



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2453872 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.10.21
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.08.21
(86)	Europeisk søknadsnr	10735130.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.07.15
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.05.23
(30)	Prioritet	2009.07.17, US, 226469 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Alcon Research, Ltd., 6201 South Freeway, Mail Code TB4-8, Fort Worth, TX 76134-2099, USA
(72)	Oppfinner	WALL, Michael, G., 4406 Overton Crest Street, Fort WorthTexas 76109, USA
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Olopatadin neseppraykur for barn
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2007 142 458

Beskrivelse

Bakgrunn for oppfinnelsen

5 Oppfinnelsens område

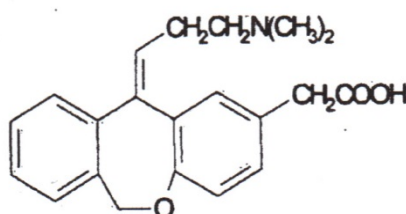
Den foreliggende oppfinnelse vedrører topiske formuleringer som anvendes for å behandle allergiske og inflammatoriske sykdommer. Mer spesielt vedrører den foreliggende oppfinnelse formuleringer av olopatadin og deres anvendelse for å behandle og/eller forebygge allergiske eller inflammatoriske lidelser i nesen til barn.

10

Beskrivelse av den kjente teknikk

Som det læres i US patenter nr. 4 871 865 og 4 923 892, begge overført til Burroughs Wellcome Co. ("the Burroughs Wellcome Patents"), har visse karboksylsyrederivater av doksepin, som inkluderer olopatadin (kjemisk navn: Z-11-(3-dimetylamino-propyliden)-6,11-dihydrobenz[b,e]oksepin-2-eddiksyre), antihistamin og antiastmatisk aktivitet. Disse to patenter klassifiserer karboksylsyrederivatene av doksepin som mastcellestabilisatorer med antihistamin virkning fordi de menes å inhibere frigivelse av autakoider (dvs. histamin, serotonin og liknende) fra mastceller og direkte inhibere histaminets effekter på målvev. Burroughs Wellcome patentene lærer forskjellige farmasøytiske formuleringer som inneholder karboksylsyrederivatene av doksepin som inkluderer nesespray og oftalmiske formuleringer. Se f.eks. spalte 7, linjer 7-26, og eksempel 8 (H) og 8 (I) i '865-patentet.

US patent nr. 5 116 863, overdratt til Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., ("Kyowa-patentet") lærer at eddiksyrederivater av doksepin og særlig olopatadin, har anti-allergisk og anti-inflammatorisk aktivitet. Olopatadin er cis-formen av forbindelsen med formelen:



30

Medikamentformer som læres ved Kyowa-patentet for eddiksyrederivatene av doksepin inkluderer en rekke aksepterbare bærere, men kun orale administreringsformer og injeksjons-administreringsformer er imidlertid nevnt.

US patent nr. 5 641 805, overdratt til Alcon Laboratories, Inc., og Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., lærer topiske oftalmiske formuleringer som inneholder olopatadin for å behandle allergiske øyesykdommer. I henhold til '805-patentet kan de topiske formuleringene være oppløsninger, suspensjoner eller geler. Formuleringene inneholder olopatadin, et isotonisk middel og "om nødvendig et konserveringsmiddel, et buffermiddel, en stabilisator, en viskøs vehikkel og liknende". Se spalte 6, linjer 30-43. "[P]olyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, polyakrylsyre eller liknende" er nevnt som den viskøse vehikkel. Se spalte 6, linjer 55-57.

10

PATANOL® (olopatadinhydroklorid oftalmisk oppløsning) 0,1 % er et kommersielt tilgjengelig olopatadinprodukt for oftalmisk anvendelse. I henhold til informasjonen på etiketten, inneholder den olopatadinhydroklorid som er ekvivalent med 0,1 % olopatadin, 0,01 % benzalkoniumklorid og uspesifiserte mengder natriumklorid, 15 dibasisk natriumfosfat, saltsyre og/eller natriumhydroksid (for å innstille pH) og renset vann.

20

PATANASE® (olopatadinhydroklorid nesespray) 0,6 % olopatadin er et kommersielt tilgjengelig olopatadinprodukt for bruk i nesen. I henhold til etikettinformasjonen, inneholder den olopatadinhydroklorid ekvivalent med 0,1 % olopatadin, 0,01 % benzalkoniumklorid og uspesifiserte mengder med natriumklorid, edetat-dinatrium, 25 dibasisk natriumfosfat, saltsyre og/eller natriumhydroksid (for å innstille pH) og renset vann. US patent med publikasjonsnummer 20070142458 omhandler olopatadin nesesprayformulering.

25

Det er uventet blitt funnet at olopatadin i nesespray kan tilveiebringe forbedret lindring av allergiske symptomer for barn når nesespraya administreres i mindre doser i forhold til større doser, som tradisjonelt administreres til voksne.

