14 ngày) theo quy trình để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của thuốc điều trị được chỉ định. Đối tượng được hướng dẫn ghi lại các điểm triệu chứng vào nhật ký đánh giá triệu chứng.

Các tiêu chí đánh giá chính (Chỉ tiêu lâm sàng):

Chỉ tiêu sơ cấp

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS (TNSS phản ánh) trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

Chỉ tiêu thứ cấp

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS (TNSS tức thời) trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS (TOSS phản ánh) trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thời điểm bắt đầu có tác dụng đối với mỗi thuốc điều trị được đánh giá bằng cách so sánh sự thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS sau điều trị giữa mỗi hoạt chất điều trị và giả dược ở các thời điểm xác định (trước khi dùng liều thứ nhất (trước khi dùng liều), 15 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút, 90 phút, 120 phút, 150 phút, 180 phút, 210 phút, và 240 phút) sau khi dùng thuốc điều trị nghiên cứu thứ nhất trong 4 giờ.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về tổng điểm số về các hoạt động được chuẩn hóa (RQLQ(S)) trong Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống có liên quan đến bệnh viêm mũi màng kết (RQLQ) vào ngày 15 (Lần khám 4) đối với bộ phân tích đầy đủ (FAS).

Chỉ tiêu tam cấp về hiệu quả

Các triệu chứng ở mũi:

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mũi phản ánh được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM và trung bình của AM và PM).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mũi tức thời được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM và trung bình của AM và PM).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS và iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình và trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS và iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS và iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM trong mỗi ngày.

Các triệu chứng ở mắt:

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTOSS (TOSS tức thời) được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mắt phản ánh được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM và AM và PM trung bình).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mắt tức thời được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM và AM và PM trung bình).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS và iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS và iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS và iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM trong mỗi ngày.

Các triệu chứng không ở mũi được đánh giá theo cách tương tự với các triệu chứng ở mắt trên đây.

Điểm số về triệu chứng ở mũi được đánh giá bởi bác sĩ (PNSS), các hoạt động được chuẩn hóa trong Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống có liên quan đến bệnh viêm mũi màng kết (RQLQ(S)), và xét nghiệm đánh giá kiểm soát bệnh viêm mũi (RCAT):

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về PNSS và từng triệu chứng ở mũi được đánh giá bởi bác sĩ vào ngày 15 (Lần khám 4).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng khoảng của RQLQ(S) vào ngày 15 (Lần khám 4) đối với FAS.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về toàn bộ điểm số RQLQ(S) và từng khoảng của RQLQ(S) vào ngày 15 (Lần khám 4) đối với bộ phân tích RQLQ(S).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về RCAT vào ngày 15 (Lần khám 4).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng khoảng của RCAT vào ngày 15 (Lần khám 4).

Các kết quả

Bảng N thể hiện tóm tắt chỉ tiêu lâm sàng sơ cấp (rTNSS) và chỉ tiêu lâm sàng thứ cấp (iTNSS, rTOSS, thời điểm bắt đầu có tác dụng và RQLQ) được quan sát trong suốt nghiên cứu pha III này. Để so sánh liệu pháp kết hợp với liệu pháp đơn, giá trị p dưới 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

Bảng N

Nhóm điều trị	Chỉ tiêu lâm sàng sơ cấp	Chỉ tiêu lâm sàng thứ cấp			
	rTNSS	iTNSS	rTOSS	Thời điểm bắt đầu có tác dụng	RQLQ
TP-1 so với giả dược	-1,09 (p<0,001)*	-0,94 (p<0,001)*	-0,52 (p=0,001)*	15 phút. Có ý nghĩa thống kê ở tất cả các thời điểm	-0,45 (p=0,0001)*
TP-1 so với 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 so với 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 so với giả dược	-0,64 (p=0,001)*	-0,54 (p=0,005)*	-0,35 (p=0,029)*	15 phút. Có ý nghĩa thống kê ở tất cả các thời điểm.	-0,14 (p=0,221)
GM-2 so với giả dược	-0,62 (p=0,002)*	-0,44 (p=0,023)*	-0,17 (p=0,282)	Không có ý nghĩa thống kê ở tất cả các thời điểm.	-0,36 (p=0,0024)*

* chỉ ý nghĩa thống kê

Như có thể thấy từ Bảng N, hỗn hợp gồm mometason fuorat và olopatadin hydroclorua, nếu được sử dụng hai lần một ngày (TP-1) sẽ tốt hơn về mặt thống kê so với giả dược (p<0,0001) đối với chỉ tiêu sơ cấp, thay đổi về rTNSS so với thời điểm ban đầu, và sẽ tốt hơn về mặt thống kê so với liệu pháp đơn dùng olopatadin hydroclorua (GO-2) và liệu pháp đơn dùng mometason fuorat (GM-2). Chỉ tiêu thứ cấp cũng có ý nghĩa thống kê đối với hỗn hợp gồm mometason fuorat và olopatadin hydroclorua, nếu được sử dụng

hai lần một ngày (TP-1), đem lại hiệu quả trong việc điều trị bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa (SAR).

Bảng N2 thể hiện độ chênh lệch trung bình bình phương nhỏ nhất ở từng điểm số về các triệu chứng ở mũi phản ánh và tức thời đối với nhóm TP-1 so với nhóm giả dược.

Bảng N2

Độ chênh lệch trung bình bình phương nhỏ nhất ở từng điểm số về triệu chứng ở mũi phản ánh và tức thời với TP-1 so với giả dược		
Phản ánh	Độ chênh lệch trung bình bình phương nhỏ nhất (khoảng tin cậy 97,5%)	Giá trị <i>P</i>
Sổ mũi	-0,30 (-0,41, -0,19)	<0,001
Nghẹt mũi	-0,20 (-0,30, -0,09)	<0,001
Ngứa mũi	-0,23 (-0,34, -0,12)	<0,001
Hắt hơi	-0,41 (-0,53, -0,29)	<0,001
Tức thời		
Sổ mũi	-0,29 (-0,39, -0,18)	<0,001
Nghẹt mũi	-0,19 (-0,29, -0,09)	<0,001
Ngứa mũi	-0,21 (-0,32, -0,10)	<0,001
Hắt hơi	-0,29 (-0,41, -0,18)	<0,001

Hỗn hợp gồm mometason fuorat và olopatadin hydroclorua, nếu được sử dụng hai lần một ngày (TP-1) cũng thể hiện thời điểm bắt đầu có tác dụng nhanh hơn (nhanh) (thời điểm bắt đầu có tác dụng trong vòng 15 phút), như được đánh giá bằng iTNSS, khi so sánh với liệu pháp đơn dùng olopatadin hydroclorua hoặc liệu pháp đơn dùng mometason fuorat.

