



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2366408 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Øversettelse publisert	2012.11.19
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.07.18
(86)	Europeisk søknadsnr	10155005.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.03.01
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.09.21
(84)	Utpekte stater	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	Laboratorios SALVAT, S.A., Calle Gall 30-36, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spania
(72)	Oppfinner	Ruiz i Pol, Jaume, LABORATORIOS SALVAT, S.A.Gall, 30-36, E-08950, Esplugues de Llobregat-Barcelona, Spania Izquierdo Torres, Francisca, LABORATORIOS SALVAT, S.A.Gall, 30-36, E-08950Esplugues de Llobregat - Barcelona, Spania
(74)	Fullmektig	Protector Intellectual Property Consultants AS, Oscarsgate 20, 0352 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Vandige, klare løsninger av fluocinolon acetonid for behandling av otisk inflammasjon
(56)	Anførte publikasjoner	DE-A1- 2 515 594 EP-A1- 0 995 435 GB-A- 1 013 180 GB-A- 1 133 800 GB-A- 1 411 432 US-A1- 2009 325 938 US-A1- 2010 036 000

Vandige, klare løsninger av fluocinolon acetonid for behandling av otisk inflammasjon.

- 5 Foreliggende oppfinnelse vedrører sammensetninger av fluocinolon acetonid så vel som anti-inflammatorisk aktiv farmasøytisk bestanddel, for bruk ved behandling av otisk inflammasjon, eventuell forbundet med bakteriell infeksjon.

Bakgrunnsteknikk

- 10 Fluocinolon acetonid er et anti-inflammatorisk kortikostereoid som med hell har vært brukt for topisk behandling av otisk inflammasjon. Det er kjemt i kombinasjon med et antibakterielt middel og et antiseptikum for behandling av ytre eller midtre øreinfeksjoner. (se for eksempel US 20090111780 A1).
- 15 Fluocinolon acetonid (et 6,9-difluor-16,17-acetonid kortikostereoid) er klassifisert som et høyt til midlere potent anti-inflammatorisk middel avhengig av konsentrasjonen og tilførselsmåten som brukes. 9-F gruppen øker glukokortikoid aktiviteten og forhindrer metabolsk oksidasjon av 11-OG gruppen (se for eksempel T.L. Lemke og D.A. Williams, "Foye's Principles of medicinal Chemistry", Wolters Kluwer 2007, 6. utg. s. 902).
- 20

- Fluocinolon acetonid er tilsynelatende uløselig i vann. Det er egentlig mer uløselig enn andre kortikostereoider (for eksempel dexametason eller hydrokortison) som også brukes i lignende hensikter. Acetonid- (ketal) gruppen ved 16, 17 posisjonen til
- 25 fluocinolon gir potens som topisk anti-inflammatorisk middel siden det forbedrer lipofilisiteten (ibid, s. 895), men reduserer konsekvent løseligheten. Faktisk er otiske dråper inneholdende fluocinolon acetonid organiske løsninger (for eksempel otiske oljedråper kommersialisert av Hill Dermaceuticals) eller vandige-organiske suspensjoner (for eksempel vandige suspensjonspreparater beskrevet i EP 1312356
- 30 A1). Otisk dråper inneholdende fluocinolon acetonid og Ciproflaxacin er på markedet i form av vandig-organisk sammensetning inneholdende konserveringsmidler og mindre enn 75 % vann (for eksempel otiske dråper kommersialisert av Salvat i Spania for behandling av ekstern otitis).
- 35 Eksempler på lidelser som medfører otisk inflammasjon er eczematoid ekstern otitis, keloider, granulær myringitis, bulløs myringitt og plutselig døvhets.