30

Oppsummering av oppfinnelsen

35

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for å administrere olopatadin nesespray som er særlig ønskelig for barn. Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også et farmasøytisk produkt som er ønskelig for administrering av nesespraya til barn. Formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelse er vandige oppløsninger som omfatter omtrent 0,6 % olopatadin, og som er effektive som produkter for å behandle allergiske eller inflammatoriske lidelser i nesen.

- I henhold til fremgangsmåten administreres en første mengde olopatadin til et barns nesebor i løpet av en første tidsperiode. En andre mengde av olopatadin administreres deretter til et barns nesebor i løpet av en andre tidsperiode. Den første mengden og den andre mengden er hver minst omtrent 0,9 mg, men er ikke mer enn omtrent 1,5 mg. Den første tidsperioden og den andre tidsperioden for administrering er dessuten separert ved en mellomliggende tidsperiode som er minst 4 timer, men som er mindre enn 24 timer. Den første tidsperioden og den andre tidsperioden er typisk begge mindre enn 20 minutter. Betegnelsen "barn" kan bety ethvert individ under alderen 12 år, men betyr foretrukket et individ som er minst 2 år gammelt, mer foretrukket minst 6 år gammelt, men ikke mer enn 11 år gammelt eller mindre enn 12 år gammelt. Den første mengden og den andre mengden administreres typisk fra en nesesprayflaske til neseborene. I tillegg blir hver av den første mengden og den andre mengden typisk avlevert til barnets nesebor ved å anvende en enkelt spray fra nesesprayflasken i hvert nesebor. Den første mengden og den andre mengden av olopatadin kan være administrert på en daglig basis (dvs. den første mengden og den andre mengden kan hver administreres i etterfølgende 24 timers perioder) i flere dager (f.eks. minst 15, 30, 45 eller flere dager). Mengdene kan f.eks. avleveres daglig gjennom en allergisesong.
- Det farmasøytiske olopatadinproduktet omfatter typisk en nesesprayanordning som inneholder en olopatadin-nesespraysammensetning og instruksjoner for administrering av nesesprayen til et barn som er utstyrt med denne. Administrering av nesesprayen i henhold til instruksjonene resulterer i administrering av olopatadin i overensstemmelse med den etterfølgende kur:
- i) Administrering av en første mengde olopatadin til et barns nesebor under en første tidsperiode, hvor den første tidsperioden er mindre enn 2 minutter, og hvor barnet er minst 4 år gammelt men ikke mer enn 11 år gammelt eller er mindre enn 12 år gammelt, og hvor den første mengden er mindre enn omtrent 0,9 mg men ikke mer enn 1,5 mg; og
 - ii) administrering av en andre mengde av olopatadin til et barns nesebor under en andre tidsperiode, hvor den andre tidsperioden er mindre enn 2 minutter, og hvor den første tidsperioden og den andre tidsperioden er separert ved en mellomliggende tidsperiode som er minst 4 timer men mindre enn 24 timer, og hvor den andre tidsperioden er mindre enn 2 minutter, og hvor den andre mengden er minst omtrent 0,9 mg men ikke mer enn omtrent 1,5 mg.

Igjen kan denne første mengden og andre mengden av olopatadin administreres på en daglig basis i flere dager.

I en foretrukket utførelsesform inkluderer eller består nesespraysammensetningen typisk av i alt vesentlig det etterfølgende:

- a) 0,54-0,62 % (vekt/volum) olopatadin fri base eller en ekvivalent mengde av et farmasøytisk aksepterbart salt av olopatadin,
- b) et fosfatsalt i en mengde som er ekvivalent med 0,2-0,8 % (vekt/volum) dibasisk natriumfosfat, hvor fosfatsaltet er valgt fra gruppen som består av monobasisk natriumfosfat, dibasisk natriumfosfat, tribasisk natriumfosfat, monobasisk kaliumfosfat, dibasisk kaliumfosfat og tribasisk kaliumfosfat,
- c) 0,3-0,6 % (vekt/volum) NaCl,
- d) et pH-justerende middel i en mengde som er tilstrekkelig til å gi sammensetningen en pH fra 3,6-3,8,
- e) 0,005-0,015 % (vekt/volum) benzalkoniumklorid,
- f) 0,005-0,015 % (vekt/volum) edetat-dinatrium, og
- g) vann.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse er bygget på den uventede oppdagelsen at for barn kan lavere doser av olopatadin nesespray virke bedre for å lindre allergiske symptomer, særlig neseallergisymptomer, enn høyere doser av olopatadin. Dette er særlig tilfellet for barn i en alder fra 4 til 11 år. En kur for nasal administrering av olopatadin nesespray til barn er følgelig blitt utviklet.