Toàn bộ các TEAE đều có mức độ từ nhẹ đến vừa phải. Loạn vị giác (3,8%), tình trạng khó chịu ở mũi (1%) và nhiễm trùng đường tiết niệu (1%) là các tác dụng có hại được báo cáo đối với hỗn hợp gồm mometason fuorat và olopatadin hydroclorua được dùng hai lần một ngày (BID).

Ví dụ 9

Nghiên cứu lâm sàng pha III hỗn hợp liều cố định gồm mometason và olopatadin xịt qua đường mũi trên người bệnh

Nghiên cứu này là nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, nhóm song song, so sánh để đánh giá độ an toàn, hiệu quả và khả năng dung nạp trong thời gian dài của hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi so với hai giả dược xịt qua đường mũi, ở các đối tượng (12 tuổi và lớn hơn) bị bệnh viêm mũi dị ứng tái diễn (PAR).

Các mục đích nghiên cứu

So sánh độ an toàn và khả năng dung nạp trong thời gian dài của mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi hai lần một ngày với hai giả dược xịt qua đường mũi ở cùng một liều trong cùng một chất dẫn qua 52 tuần dùng thuốc điều trị nghiên cứu ở các đối tượng bị PAR.

Mục đích thứ hai là để đánh giá hiệu quả trong thời gian dài của hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi so với các chế phẩm giả dược xịt qua đường mũi (pH = 3,7) ở các đối tượng bị PAR.

Các tiêu chí chính để chọn đối tượng:

- Nam giới và nữ giới không mang thai có độ tuổi ≥ 12 tuổi.
- Bệnh sử của PAR trong tối thiểu 2 năm và xét nghiệm chích da dương tính với ít nhất là 1 dị nguyên phù hợp.
- Tổng số điểm triệu chứng ở mũi phản ánh được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM (rTNSS) ≥ 5 trong số 12 điểm cao nhất và điểm số nhận thức ≥ 2 đối với đánh giá vào buổi sáng (AM) tại lần khám sàng lọc (Lần khám 1).
- Kết thúc giai đoạn thu thập sử dụng giả dược, thích hợp để lấy ngẫu nhiên, đối tượng không trải qua AE sẽ không đáp ứng tiêu chuẩn tham gia sàng lọc.
- rTNSS tối thiểu được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM trung bình là 5 (trong số 12 điểm cao nhất) trong suốt 4 ngày cuối của giai đoạn thu thập (4 đánh giá cuối liên tiếp ở thời điểm AM từ đánh giá ở thời điểm AM vào ngày 3 đến đánh giá ở thời điểm AM vào ngày lấy ngẫu nhiên)
- Có điểm số nghẹt mũi phản ánh được báo cáo ở đối tượng ở thời điểm AM trung bình bằng 2 hoặc lớn hơn trong 4 ngày cuối của giai đoạn thu thập (4 đánh giá cuối liên tiếp ở thời điểm AM từ đánh giá ở thời điểm AM vào ngày 3 đến đánh giá ở thời điểm AM vào ngày lấy ngẫu nhiên)

Thiết kế nghiên cứu:

Tổng cộng 601 đối tượng được lấy ngẫu nhiên được tham gia vào nghiên cứu. Các đối tượng được lấy ngẫu nhiên để điều trị theo tỷ lệ 4:1:1 vào 3 nhóm điều trị, ở nhiều địa điểm. Các nhóm điều trị được đề cập trong Bảng O dưới đây.

Bảng O

Các sản phẩm nghiên cứu và việc sử dụng chúng

Mã	(Các) sản phẩm nghiên cứu	Sử dụng
TP-1	Olopatadin hydroclorua + mometason furoat (665µg + 25µg) xịt qua đường mũi	Hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối
Pbo-1	Giả dược xịt qua đường mũi, pH 3,7	Giả dược - Hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối
Pbo-2	Giả dược xịt qua đường mũi, pH 7,0	Giả dược - Hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối

Nghiên cứu này bao gồm 12 lần đến địa điểm nghiên cứu để khám. Sau lần khám sàng lọc đầu tiên (Lần khám 1), các đối tượng đáp ứng toàn bộ các tiêu chí chọn lọc nghiên cứu trải qua giai đoạn thu thập dùng giả dược mù đơn trong 7-10 ngày. Sau khi hoàn tất giai đoạn thu thập, đối tượng thích hợp đáp ứng tiêu chí lấy ngẫu nhiên được tham gia nghiên cứu và được lấy ngẫu nhiên vào một trong ba nhóm điều trị. Các đối tượng được lấy ngẫu nhiên trải qua giai đoạn điều trị trong 52 tuần theo quy trình để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của thuốc điều trị được chỉ định.

Các tiêu chí đánh giá chính (Chỉ tiêu lâm sàng):

Chỉ tiêu sơ cấp

- Tỷ lệ đối tượng có các tác dụng có hại xuất hiện trong khi điều trị (TEAE).
- Tỷ lệ đối tượng có các TEAE có liên quan đến việc điều trị.
- Tỷ lệ mắc, loại, và mức độ nghiêm trọng của TEAE sau 30 tuần dùng thuốc điều trị nghiên cứu.
- Tỷ lệ mắc, loại, và mức độ nghiêm trọng của TEAE sau 52 tuần dùng thuốc điều trị nghiên cứu.

- Các đánh giá lâm sàng trong phòng thí nghiệm (huyết học, sinh hóa huyết thanh, và xét nghiệm nước tiểu) ở thời điểm ban đầu, tuần 30, và tuần 52.

- Các dấu hiệu sinh tồn, các xét nghiệm thể chất (PE), và tai, mũi, và họng kết hợp (ENT) và các xét nghiệm ở mắt ở thời điểm ban đầu, tuần 30, và tuần 52.

Chỉ tiêu thứ cấp

Các chỉ tiêu về hiệu quả

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM trung bình qua 6, 30, và 52 tuần điều trị đầu tiên.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về tổng số điểm triệu chứng ở mũi tức thời (iTNSS) được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM trung bình qua 6, 30, và 52 tuần điều trị đầu tiên.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về tổng số điểm về các hoạt động được chuẩn hóa trong Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống có liên quan đến bệnh viêm mũi màng kết (RQLQ(S)) ở tuần 6, 30, và 52 đối với bộ phân tích đầy đủ (FAS).

Các chỉ tiêu khác về hiệu quả

Các chỉ tiêu khác bao gồm các đánh giá khác về từng triệu chứng ở mũi được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM, rTNSS và iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM từ thời điểm ban đầu đến khi kết thúc mỗi tuần điều trị, điểm số triệu chứng ở mũi theo đánh giá của bác sỹ và từng triệu chứng ở mũi theo đánh giá của bác sỹ, từng khoảng của RQLQ đối với quần thể FAS, và thay đổi so với thời điểm ban đầu về xét nghiệm đánh giá kiểm soát bệnh viêm mũi và từng khoảng của xét nghiệm đánh giá kiểm soát bệnh viêm mũi.