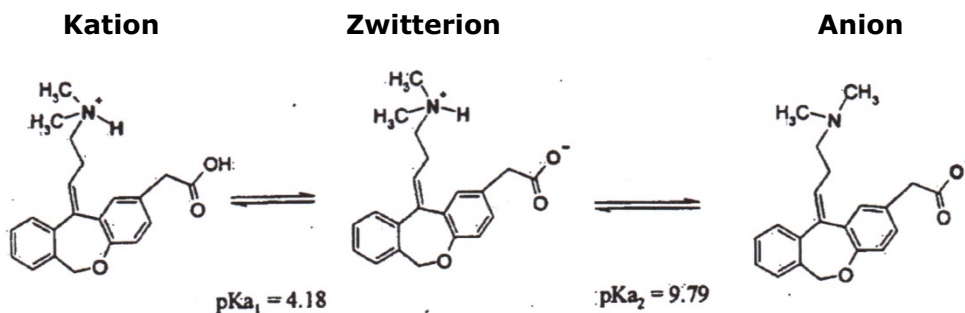
Dersom annet ikke er indikert, er alle komponentmengder presentert på en % (vekt/volum) basis, og alle referanser til mengder av olopatadin er til olopatadin fri base.

Olopatadin er en kjent forbindelse som kan oppnås ved metodene som er omtalt i US patent nr. 5 116 863. Oppløsningsformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelse inneholder 0,54-0,72 % olopatadin. Oppløsningsformuleringene inneholder foretrukket 0,6 % olopatadin.

Olopatadin har både en karbosyklisk funksjonell gruppe ($pK_{a1} = 4,18$) og en tertiær aminogruppe ($pK_{a2} = 9,79$). Den eksisterer i forskjellige ioneformer avhengig av oppløsningens pH. Olopatadin eksisterer hovedsakelig som et zwitterion i pH-området

mellom de to pK_a -verdiene med en negativt ladet karboksylgruppe og en positivt ladet tertiær aminogruppe. Det isoelektriske punkt til olopatadin zwitterionet er ved pH 6,99. Ved en pH lavere enn pK_{a1} , er kationisk olopatadin (med ionisert tertiær aminogruppe) dominerende. Ved en pH høyere enn pK_{a2} , er anionisk olopatadin (med ionisert karboksylgruppe) dominerende.

Syre-base: likevekt av olopatadin



I mange zwitterioniske molekyler slik som forskjellige aminosyrer, er intramolekylære ioniske interaksjoner ikke signifikante, eller de eksisterer ikke. Men strukturen til olopatadin er slik at intramolekylære interaksjoner eksisterer, og er signifikante, eventuelt på grunn av avstand og bindingsvinkel mellom de motsatt ladede funksjonelle grupper. Denne interaksjon reduserer effektivt den ioniske karakteren og dipol karakteren til molekylet. Nettoeffekten av de intramolekylære interaksjoner mellom de motsatt ladede funksjonelle gruppene er reduksjon av vandig oppløselighet av olopatadin. Olopatadin har pH-oppløselighetsprofilen som vist i fig. 1A (teoretisk) og 1B (oppnådd ved å anvende fosfatbuffer).

Generelt vil olopatadin tilsettes i form av et farmasøytisk aksepterbart salt. Eksempler på de farmasøytisk aksepterbare salter av olopatadin inkluderer salter av uorganiske syrer slik som hydroklorid, hydrobromid, sulfat og fosfat, salter av organiske syrer slik som acetat, maleat, fumarat, tartrat og sitrat, alkalimetallsalter slik som natriumsalt og kaliumsalt, jordalkalimetallsalter slik som magnesiumsalt og kalsiumsalt, metallsalter slik som aluminiumsalt og sinksalt, og organiske aminaddisjonssalter slik som trietylaminaddisjonssalt (også kjent som trometamin), morfolin-addisjonssalt og piperidin-addisjonssalt. Den mest foretrukne formen av olopatadin for anvendelse i oppløsningssammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelse er hydrokloridsaltet av (Z)-11-(3-dimetylaminopropyliden)-6,11-dihydro-dibenz-[b,e]oksepin-2-eddisyre. Når olopatadin tilsettes til sammensetningene ifølge oppfinnelsen i denne saltform, er 0,665 % olopatadinhydroklorid ekvivalent med 0,6 % olopatadin fri base.

Sammensetninger ifølge oppfinnelsen omfatter foretrukket omtrent 0,665 % olopatadinhydroklorid.

I tillegg til olopatadin omfatter de vandige oppløsningssammensetningene ifølge oppfinnelsen et fosfatsalt. Fosfatsaltet hjelper ikke bare til med å opprettholde pH i sammensetningen innenfor pH-målområdet fra 3,5-3,95 ved å bidra til bufferkapasiteten av sammensetningene, men hjelper også til med og solubilisere olopatadin. Passende fosfatsalter for anvendelse i sammensetningene ifølge oppfinnelsen inkluderer monobasisk natriumfosfat, dibasisk natriumfosfat, tribasisk natriumfosfat, monobasisk kaliumfosfat, dibasisk kaliumfosfat og tribasisk kaliumfosfat. Det mest foretrukne fosfatsalt er dibasisk natriumfosfat. Sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelse omfatter en mengde av fosfatsalt som er ekvivalent med (på en osmolalitäts-bidragsbasis) 0,2-0,8 %, foretrukket 0,3-0,7 %, og mest foretrukket 0,4-0,6 % dibasisk natriumfosfat. I en foretrukket utførelsesform er fosfatsaltet dibasisk natriumfosfat i en konsentrasjon på 0,4-0,6 % (vekt/volum). I en mest foretrukket utførelsesform inneholder sammensetningene 0,5 % (vekt/volum) dibasisk natriumfosfat.

Fosfatbuffer anvendes vanligvis i vandige farmasøytiske sammensetninger formulert nær nøytral pH. Fosfatbuffer ($pK_{a1} = 2,12$, $pK_{a2} = 7,1$, $pK_{a3} = 12,67$) vil normalt ikke velges for en vandig sammensetning med en pH-måloverdi fra 3,5-3,95, fordi den har lav bufferkapasitet i dette området. Andre buffermidler er vanlig anvendt i vandige farmasøytiske sammensetninger som inkluderer acetat-, sitrat- og boratbuffer, men er ikke egnet for anvendelse i de topiske nesesammensetningene ifølge oppfinnelsen. Boratbuffer er ikke egnet fordi de ikke har signifikant bufferkapasitet ved pH-området 3,5-3,95. Skjønt acetat- og sitratbuffer har bufferkapasitet i dette området, er de ikke foretrukne fordi de har potensialet til å føre til irritasjon i neseslimhinnen, og har uønsket smak og/eller lukt.

I tillegg til olopatadin og fosfatsalt, omfatter sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelse natriumklorid som et tonisitetstjusterende middel. Sammensetningen inneholder natriumklorid i en mengde som er tilstrekkelig til å gi den endelige sammensetning en nasalt akseptert osmolalitet, foretrukket 240-350 mOsm/kg. Mest foretrukket er mengden av natriumklorid i sammensetningene ifølge oppfinnelsen en mengde som er tilstrekkelig til å gi sammensetningene en osmolalitet på 260-330 mOsm/kg. I en foretrukket utførelsesform inneholder sammensetningene 0,3-0,6 % natriumklorid. I en mer foretrukket utførelsesform inneholder

sammensetningene 0,35-0,55 % natriumklorid, og i en mest foretrukket utførelsesform inneholder sammensetningene 0,35-0,45 % natriumklorid.

5 Sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også inneholde et farmasøytisk aksepterbart middel for å justere pH. Slike midler for å justere pH er kjent og inkluderer, men er ikke begrenset til, saltsyre (HCl) og natriumhydroksid (NaOH). Sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelse inneholder foretrukket en mengde av pH justerende middel som er tilstrekkelig til å oppnå en pH i en sammensetning på 3,5-3,95, og mer foretrukket en pH på 3,6-3,8.

10

I én utførelsesform består de vandige sammensetninger ifølge oppfinnelsen i alt vesentlig av olopatadin, fosfatbuffer, natriumklorid, et pH justerende middel og vann, og har en pH fra 3,5-3,95. Disse sammensetninger kan produseres som sterile sammensetninger og emballeres i flerdose, trykksatte aerosolbeholdere for å unngå
15 mikrobiell kontaminering. I en annen utførelsesform inneholder de vandige sammensetninger ifølge oppfinnelsen et konserveringsmiddel og et chelaterende middel, slik at sammensetningene oppfyller US Pharmacopeia/National Formulary XXX kriterier for antimikrobiell effektivitet, mer foretrukket The Pharm. Eur. 5. utgave kriteriene for antimikrobiell konservering ("Pharm. Eur. B preservative effectiveness
20 standard"). Passende konserveringsmidler inkluderer p-hydroksybenzosyreester, benzalkoniumklorid, benzododeciniumbromid og liknende. Passende chelaterende midler inkluderer natrium-edetat og liknende. Den mest foretrukne konserverende bestanddel for anvendelse i sammensetningene ifølge oppfinnelsen er benzalkoniumklorid ("BAC"). Mengden av benzalkoniumklorid er foretrukket 0,005-
25 0,015 %, mer foretrukket 0,01 %. Det mest foretrukne chelaterende middel er edetat-dinatrium ("EDTA"). Mengden av edetat-dinatrium i sammensetningene ifølge oppfinnelsen er foretrukket 0,005-0,015 %, og mer foretrukket 0,01 %.

De vandige oppløsningssammensetningene ifølge oppfinnelsen inneholder ikke en
30 polymer bestanddel som er beregnet for å øke solubiliteten av olopatadin eller den fysiske stabiliteten til oppløsningen. Sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelse inneholder f.eks. ikke polyvinylpyrrolidon, polystyrenesulfonsyre, polyvinylalkohol, polyvinylakrylsyre, hydroksypropylmetylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose eller xantangummi.

35

Sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelse er foretrukket emballert i ugjennomsiktige plastbeholdere. En foretrukket beholder er en høydensitet-

polyetylenbeholder utstyrt med en nesespraypumpe. Emballeringen er foretrukket designet for å tilveiebringe sprayegenskaper beskrevet i den samtidige US patentsøknad fra samme søker, med publikasjonsnummer 2006/0110328.