Các bộ dữ liệu được phân tích

- Bộ phân tích đầy đủ (FAS) bao gồm tất cả các đối tượng được lấy ngẫu nhiên và nhận ít nhất là một liều sản phẩm nghiên cứu và có ít nhất là một đánh giá về hiệu quả sau thời điểm ban đầu. Đây là bộ phân tích sơ cấp cho các phân tích hiệu quả.

- Mỗi bộ quy trình (Per Protocol Set-PPS) bao gồm nhóm nhỏ của FAS mà không đáp ứng tiêu chuẩn để loại trừ PPS. PPS là bộ phân tích thứ cấp cho các phân tích về hiệu quả (ngoại trừ RQLQ(S)).

- Bộ phân tích về độ an toàn (Safety Analysis Set-SAS) bao gồm tất cả các đối tượng mà sử dụng ít nhất là một liều thuốc nghiên cứu sau khi lấy ngẫu nhiên và được sử dụng cho tất cả các phân tích về độ an toàn.

- Bộ phân tích RQLQ(S) bao gồm tất cả các đối tượng nói được tiếng Anh ≥ 18 tuổi có chất lượng cuộc sống suy giảm ở thời điểm ban đầu như được xác định bởi điểm số RQLQ(S) tại lần khám lấy ngẫu nhiên (Lần khám 2) bằng 3,0 hoặc lớn hơn.

Phân tích về hiệu quả

Phân tích về hiệu quả được tiến hành trên FAS và PPS.

Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS và iTNSS ở thời điểm AM trung bình qua 6, 30, và 52 tuần đầu tiên điều trị được phân tích bằng cách sử dụng mô hình phân tích phương sai (ANCOVA) có điều chỉnh nhóm điều trị nghiên cứu, địa điểm và thời điểm ban đầu (được xác định là trung bình của bốn lần đánh giá cuối liên tiếp ở thời điểm AM trong suốt 4 ngày cuối của giai đoạn thu thập từ đánh giá ở thời điểm AM vào ngày 3 đến đánh giá ở thời điểm AM vào ngày lấy ngẫu nhiên). Trung bình bình phương nhỏ nhất (Least squares mean-LSM) của các giá trị chênh lệch điều trị và các khoảng tin cậy 95% có liên quan (CI 95%) và các giá trị p được thể hiện.

Các thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS và iTNSS ở cuối mỗi tuần điều trị và các thay đổi so với thời điểm ban đầu ở từng điểm số triệu chứng ở mũi qua 6, 30, và 52 tuần thứ nhất (và ở cuối mỗi tuần điều trị) của giai đoạn điều trị được phân tích theo cách tương tự như được mô tả trên đây.

Các thay đổi so với thời điểm ban đầu về RQLQ(S) ở các tuần 6, 30, và 52 được phân tích đối với bộ phân tích FAS và RQLQ(S) sử dụng các mô hình ANCOVA có điều chỉnh nhóm điều trị nghiên cứu, địa điểm, và RQLQ(S) thời điểm ban đầu (đồng tham số tuyến tính, liên tục). Ở mỗi thời điểm, chỉ các giá trị kết thúc của lần khám tương ứng được phân tích.

Các phân tích các kết quả RCAT là tương tự với các phân tích RQLQ(S) ngoại trừ là được tiến hành chỉ đối với FAS.

Phân tích về độ an toàn

Các tác dụng có hại xảy ra sau khi dùng liều thứ nhất của thuốc nghiên cứu được lấy ngẫu nhiên được xác định là các TEAE.

Các chỉ tiêu về độ an toàn có liên quan đến AE là:

- Tỷ lệ đối tượng có TEAE.
- Tỷ lệ đối tượng có TEAE liên quan đến điều trị.
- Tỷ lệ mắc, loại, và mức độ nghiêm trọng của TEAE sau 30 tuần dùng thuốc điều trị nghiên cứu.
- Tỷ lệ mắc, loại, và mức độ nghiêm trọng của TEAE sau 52 tuần dùng thuốc điều trị nghiên cứu.

Các kết quả

Phân tích độ an toàn

Bảng dưới đây thể hiện tóm tắt kết quả của phân tích độ an toàn đối với ba nhóm điều trị qua giai đoạn sử dụng 52 tuần.

Phân tích độ an toàn	TP-1	Pbo-1 (pH = 3,7)	Pbo-2 (pH = 7,0)
Các đối tượng có ít nhất một TEAE: n (%)	203 (52%)	41 (41%)	54 (54%)
Các TEAE dẫn đến dùng thuốc: n (%)	15 (3,8%)	2 (2,0%)	3 (3,0%)
Các SAE (đều được coi là không có liên quan)	7 (1,5%)	2 (2,0%)	3 (1,5%)

Như có thể thấy, không có sự khác biệt đáng kể giữa ba nhóm điều trị. Phần lớn các TEAE đều có mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến vừa phải và được coi là “không có liên quan” bởi nhà nghiên cứu. Thuốc điều trị TP-1 là an toàn và được dung nạp tốt, với profin an toàn phù hợp với profin an toàn được kỳ vọng ở từng thành phần liệu pháp đơn. Không có ca tử vong nào được báo cáo trong suốt nghiên cứu.

Phân tích hiệu quả

Bảng dưới đây thể hiện tóm tắt các kết quả về các chỉ tiêu hiệu quả: Tổng các triệu chứng ở mũi phản ánh ở thời điểm AM trung bình (rTNSS, kéo dài 12 giờ) (bộ phân tích đầy đủ, FAS).

	TP-1 so với giả dược-1 (pH = 3,7)		
	6 tuần	30 tuần	52 tuần
N (TP-1/Pbo-1)	319/99	391/99	391/99
Chênh lệch điều trị	-0,81	-0,96	-0,91
95% CI	-1,29, -0,32	-1,41, -0,50	-1,35, -0,47
giá trị p	0,0012*	< 0,0001*	< 0,0001*

* có ý nghĩa thống kê

Như có thể thấy, TP-1 đã cho thấy sự cải thiện đáng kể và có ý nghĩa thống kê về rTNSS so với Pbo-1 (pH = 3,7) qua 6, 30 và 52 tuần đầu nghiên cứu.

Bảng dưới đây thể hiện tóm tắt các kết quả về chỉ tiêu hiệu quả: tổng điểm số các triệu chứng ở mũi tức thời ở thời điểm AM trung bình (iTNSS, kéo dài 12 giờ) (bộ phân tích đầy đủ, FAS).