- 5 Den foreliggende oppfinnelse angår også en fremgangsmåte for å behandle allergisk rhinitt som omfatter topisk administrering til nesehulen av en sammensetning som inneholder omtrent 0,6 % olopatadin, fosfatbuffer, natriumklorid, et pH-regulerende middel og vann. Sammensetningene inneholder eventuelt én eller flere konserverende bestanddeler. Sammensetningene administreres foretrukket slik at 600 mcg
- 10 olopatadin (f.eks. 600 mcg pr. 100 mikroliter spray x én spray) avleveres til hvert nesebor to ganger pr. dag.

Eksempel 1 nedenfor tilveiebringer en foretrukket olopatadin nesespraysammensetning.

15

Eksempel 1: Topisk administrerbar nasal oppløsning

Tabell 1

Bestanddel	Mengde (% vekt/volum)
Olopatadinhydroklorid	0,665 ^a
Benzalkoniumklorid	0,01
Edetat-dinatrium, dihydrat	0,01
Natriumklorid	0,41
Dibasisk natriumfosfat, vannfri	0,5
Saltsyre og/eller natriumhydroksid	Reguler til pH 3,7 ± 0,1
Renset vann	qs til 100

- 20 ^a0,665 % vekt/volum olopatadinhydroklorid (665 mcg/100 mikroliter spray) er ekvivalent med 0,6 % vekt/volum olopatadin som base (600 mcg/100 mikroliter spray).

En typisk komponderingsprosedyre for nesesammensetningen vist i tabell 1 er beskrevet nedenfor.

25

1. Tarer er en passende komponderingsbeholder med en magnetisk rørestav. Tilsett renset vann i omtrent 80 % av batchvekten.
2. Under omrøring, tilsett dibasisk natriumfosfat (vannfri), natriumklorid, edetat-dinatrium, benzalkoniumklorid og olopatadin HCl.

3. Tilsett ekvivalent til omtrent 0,55 g, 6N saltsyre pr. 100 ml batch.
4. Tillat passende tid mellom hver tilsetning for oppløsning av en bestanddel.
5. Tilsett rensset vann til omtrent 90 % av endelig batchvekt.
6. Mål pH og reguler, om nødvendig, til 3,7 med 6N (og/eller 1N) saltsyre og 1N
natriumklorid.
7. Innstill til endelig batchvekt med rensset vann (QS).
8. Mål endelig pH.
9. Filtrer gjennom 0,2 µm filtreringsmembran.

10 Det er uventet blitt funnet at administrering av relativt lavere mengder olopatadin til barn resulterer i en mer ønskelig lindring av allergisymptomer enn høyere doser av olopatadin. Som sådan tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en særlig doseringskur som kan anvendes for å oppnå ønsket allergilindring. Som anvendt her, inkluderer betegnelsen "barn" eller "barn (flere)" foretrukket kun individer som er
15 mindre enn 12 år gamle, og enda mer foretrukket inkluderer det individer som er minst 2 og mer foretrukket minst 6 år gamle, men ikke mer enn 11 år gamle.

I henhold til kuren administreres en første mengde olopatadin til neseboret til et barn under en første tidsperiode. Deretter, under en andre tidsperiode, avleveres en andre
20 mengde olopatadin til barnets nesebor. Den første mengden og den andre mengden av olopatadin er typisk tilsvarende, eller i alt vesentlig ekvivalent med hverandre. Første og andre mengder er typisk minst omtrent 0,9 milligram (mg) og mer typisk minst omtrent 1,1 mg. Første og andre mengder er typisk høyst omtrent 1,5 mg, og enda mer typisk høyst 1,3 mg. Tidsperioden for avlevering av første og andre
25 mengder av olopatadin (dvs. første og andre tidsperioder under hvilke mengdene faktisk administreres til neseborene) er typisk mindre enn 2 minutter, og mer typisk mindre enn 1 minutt. Det forventes at forskjellige teknikker kan benyttes for å avlevere første og andre mengder av olopatadin. Det er imidlertid foretrukket at disse mengder administreres ved å anvende en nesesprayanordning for å avlevere en enkel
30 sprut av en nesesprayoppløsning til hvert nesebor hos barnet innen det fastsatte tidsforløpet. Foretrukne nesesprayoppløsninger og nesesprayanordninger er blitt beskrevet her.

Administrering i overenstemmelse med den foreliggende oppfinnelse krever også at et
35 spesielt tidsforløp kan passere mellom administrering av den første mengden og den andre mengden av olopatadin (dvs. mellom den første tidsperioden og den andre tidsperioden). Denne mellomliggende tidsperioden er typisk minst 4 timer, og mer

- typisk minst 8 timer. Denne mellomliggende tidsperioden er også typisk mindre enn 24 timer, og mer typisk mindre enn 16 timer. Denne mellomliggende tidsperioden kan typisk lett oppnås ved å administrere den første mengden om morgenen, og den andre mengden om kvelden. Den første mengden og den andre mengden av
- 5 olopatadin kan hver administreres på en daglig basis (dvs. den første mengden og den andre mengden kan hver administreres én gang i påfølgende 24 timers perioder) i flere dager (f.eks. i minst 15, 30, 45 eller flere dager). Mengdene kan f.eks. avleveres daglig gjennom en allergisesong.
- 10 Den foreliggende oppfinnelse inkluderer også et farmasøytisk produkt for avlevering av olopatadinet i overensstemmelse med den foretrukne doseringskur. Et slikt produkt vil typisk inkludere en nesesprayanordning som beskrevet her, som inneholder en olopatadin nesesprayoppløsning som beskrevet her. Produktet vil også inkludere instruksjoner for administrering av nesesprayoppløsningen assosiert med
- 15 nesesprayanordningen. Slike instruksjoner kan være vedlagt (f.eks. klebet) direkte til nesesprayanordningen, eller kan tilveiebringes med nesesprayanordningen som en del av en emballering (f.eks. tilveiebrakt inne i en pose eller eske, eller vedlagt en pose eller en eske hvor nesesprayanordningen tilveiebringes). Administrering av olopatadin nesesprayoppløsningen i overensstemmelse med disse instruksjoner vil resultere i at
- 20 den ønskede første mengde og andre mengde av olopatadin avleveres til neseborene hos et barn i overensstemmelse med den foreliggende oppfinnelse. Instruksjoner for å administrere en enkelt spray av olopatadin neseoppløsning med formuleringen ifølge eksempel 1 til hvert nesebor hos et barn én gang om morgenen og én gang om kvelden, vil f.eks. resultere i at administrering av den korrekte første og andre
- 25 mengde av olopatadin avleveres ved riktige tidspunkter i forhold til hverandre.

Studieresultater

- Som foreslått tidligere, tilveiebringer administrering av de relativt lave mengder av olopatadin ifølge kuren beskrevet her uventet bedre effektivitet med hensyn til å
- 30 nedsette allergisymptomer i forhold til administrering av olopatadin som administreres i relativt høye mengder. I en klinisk studie, ble barn oppdelt i en første gruppe og en andre gruppe. Den første gruppen mottok en enkel sprut pr. nesebor hver dag om morgenen og om kvelden av enten olopatadin nesesprayoppløsning ifølge eksempel 1 eller placebo. Den andre gruppen mottok to spruter pr. nesebor om morgenen og om
- 35 kvelden av enten olopatadin nesesprayoppløsning ifølge eksempel 1, eller placebo i en periode på minst 14 dager og opp til 24 dager.

- Hvert av barna i både den første gruppen og den andre gruppen ble deretter stilt en rekke spørsmål som er forbundet med deres allergisymptomer. Spesielt ble hvert barn i hver gruppe blant andre spørsmål spurt om de opplevde reflektiv eller øyeblikkelig lindring fra allergisymptomer som inkluderer tett nese, rennende nese, kløende nese og nysing. Spørsmålene relatert til reflektiv lindring spurte om pasienten erfarte lindring for et spesielt symptom siden siste symptombedømmelse. Spørsmålene relatert til øyeblikkelig lindring spurte om pasienten følte lindring fra sine symptomer på spørretidspunktet.
- Svarene til gruppene av barn ble analysert statistisk for å bestemme om administrering av olopatadin nesesprayoppløsningen utviste statistisk signifikant overlegenhet med hensyn til å forbedre allergisymptomene i forhold til placebo. Resultatene er tilveiebrakt nedenfor i tabell 2:

15 Tabell 2

Effektivitetsparameter	Overlegenhet av olopatadin nesespray, 2,4 mg/dag, (én sprut pr. nesebor om morgenen og kvelden) sammenlignet med placebo nesespray	Overlegenhet av olopatadin nesespray, 4,8 mg/dag, (to spruter pr. nesebor om morgenen og kvelden) sammenlignet med placebo nesespray
Reflektiv kløende nese	Ja	Ja
Øyeblikkelig kløende nese	Ja	Nei
Reflektiv nysing	Ja	Nei
Øyeblikkelig nysing	Ja	Nei
Reflektiv rennende nese	Ja	Nei
Øyeblikkelig rennende nese	Ja	Nei
Reflektiv tett nese	Nei	Nei
Øyeblikkelig tett nese	Ja	Nei
Overlegenhet på forskjellige effektivitetsparametere	7	1

I tabell 2 foreslår et "ja" at et statistisk signifikant antall barn følte at administrering av olopatadin nesespray i dosen som indikert i kolonnen hvor "ja" hører til,

tilveiebrakte lindring av symptomene angitt i raden hvor "ja" hører til. Et "nei" foreslår imidlertid at dette ikke er tilfelle. Som det fremgår, var en statistisk signifikant forskjell mer hyppig for den lavere dosen av olopatadin nesespray.