	TP-1 so với giả dược-1 (pH = 3,7)		
	6 tuần	30 tuần	52 tuần
N (TP-1/Pbo-1)	319/99	391/99	391/99
Chênh lệch điều trị	-0,66	-0,83	-0,75
95% CI	-1,12, -0,20	-1,26, -0,39	-1,17, -0,33
Giá trị p	0,0053*	0,0002*	0,0005*

* Có ý nghĩa thống kê

Như có thể thấy, TP-1 đã cho thấy sự cải thiện đáng kể và có ý nghĩa thống kê về iTNSS so với Pbo-1 (pH = 3,7) qua 6, 30 và 52 tuần đầu của nghiên cứu.

Bảng dưới đây thể hiện tóm tắt các kết quả nghiên cứu về chỉ tiêu chất lượng sống: RQLQ (S) (bộ phân tích đầy đủ, FAS).

	TP-1 so với giả dược-1 (pH = 3,7)		
	6 tuần	30 tuần	52 Tuần
N (TP-1 / Pbo-1)	371/95	322/84	286/72
Chênh lệch điều trị	-0,42	-0,33	-0,04
95% CI	-0,70, -0,14	-0,60, -0,05	-0,34, -0,26
Giá trị p	0,0035*	0,0186*	0,7902

* Có ý nghĩa thống kê

Như có thể thấy, TP-1 đã cho thấy sự cải thiện đáng kể và có ý nghĩa thống kê về RQLQ (S) so với Pbo-1 (pH = 3,7) qua 6 và 30 tuần đầu của nghiên cứu.

Ví dụ 10

Các thông số dược động học của olopatadin trong hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi

Các thông số dược động học của olopatadin trong hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng. Thử nghiệm lâm sàng này là nghiên cứu chéo, sáu trình tự, ba giai đoạn, nhãn mờ, đơn liều, một trung tâm, ngẫu nhiên để đánh giá ba thuốc điều trị được dùng ở dạng xịt qua đường mũi. Ba thuốc điều trị này bao gồm hỗn hợp của mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi, olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi và PATANASE® xịt qua đường mũi.

Các đối tượng được lấy ngẫu nhiên vào 1 đến 6 trình tự điều trị theo tỷ lệ 1:1:1:1:1:1 trong đó toàn bộ các đối tượng nhận các liều đơn của hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi, olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi, và PATANASE® xịt qua đường mũi. Nghiên cứu này bao gồm lần khám sàng lọc, ba giai đoạn điều trị đơn liều và các giai đoạn ngưng thuốc trong 7 đến 14 ngày giữa lần dùng liều trong mỗi giai đoạn điều trị, lần khám cai thuốc sớm nếu cần, và gọi điện thoại kiểm tra (hoặc lần khám) 1 đến 7 ngày sau khi kết thúc giai đoạn điều trị thứ ba.

Tổng cộng 30 đối tượng được lấy ngẫu nhiên vào 1 trình tự trong số 6 trình tự điều trị và được nhận ít nhất là 1 liều thuốc nghiên cứu. Toàn bộ 30 đối tượng được bao gồm trong bộ phân tích độ an toàn và bộ phân tích phụ dược động học. Toàn bộ trừ hai đối tượng đã hoàn tất nghiên cứu trên mỗi quy trình. Bộ phân tích độ an toàn bao gồm 30 đối tượng: 29, 29, và 30 đối tượng trong bộ phân tích độ an toàn nhận một liều đơn của hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi, olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi, và PATANASE® xịt qua đường mũi, tương ứng. Bộ phân tích phụ dược động học bao gồm 30 đối tượng: 29, 29, và 30 đối tượng trong bộ phân tích phụ dược động học nhận một liều đơn của hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi, olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi, và PATANASE® xịt qua đường mũi, tương ứng.

Nồng độ có thể định lượng được của olopatadin được đánh giá cho đến thời điểm cuối (48 giờ). Toàn bộ ba thuốc điều trị được dung nạp tốt. Không đối tượng nào tử vong hoặc được báo cáo tác dụng có hại nghiêm trọng; và chỉ có một đối tượng bị dừng thuốc do tác dụng có hại xuất hiện trong quá trình điều trị (đau miệng hầu nhẹ) trong nghiên cứu này. Các tác dụng có hại xuất hiện trong quá trình điều trị và các tác dụng có hại xuất hiện trong quá trình điều trị liên quan đến điều trị được phân bố đều trên cả ba thuốc điều trị. Tất cả các tác dụng có hại xuất hiện trong quá trình điều trị đều nhẹ. Không có ảnh hưởng đáng kể nào về mặt lâm sàng của thuốc điều trị bất kỳ trong số các thuốc điều trị đến các giá trị thí nghiệm, các chỉ số dấu hiệu sinh tồn, hoặc các thông số ECG.

Ví dụ 11

Các thông số lâm sàng của mometason furoat trong hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi

Các thông số lâm sàng của mometason furoat trong hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng. Thử nghiệm lâm sàng là nghiên cứu chéo, sáu trình tự, ba giai đoạn, nhãn mở, đơn liều, một trung tâm, ngẫu nhiên để đánh giá ba thuốc điều trị được dùng bằng cách xịt qua đường mũi. Ba thuốc điều trị này bao gồm hỗn hợp của mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi, mometason furoat xịt qua đường mũi và Nasonex[®] xịt qua đường mũi.

Các đối tượng được lấy ngẫu nhiên vào 1 trong số 6 trình tự điều trị theo tỷ lệ 1:1:1:1:1:1 trong đó tất cả các đối tượng nhận các liều đơn của hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi, mometason furoat xịt qua đường mũi và Nasonex[®] xịt qua đường mũi. Nghiên cứu này bao gồm lần khám sàng lọc, 3 giai đoạn điều trị đơn liều và giai đoạn ngưng thuốc 7 đến 14 ngày giữa các lần dùng liều trong mỗi giai đoạn điều trị, lần khám cai thuốc sớm nếu cần, và gọi điện kiểm tra (hoặc lần khám) 1 đến 7 ngày sau khi kết thúc giai đoạn điều trị thứ ba.

Tổng cộng 30 đối tượng được lấy ngẫu nhiên vào 1 trong số 6 trình tự điều trị và nhận ít nhất là 1 liều thuốc nghiên cứu. Toàn bộ 30 đối tượng được bao gồm vào bộ phân tích độ an toàn và bộ phân tích phụ được động học. Toàn bộ trừ 2 đối tượng đã hoàn tất nghiên cứu trên mỗi quy trình. Bộ phân tích độ an toàn bao gồm 30 đối tượng: 29, 29, và 30 đối tượng trong bộ phân tích độ an toàn nhận một liều đơn của hỗn hợp liều cố định

gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi, mometason furoat xịt qua đường mũi và Nasonex[®] xịt qua đường mũi, tương ứng. Bộ phân tích phụ được động học bao gồm 30 đối tượng: 29, 29, và 30 đối tượng trong bộ phân tích phụ được động học nhận một liều đơn của hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi, mometason furoat xịt qua đường mũi và Nasonex[®] xịt qua đường mũi tương ứng.