- 5 Statistisk signifikans ble bestemt ved å anvende en p-verdi på 0,05 (dvs. en 5 % sjanse for å oppnå resultatet observert ved å anta at null-hypotesen er sann) som delelinjen mellom statistisk signifikante og statistisk ikke-signifikante resultater. Et resultat som således viser en p-verdi som er mindre enn 0,5 betraktes som statistisk signifikant, mens resultater som viser en p-verdi som er større enn 0,05 betraktes
- 10 som statistisk ikke-signifikante. For ytterligere å illustrere den statistiske signifikansen for evnen hos den lavere dosen av olopatadin nesespray til å redusere allergiske symptomer i nesen, er tabell 3 tilveiebrakt nedenfor:

Tabell 3

	Tett nese		Rennende nese		Kl�ende nese		Nysing	
	Refl	Inst	Refl	Inst	Refl	Inst	Refl	Inst
Olo 0,6 % 1 sprut	-17,57	-16,57	-23,18	-17,89	-26,76	-21,69	-30,25	-27,38
Veh 1 sprut	-14,93	-10,64	-16,37	-7,63	-15,84	-9,89	-17,73	-10,56
p-verdi	0,2505	0,0144	0,0039	0,0159	0,0012	0,0019	0,0003	0,0001
Olo 0,6 % 2 spruter	-22,14	-16,76	-24,9	-20,98	-27,73	-22,05	-26,36	-24,33
Veh 2 spruter	-18,87	-17,11	-19,74	-15,59	-19,2	-15,41	-21,34	-15,04
p-verdi	0,1762	0,8086	0,0824	0,1597	0,0048	0,0527	0,2828	0,1404

15 Inst =  yeblikkelig

Refl = reflektiv

Som det fremgår utviste den lavere dosen av olopatadin nesespray statistisk en relativt høy grad av overlegenhet i forhold til placebo sammenlignet med den høyere

20 dosen av olopatadin nesespray.

PATENTKRAV

1. Olopatadin nesespray for anvendelse i en fremgangsmåte for å administrere sprayen som omfatter:
 - 5 administrering av en første mengde av olopatadin til nesebor hos et barn i løpet av en første tidsperiode; og
 - administrering av en andre mengde av olopatadin til neseborene hos barn i løpet av en andre tidsperiode;
 - hvor:
 - 10 i) den første mengden og den andre mengden er hver minst omtrent 0,9 mg men høyst omtrent 1,5 mg;
 - ii) den første tidsperioden og den andre tidsperioden er mindre enn 2 minutter;
 - iii) den første tidsperioden og den andre tidsperioden er separert ved en mellomliggende tidsperiode som er minst 4 timer men mindre enn 24 timer; og
 - 15 iv) barnet er minst 2 år gammelt men mindre enn 12 år gammelt.
2. Olopatadin nesespray ifølge krav 1, hvor den første mengden og den andre mengden administreres fra en nesesprayflaske til neseborene.
- 20 3. Olopatadin nesespray ifølge krav 2, hvor hver av den første mengden og den andre mengden avleveres til neseborene hos barnet ved å anvende en enkelt sprut fra nesesprayflasken i hvert nesebor.
4. Olopatadin nesespray ifølge krav 1, 2 eller 3, hvor den første mengden og den andre mengden begge er minst omtrent 1,1 mg.
- 25 5. Olopatadin nesespray ifølge krav 1, 2, 3 eller 4, hvor den første mengden og den andre mengden begge er høyst omtrent 1,3 mg.
- 30 6. Olopatadin nesespray ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvor den mellomliggende tidsperioden er minst omtrent 8 timer.
7. Olopatadin nesespray ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, hvor den mellomliggende tidsperioden er høyst omtrent 16 timer.

8. Olopatadin nesespray ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, hvor den første mengden og den andre mengden av olopatadin administreres som del av en sammensetning, og hvor sammensetningen består i alt vesentlig av:

- a) 0,54-0,62 % (vekt/volum) olopatadin fri base, eller en ekvivalent mengde av et farmasøytisk aksepterbart salt av olopatadin;
- b) et fosfatsalt i en mengde ekvivalent med 0,2-0,8 % (vekt/volum) dibasisk natriumfosfat, hvor fosfatsaltet er valgt fra gruppen som består av monobasisk natriumfosfat, dibasisk natriumfosfat, tribasisk natriumfosfat, monobasisk kaliumfosfat, dibasisk kaliumfosfat, og tribasisk kaliumfosfat;
- c) 0,3-0,6 % (vekt/volum) NaCl;
- d) et pH-regulerende middel i en mengde tilstrekkelig til å gi sammensetningen en pH fra 3,6-3,8;
- e) 0,005-0,015 % (vekt/volum) benzalkoniumklorid;
- f) 0,005-0,015 % (vekt/volum) edetat-dinatrium; og
- g) vann.

9. Olopatadin nesespray ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, hvor den første mengden og den andre mengden av olopatadin administreres som del av en sammensetning, og hvor sammensetningen består i alt vesentlig av:

- a) 0,6 % (vekt/volum) olopatadin fri base, eller en ekvivalent mengde av et farmasøytisk aksepterbart salt av olopatadin;
- b) 0,4-0,6 % (vekt/volum) dibasisk natriumfosfat;
- c) 0,35-0,45 % (vekt/volum) NaCl;
- d) et pH-regulerende middel i en mengde tilstrekkelig til å gi sammensetningen en pH fra 3,6-3,8, hvor det pH-regulerende middel er valgt fra gruppen som består av NaOH og HCl;
- e) 0,01 % (vekt/volum) benzalkoniumklorid;
- f) 0,01 % (vekt/volum) edetat-dinatrium; og
- g) vann.

10. Olopatadin farmasøytisk produkt, som omfatter:

en nesesprayanordning som inneholder en olopatadin nesespray ifølge krav 1, og instruksjoner for administrering av nesesprayen til et barn utstyrt med nesesprayinnretningen, hvor administrering av nesesprayen i henhold til instruksjonene vil resultere i administrering av olopatadin i overensstemmelse med den etterfølgende kur:

i) administrering av en første mengde av olopatadin til neseborene hos et barn under en første tidsperiode, hvor den første tidsperioden er mindre enn 2 minutter og hvor barnet er minst 2 år gammelt men mindre enn 12 år gammelt, og hvor den første mengden er minst omtrent 0,9 mg men høyst omtrent 1,5 mg; og

5 ii) administrering av en andre mengde av olopatadin til neseborene hos barnet i løpet av en andre tidsperiode, hvor den andre tidsperioden er mindre enn 2 minutter, og hvor den første tidsperioden og den andre tidsperioden er separert ved en mellomliggende tidsperiode som er minst 4 timer men mindre enn 24 timer, og hvor den andre tidsperioden er mindre enn 2 minutter, og hvor den andre mengden er
10 minst omtrent 0,9 mg men høyst omtrent 1,5 mg.

11. Produkt ifølge krav 10, hvor hver av den første mengden og den andre mengden avleveres til neseborene hos barnet ved å anvende en enkelt spray fra nesesprayflasken i hvert nesebor.

15

12. Produkt ifølge krav 10 eller 10, hvor den første mengden og den andre mengden begge er minst omtrent 1,1 mg.

13. Produkt ifølge krav 10, 11 eller 12, hvor den første mengden og den andre
20 mengden begge er høyst omtrent 1,3 mg.

14. Produkt ifølge hvilket som helst av kravene 10-13, hvor den mellomliggende tidsperioden er minst omtrent 8 timer.

25 15. Produkt ifølge hvilket som helst av kravene 10-14, hvor den mellomliggende tidsperioden er høyst omtrent 16 timer.

16. Produkt ifølge hvilket som helst av kravene 10-15, hvor den første mengden og den andre mengden av olopatadin administreres som del av en sammensetning, og
30 hvor sammensetningen består i alt vesentlig av:

a) 0,54-0,62 % (vekt/volum) olopatadin fri base, eller en ekvivalent mengde av et farmasøytisk aksepterbart salt av olopatadin;

b) et fosfatsalt i en mengde som er ekvivalent med 0,2-0,8 % (vekt/volum) dibasisk natriumfosfat, hvor fosfatsaltet er valgt fra gruppen som består av
35 monobasisk natriumfosfat, dibasisk natriumfosfat, tribasisk natriumfosfat, monobasisk kaliumfosfat, dibasisk kaliumfosfat og tribasisk kaliumfosfat;

c) 0,3-0,6 % (vekt/volum) NaCl;

- d) et pH-regulerende middel i en mengde som er tilstrekkelig til å gi sammensetningen en pH fra 3,6-3,8;
- e) 0,005-0,015 % (vekt/volum) benzalkoniumklorid;
- f) 0,005-0,015 % (vekt/volum) edetat-dinatrium; og
- 5 g) vann.
17. Produkt ifølge hvilket som helst av kravene 10-16, hvor den første mengden og den andre mengden av olopatadin administreres som en del av en sammensetning, og hvor sammensetningen består i alt vesentlig av:
- 10 a) 0,6 % (vekt/volum) olopatadin fri base, eller en ekvivalent mengde av et farmasøytisk aksepterbart salt av olopatadin;
- b) 0,4-0,6 % (vekt/volum) dibasisk natriumfosfat;
- c) 0,35-0,45 % (vekt/volum) NaCl;
- d) et pH-regulerende middel i en mengde som er tilstrekkelig til å gi
- 15 sammensetningen en pH fra 3,6-3,8, hvor det pH-regulerende middel er valgt fra gruppen som består av NaOH og HCl;
- e) 0,01 % (vekt/volum) benzalkoniumklorid;
- f) 0,01 % (vekt/volum) edetat-dinatrium; og
- g) vann.
- 20
18. Produkt ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor den første mengden og den andre mengden av olopatadin hver administreres gjentakende på en daglig basis i flere dager.
- 25 19. Produkt ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor barnet er minst 6 år gammelt.