Nồng độ có thể định lượng được của mometason furoat được theo dõi cho đến thời điểm cuối cùng (72 giờ). Toàn bộ 3 thuốc điều trị được dung nạp tốt. Không đối tượng nào bị tử vong hoặc được báo cáo tác dụng có hại nghiêm trọng, hoặc bị dừng dùng thuốc do tác dụng có hại xuất hiện trong quá trình điều trị trong nghiên cứu này. Tác dụng có hại xuất hiện trong quá trình điều trị được phân bố đều trên cả 3 thuốc điều trị. Toàn bộ các tác dụng có hại xuất hiện trong quá trình điều trị là nhẹ. Cũng không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng nào của thuốc điều trị bất kỳ trong số các thuốc điều trị đến các giá trị thí nghiệm, chỉ số dấu hiệu sinh tồn, hoặc các thông số ECG.

Liệu pháp	Các thông số dược động học			
	AUC _(0-t)	AUC _(0-vô cực)	C _{max}	T _{max}
Olopatadin trong hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi	70,95 ng•h/mL	83,26 ng•h/mL	17,27 ng/mL	1,00 giờ
Mometason furoat trong hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi	84,97 pg•h/mL	103,77 pg•h/mL	10,81 pg/mL	1,00 giờ
Độ sinh khả dụng tương đối của hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi so với:				
Patanase [®] (Tỷ lệ trung bình nhân %)	87,87	93,80	84,68	—
Nasonex [®] (Tỷ lệ trung bình nhân %)	109,92	115,14	141,84	—
olopatadin hydroclorua (Tỷ lệ trung bình nhân %)	86,92	92,83	86,63	—
mometason furoat (Tỷ lệ trung bình nhân %)	118,36	118,50	113,83	—

Ví dụ 12

Nghiên cứu lâm sàng pha III của hỗn hợp liều cố định gồm mometason và olopatadin xịt qua đường mũi trên các bệnh nhi

Nghiên cứu này là nghiên cứu 12 tuần, nhóm song song, ngẫu nhiên, mù đôi để đánh giá hiệu quả, độ an toàn và khả năng dung nạp của hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi so với giả dược xịt qua đường mũi trên các bệnh nhi (có độ tuổi từ 2 đến dưới 12 tuổi) bị bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa tái diễn (PAR).

Các mục đích nghiên cứu

Để so sánh hiệu quả của mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi (được dùng dưới dạng 1 lần xịt mỗi lỗ mũi hai lần một ngày) với giả dược xịt qua đường mũi để điều trị trên các bệnh nhi (có độ tuổi ≥ 2 đến < 12 tuổi) bị PAR.

Mục đích thứ hai là để so sánh độ an toàn và khả năng dung nạp của mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi với giả dược xịt qua đường mũi qua 12 tuần dùng thuốc điều trị nghiên cứu.

Tiêu chí chính chọn lọc đối tượng

- Các đối tượng nam hoặc nữ không mang thai có độ tuổi ≥ 2 đến < 12 tuổi, kể từ lần khám sàng lọc (Lần khám 1).

- Bệnh sử lâm sàng được ghi chép của PAR (≥ 12 tháng đối với các đối tượng có độ tuổi ≥ 6 đến < 12 tuổi, ≥ 6 tháng đối với đối tượng có độ tuổi ≥ 2 đến < 6 tuổi trước lần khám sàng lọc [Lần khám 1]) với các triệu chứng trầm trọng (bằng chứng lâm sàng về các triệu chứng hoạt động). Theo đánh giá của nhà nghiên cứu, PAR phải có mức độ nặng đủ để yêu cầu điều trị (liên tục hoặc gián đoạn) trước đây và được cho là cần điều trị trong thời gian nghiên cứu.

- Xét nghiệm chích da dương tính được ghi chép (đường kính mào đay lớn hơn ít nhất là 3mm so với mào đay đối chứng âm tính) với ít nhất là một dị nguyên được biết đến là gây ra PAR. Tài liệu về kết quả dương tính trong vòng 12 tháng trước lần khám sàng lọc (Lần khám 1) là có thể chấp nhận được. Xét nghiệm dị nguyên tương tính đối với đối tượng phải phù hợp với tiền sử bệnh của PAR. Ngoài ra, đối tượng được cho là đã tiếp xúc với dị nguyên PAR mà họ đã thử nghiệm dương tính thông qua xét nghiệm chích da trong suốt thời gian nghiên cứu.

- Giá trị rTNSS trong 12 giờ ≥ 6 (trong số 12 điểm cao nhất) đối với đánh giá ở thời điểm AM tại lần khám sàng lọc (Lần khám 1).

Thiết kế nghiên cứu

Tổng cộng gần 540 đối tượng (≥ 2 đến <12 tuổi) sẽ được lấy ngẫu nhiên vào nghiên cứu theo tỷ lệ 2:1 đối với hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi (360 đối tượng) so với giả dược xịt qua đường mũi (180 đối tượng).

Nghiên cứu này sẽ kéo dài 12 tuần. Thời gian tham gia của đối tượng có thể kéo dài đến 13 đến 14 tuần trong đó 7 đến 10 ngày là giai đoạn thu thập khi dùng giả dược/sàng lọc và 12 tuần là giai đoạn điều trị với giai đoạn cửa sổ chấp nhận được đối với các lần khám nghiên cứu. Các nhóm điều trị được đề cập trong Bảng dưới đây.

Các sản phẩm nghiên cứu và việc sử dụng chúng

(Các) sản phẩm nghiên cứu	Sử dụng
Olopatadin hydroclorua + mometason furoat (665 μ g + 25 μ g) xịt qua đường mũi*	1 lần xịt mỗi lỗ mũi, hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối
Giả dược xịt qua đường mũi	Giả dược - 1 lần xịt mỗi lỗ mũi hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối

* - mỗi lần xịt cung cấp 665 μ g olopatadin hydroclorua và 25 μ g mometason furoat.

Chỉ tiêu sơ cấp:

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về tổng số điểm triệu chứng ở mũi phản ánh (rTNSS) trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua 4 tuần đầu điều trị cho các đối tượng có độ tuổi ≥ 6 đến < 12 tuổi.

Các chỉ tiêu thứ cấp:

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về tổng số điểm triệu chứng ở mũi tức thời (iTNSS) trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua 4 tuần đầu tiên điều trị ở các đối tượng ≥ 6 đến < 12 tuổi.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua 4 tuần đầu tiên điều trị ở các đối tượng ≥ 2 đến < 12 tuổi.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua 4 tuần đầu điều trị ở các đối tượng ≥ 2 đến < 12 tuổi.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về toàn bộ điểm số trong Bảng câu hỏi trắc nghiệm về chất lượng cuộc sống có liên quan đến bệnh viêm mũi màng kết ở bệnh nhi (Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire-PRQLQ) ở tuần 4 giữa các nhóm điều trị.

Các chỉ tiêu khác:

Các triệu chứng ở mũi:

TNSS - 4 tuần đầu, các đối tượng có độ tuổi từ ≥ 6 đến < 12 tuổi:

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua 4 tuần đầu điều trị.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua 4 tuần đầu điều trị.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua 4 tuần đầu điều trị.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua 4 tuần đầu điều trị.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mũi phản ánh được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn 4 tuần đầu điều trị (AM, PM và trung bình của AM và PM).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mũi tức thời được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn 4 tuần đầu điều trị (AM, PM và trung bình của AM và PM).

- Thay đổi so với rTNSS và iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm ban đầu trong mỗi ngày (AM, PM và trung bình của AM và PM).

TNSS - 4 tuần đầu, đối tượng có độ tuổi ≥ 2 đến < 6 tuổi:

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua 4 tuần đầu điều trị ở đối tượng có độ tuổi ≥ 2 đến < 6 tuổi.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua 4 tuần đầu điều trị ở đối tượng có độ tuổi ≥ 2 đến < 6 tuổi.

TNSS - 4 tuần đầu, đối tượng có độ tuổi ≥ 2 đến < 12 tuổi:

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua 4 tuần đầu điều trị ở đối tượng có độ tuổi ≥ 2 đến < 12 tuổi.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua 4 tuần đầu điều trị ở đối tượng có độ tuổi ≥ 2 đến < 12 tuổi.

Các kết quả về tổng điểm số triệu chứng ở mũi khác (Total Nasal Symptom Score-TNSS) sẽ được đánh giá như sau (ví dụ các triệu chứng ở thời điểm AM, PM, triệu chứng riêng):

- 12 tuần, đối tượng có độ tuổi ≥ 6 đến < 12 tuổi.

- 12 tuần, đối tượng có độ tuổi ≥ 2 đến < 6 tuổi.

- 12 tuần, đối tượng có độ tuổi ≥ 2 đến < 12 tuổi.

Điểm số về triệu chứng ở mũi được đánh giá bởi bác sĩ (PNSS):

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về PNSS và các triệu chứng ở mũi được đánh giá bởi bác sĩ ở tuần 4 và 12.

Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống có liên quan đến bệnh viêm mũi màng kết ở bệnh nhi (PRQLQ):

- Từng khoảng của PRQLQ ở tuần 4 và 12.

Ví dụ 13

Nghiên cứu lâm sàng pha III của hỗn hợp liều cố định gồm mometason và olopatadin xịt qua đường mũi ở các bệnh nhi

Nghiên cứu này là nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, nhóm song song trong 14 ngày để đánh giá hiệu quả, độ an toàn và khả năng dung nạp của hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi so với giả dược xịt qua đường mũi qua 14 ngày trên các bệnh nhi (có độ tuổi 6 đến dưới 12 tuổi) bị bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa (SAR).

Các mục đích nghiên cứu

Để so sánh hiệu quả của mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi (được sử dụng dưới dạng 1 lần xịt mỗi lỗ mũi hai lần một ngày) với giả dược xịt qua đường mũi để điều trị trên các bệnh nhi (có độ tuổi ≥ 6 đến < 12 tuổi) bị SAR.

Mục đích thứ hai là để so sánh độ an toàn và khả năng dung nạp của mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi với giả dược xịt qua đường mũi qua giai đoạn nghiên cứu.

Các tiêu chí chính để chọn đối tượng

- Đối tượng nam hoặc nữ không mang thai có độ tuổi ≥ 6 đến < 12 tuổi, tại lần khám sàng lọc (Lần khám 1).

- Bệnh sử lâm sàng được ghi chép của SAR (trong ít nhất là 2 năm trước lần khám sàng lọc [Lần khám 1]) với các triệu chứng trầm trọng (bằng chứng lâm sàng của các triệu chứng hoạt động) trong suốt mùa nghiên cứu đối với dị nguyên theo mùa thích hợp (phấn hoa từ cỏ/cây). SAR phải có mức độ nghiêm trọng đủ để yêu cầu điều trị (liên tục hoặc gián đoạn) trước đây, và theo đánh giá của nhà nghiên cứu, được cho là cần điều trị trong giai đoạn nghiên cứu.

- Mức độ nhạy được biểu hiện với ít nhất là 1 dị nguyên theo mùa (phấn hoa từ cỏ/cây) được biết đến là gây ra SAR thông qua xét nghiệm chích da dương tính được ghi chép (đường kính mào đay lớn hơn ít nhất là 5mm so với đối chứng âm) với dị nguyên theo mùa thích hợp. Tài liệu thể hiện kết quả dương tính trong 12 tháng trước lần khám sàng lọc (Lần khám 1) là có thể chấp nhận được. Dị nguyên dương tính của đối tượng phải phù hợp với tiền sử bệnh của SAR. Ngoài ra, đối tượng được cho là tiếp xúc đủ với dị nguyên SAR mà họ đã thử dương tính trong toàn bộ thời gian nghiên cứu.

- Giá trị tổng số điểm triệu chứng ở mũi phản ánh (rTNSS) trong 12 giờ ≥ 6 (trong số 12 điểm cao nhất) đối với đánh giá ở thời điểm buổi sáng (AM) tại lần khám sàng lọc (Lần khám 1).

Thiết kế nghiên cứu

Tổng cộng gần 450 đối tượng (≥ 6 đến < 12 tuổi) sẽ được lấy ngẫu nhiên trong nghiên cứu theo tỷ lệ 1:1 đối với hỗn hợp liều cố định gồm mometason furoat và olopatadin hydroclorua xịt qua đường mũi (225 đối tượng) so với giả dược xịt qua đường mũi (225 đối tượng).

Các nhóm điều trị được đề cập trong Bảng dưới đây.

Các sản phẩm nghiên cứu và việc sử dụng chúng

(Các) sản phẩm nghiên cứu	Sử dụng
Olopatadin hydroclorua + mometason furoat (665µg + 25µg) xịt qua đường mũi*	một lần xịt mỗi lỗ mũi, hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối
Giả dược xịt qua đường mũi	Giả dược - một lần xịt mỗi lỗ mũi hai lần một ngày (BID) vào buổi sáng và buổi tối

* - Mỗi lần xịt cung cấp 665µg olopatadin hydroclorua và 25µg mometason furoat.

Thời gian tham gia của đối tượng có thể là 22 ngày lên đến 27 ngày trong đó 7 đến 10 ngày là giai đoạn thu thập/sàng lọc và 14 ngày là giai đoạn điều trị, với giai đoạn của sổ chấp nhận được đối với các lần khám nghiên cứu.

Các tiêu chí đánh giá chính (Chỉ tiêu lâm sàng):

Chỉ tiêu sơ cấp

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về tổng số điểm triệu chứng ở mũi phản ánh (rTNSS) trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

(Các) chỉ tiêu thứ cấp

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về tổng số điểm triệu chứng ở mũi tức thời (iTNSS) trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về toàn bộ điểm số trong Bảng câu hỏi trắc nghiệm về chất lượng cuộc sống có liên quan đến bệnh viêm mũi màng kết ở bệnh nhi (PRQLQ) vào ngày 15 (Lần khám 4) giữa các nhóm điều trị.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về tổng số điểm triệu chứng ở mắt phản ánh (rTOSS) trong 12 giờ được báo cáo ở đối tượng ở thời điểm AM và PM trung bình qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

(Các) chỉ tiêu khác về hiệu quả :

Các triệu chứng ở mũi

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mũi phản ánh được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM và trung bình của AM và PM).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mũi tức thời được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM và trung bình của AM và PM).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS và iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS và iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTNSS và iTNSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM trong mỗi ngày.

Các triệu chứng ở mắt:

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về tổng điểm số triệu chứng ở mắt tức thời (iTOSS) được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM qua giai đoạn điều trị 14 ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mắt phản ánh được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM, và trung bình của AM và PM).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng triệu chứng ở mắt tức thời được báo cáo ở đối tượng qua giai đoạn điều trị 14 ngày (AM, PM, và trung bình của AM và PM).

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS và iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM và PM trung bình trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS và iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm AM trong mỗi ngày.

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về rTOSS và iTOSS được báo cáo ở đối tượng tại thời điểm PM trong mỗi ngày.

Các triệu chứng không ở mũi sẽ được đánh giá theo cách tương tự với các triệu chứng ở mắt trên đây (như được mô tả trong kế hoạch phân tích thống kê (Statistical Analysis Plan [SAP])).

Điểm số về triệu chứng ở mũi được đánh giá bởi bác sĩ (PNSS):

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về PNSS và từng triệu chứng ở mũi được đánh giá bởi bác sĩ vào ngày 15 (Lần khám 4).

Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống có liên quan đến bệnh viêm mũi màng kết ở bệnh nhi (PRQLQ):

- Thay đổi so với thời điểm ban đầu về từng khoảng của PRQLQ vào ngày 15.

Mặc dù sáng chế được mô tả dựa vào các phương án cụ thể, nhưng cần hiểu rằng các phương án này chỉ minh họa sáng chế. Do đó, cần hiểu rằng nhiều cải biến có thể được tiến hành với các phương án minh họa và các cách sắp xếp khác có thể được thay đổi mà không nằm ngoài tinh thần và phạm vi của sáng chế như được mô tả. Toàn bộ các công bố, patent, công bố đơn yêu cầu cấp patent được viện dẫn trong đơn này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn ở các mức độ tương tự như mỗi công bố, patent hoặc đơn yêu cầu cấp patent được chỉ ra cụ thể được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thiết bị phân phối để phân phối được phẩm (360) dùng qua đường mũi cho người, bao gồm:

bình chứa (310) có đáy bên trong hình nón (320), trong đó đáy bên trong này được làm nghiêng xuống từ một phía của bình chứa đến tâm, tâm này nằm dọc trục dọc của bình chứa, đáy bên trong bao gồm một hốc sâu nghiêng hơn (325) được bố trí chính tâm quanh trục dọc, hốc này bao gồm rãnh (365) trong đó, rãnh này làm sâu thêm đáy bên trong của hốc, rãnh này kéo dài qua trục dọc của bình chứa, nhờ đó đáy bên trong của hốc, tại tâm, là điểm dưới (330) của đáy bên trong của bình chứa.

tâm là điểm dưới của đáy bên trong (320) của bình chứa (310);

đầu phân phối (515) dùng để phân phối được phẩm này từ bình chứa, đầu phân phối ít nhất bao gồm bơm, kênh phân phối (521), và lỗ phân phối (517);

ống nhúng (350) kéo dài dọc trục dọc của bình chứa, ống nhúng này có đầu gần nối với đầu phân phối và đầu xa hở kéo dài vào trong hốc; và

được phẩm dạng nước trong bình chứa, được phẩm này chứa:

mometason, este của nó, hoặc muối của nó ở dạng hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,075% khối lượng/khối lượng ;

olopatadin hoặc muối của nó ở dạng hòa tan với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 0,8% khối lượng/khối lượng ; và

hydrocoloit với lượng đủ để ức chế hiện tượng phân tách pha trong ít nhất 24 giờ khi bảo quản ở $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối $60\% \pm 5\%$.

2. Thiết bị theo điểm 1, trong đó đầu xa hở của ống nhúng (350) kéo dài đến phía trên của rãnh (365).

3. Thiết bị theo điểm 1, trong đó kích cỡ của rãnh (365), làm sâu thêm đáy bên trong (320) của hốc (325), không làm ảnh hưởng đến đáy bên ngoài của hốc này, vì kích cỡ này nằm trong khoảng chiều dày thành đáy của hốc này.

4. Thiết bị theo điểm 1, trong đó rãnh (365) làm sâu thêm đáy bên trong (320) của hốc (325) với kích cỡ lớn hơn chiều dày thành đáy của hốc này, nhờ đó cần cải biến đáy bên

ngoài của ít nhất là hốc này, trong đó hạt đỡ (470), với rãnh trong đó, kéo dài từ ít nhất là đáy bên ngoài của hốc này, hạt đỡ này cũng kéo dài qua trục dọc của bình chứa (310).

5. Thiết bị theo điểm 4, trong đó đầu xa hở của ống nhúng (350) kéo dài vào trong rãnh (365) hoặc được bố trí ở phía trên của rãnh này.

6. Thiết bị theo điểm 1, trong đó được phẩm (360) chứa không quá 1% tổng lượng tạp chất khi bảo quản trong tối đa 12 tháng.

7. Thiết bị theo điểm 1, trong đó thiết bị này phân phối 100 μ L được phẩm mỗi lần kích hoạt, trong đó một lần kích hoạt phân phối 665mcg olopatadin và 25mcg hoặc 50mcg mometason.

8. Thiết bị theo điểm 1, trong đó đầu phân phối (515) được bố trí bên ngoài bởi ít nhất là thành đầu (519) và thành bên (527), thành đầu này bao gồm lỗ phân phối (517); thiết bị phân phối này còn bao gồm nắp (510) gắn với đầu phân phối theo kiểu tháo ra được để che ít nhất là lỗ phân phối, nắp này bao gồm đai bịt kín (530), kéo dài từ mặt trong của nắp, mà nối với chu vi của thành bên của đầu phân phối theo cách bịt kín.

9. Thiết bị theo điểm 8, trong đó đường kính bên trong của đầu xa (536) của đai bịt kín (530) nhỏ hơn đường kính bên ngoài của thành bên (527) của đầu phân phối (515), tại điểm nối đai bịt kín với thành bên, để tạo ra cách bịt kín khi nắp (510) ở vị trí đóng, nhờ đó đầu xa của đai bịt kín được biến dạng theo hướng kính.

10. Thiết bị theo điểm 1, trong đó được phẩm này khi được phân phối từ thiết bị phân phối đến đối tượng bị bệnh bị bệnh viêm mũi dị ứng giúp làm giảm các triệu chứng của bệnh viêm mũi dị ứng.

11. Thiết bị theo điểm 1, trong đó được phẩm này chứa mometason furoat với lượng bằng 0,025% khối lượng/khối lượng, olopatadin hydroclorua với lượng bằng 0,665% khối lượng/khối lượng, carboxymetyl xenluloza natri với lượng bằng 0,5% khối lượng/khối lượng, hỗn hợp của xenluloza vi tinh thể và carboxymetyl xenluloza natri với lượng bằng 1,2% khối lượng/khối lượng, benzalkoni clorua với lượng bằng 0,02% khối lượng/khối lượng, natri clorua với lượng bằng 0,4% khối lượng/khối lượng, di-natri edetat với lượng bằng 0,01% khối lượng/khối lượng, natri phosphat heptahydrat với lượng bằng 0,94% khối lượng/khối lượng, và polysorbat 80 với lượng bằng 0,01% khối lượng/khối lượng.

12. Thiết bị theo điểm 1, trong đó đầu phân phối được bố trí bên ngoài bởi ít nhất là thành đầu và thành bên, thành đầu bao gồm lỗ phân phối; và trong đó thiết bị này còn bao gồm nắp gắn được với đầu phân phối theo kiểu tháo ra được để che ít nhất là lỗ phân phối, nắp bao gồm đai bịt kín, kéo dài từ mặt trong của nắp, mà nối với chu vi của thành bên của đầu phân phối theo cách bịt kín.

13. Thiết bị theo điểm 12, trong đó đai bịt kín kéo dài từ thành bên trong phía trên của nắp.

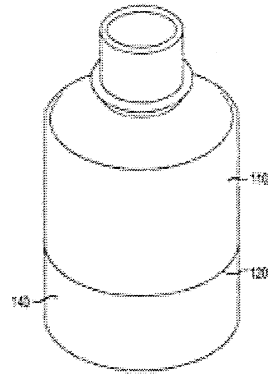
14. Thiết bị theo điểm 13, trong đó đường kính bên trong của đầu xa của đai bịt kín nhỏ hơn đường kính bên ngoài của thành bên của đầu phân phối, ở điểm nối đai bịt kín với thành bên, để tạo ra cách bịt kín khi nắp ở vị trí đóng, nhờ đó đầu xa của đai bịt kín được biến dạng theo hướng kính.

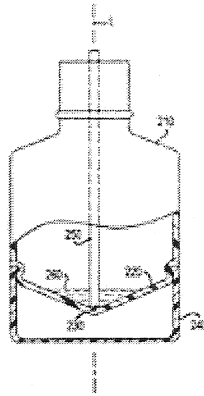
15. Thiết bị theo điểm 13, trong đó đai bịt kín có chiều dày thành giảm khi đai bịt kín hướng ra từ thành bên trong phía trên của nắp.

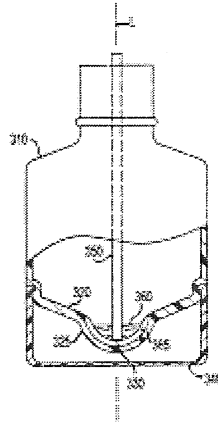
16. Thiết bị theo điểm 12, trong đó nắp này bao gồm, ở bên ngoài của nó, một hoặc nhiều vấu nhô ra mà lắp khác tỳ lên thành bên của đầu phân phối để giữ cho nắp này chắc chắn trên đầu phân phối khi ở vị trí đóng.

17. Thiết bị theo điểm 12, trong đó dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 3,3 đến 4,1, và nồng độ mol nằm trong khoảng từ 200mOsm/kg đến 400mOsm/kg.

18. Thiết bị theo điểm 12, trong đó thiết bị này phân phối 100 μ L dược phẩm mỗi lần kích hoạt, trong đó một lần kích hoạt phân phối 665mcg olopatadin hydroclorua và 25mcg hoặc 50mcg mometason furoat.

**Fig. 1**

**Fig.2**

**Fig.3**

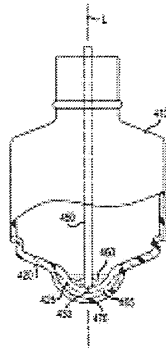
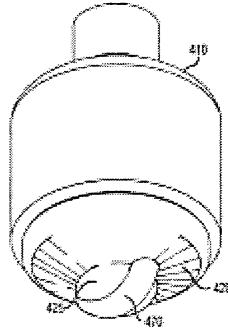


Fig.4A

**Fig.4B**

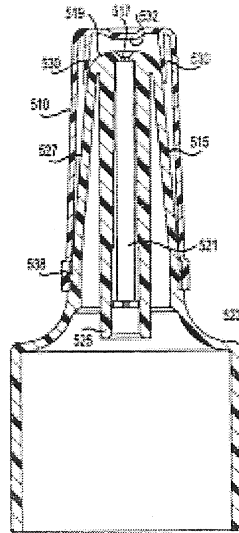
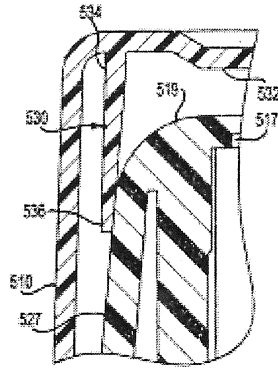


Fig.5A

**Fig.5B**

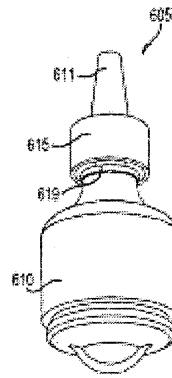


Fig.6