- Eksempler på lidelser som kan medføre otisk inflammasjon fulgt av bakteriell infeksjon er diffus ekstern otitis (svømmere øre), lokalisert ekstern otitis (forunkulose), traumatisk tympanisk membran perforeringer, herpes zoster oticus (Ramsay Hunt syndrom), otitis media med effusjon (OME, også kalt serøs eller sekretorisk otitis media (SOM) eller limøre), otorrhea vi tympanostomirør, akutt otitis media med tympanostomirør (AOMT), akutt otitis media (AOM) eller kronisk suppurativ otitis media (CSOM)
- 10 I enkelte tilfeller vil nærværet i otiske dråper av løsningsmidler forskjellig fra vann og/eller konserveringsmidler medføre noen negative effekter, så som allergiske responser eller irritasjon (se for eksempel J. Coloe og M.J. Zirwas, "Allergens in corticostereoid vehicles", Dermatitis 2008, vol. 19(1), s. 38-42). Også enkelte bekymringer vedrører egnetheten til bruk av konserveringsmidler så som parabener for
- 15 topisk applikasjon har blitt drøftet på grunn av deres potensielle toksisitet (se for eksempel P.D. Darbre og P.W. Harvey, "Paraben ester: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks", J.Appl. Toxicol. 2008, vol 28(5), s. 561-578). Det er derfor meget ønskelig å tilveiebringe forbedrede farmasøytiske sammensetninger med
- 20 tilsetningsstoffer med høyere vanninnhold for behandling av otisk inflammasjon, spesielt i tilfeller hvor det er fulgt av bakteriell infeksjon.

- US 2010/036000 A1 beskriver behandling av flere otiske lidelser med antimikrobielle og eventuelt ytterligere terapeutiske midler i sterile preparater som skal administreres
- 25 lokalt. GB 1411 432 A beskriver preparater innbefattende urea og surfaktanter (hvor surfaktantene også virker sin viskositetsøkende midler), som et middel for for eksempel fluocinolon acetonid (FA) dermatologiske sammensetninger.

Oppsummering av oppfinnelsen

- 30 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en farmasøytisk otisk steril konserveringsmiddel-fri sammensetning i form av en klar vandig løsning av fluocinolon acetonid som innbefatter mer enn 90 % vann (alle prosentandeler er w/v), og som er egnet for administrering som dråper fra en enkelt-dose beholder (det er innlysende, selv om det ikke er foretrukket, at administrering fra en flerdose beholder også kan
- 35 være mulig).

Drypping av en otisk farmasøytisk sammensetning fra enkelt-dose beholdere har mange fordeler. For eksempel tillater det administrering av en nøyaktig dose av sammensetningen. En annen fordel er at siden en ny beholder blir åpnet hver gang, er den administrerte sammensetningen alltid steril, og man unngår derved muligheten for kontaminering av mikroorganismer eller kroppssekreter. I tillegg fordelen med bedre hygiene, er enkelt-dose beholderen mer behagelig å bruke og håndtere enn flerdose beholdere.

- 10 For å være egnet for drypping fra sterile enkelt-dose beholdere, må en otisk sammensetning imidlertid oppfylle flere krav, som syntes å være vanskelig i tilfelle med en svært uløselig aktiv farmasøytisk bestanddel, så som fluocinolon acetonid. Dersom sterilisering gjøres som vanlig ved filtrering gjennom et 0,22 µm filter, må sammensetningen være en klar løsning, det vil si i det vesentligste fri for partikler i suspensjon. I tillegg er det meget ønskelig at løsningen er fri for konserveringsmidler, så som metylparaben og propylparaben.

- Oppfinnerne har funnet at det er hensiktsmessig å bruke en total mengde på 0,5 – 4,0 % av en eller flere ikke-ioniske surfaktanter med en hydrofil-lipofil balanse (HLB) verdi på mellom 14 og 18 for å erholde en farmasøytisk otisk steril konserveringsmiddelfri sammensetning i form av en klar vandig løsning (det vil i det vesentligste fri for partikler i suspensjon) av 0,01 – 0,10 % fluocinolon acetonid: I denne sammensetningen er en total mengde på 0,5 – 4,0 % av en eller flere tonisiterende midler passende for regulering av tonisitet, og en total mengde på 0,05 – 1,00 % av et eller flere viskositetsøkende midler er passende for justering av viskositet. Sammensetningen kan eventuelt inneholde en mengde av et eller flere pH-regulerende midler for å regulere pH mellom 4,0 og 5,0. Disse eksipientene, i de nevnte mengder, gir også en farmasøytisk otisk steril konserveringsmiddelfri sammensetning i form av en klar vandig løsning i tilfellet av at fluocinolon acetonid er medfulgt av 0,1 – 0,8 % Ciprofloxacin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Denne sammensetningen er anvendelig når otisk inflammasjon er fulgt av bakteriell infeksjon.

- Den farmasøytiske sammensetningen i henhold til foreliggende oppfinnelse oppviser et antall fordeler. Det er en klar vandig løsning, i det vesentligste fri for faste partikler i suspensjon, som kan steriliseres ved filtrering uten tap av aktiv bestanddel, som gir

god dose-reproduserbarhet. Den oppviser også god stabilitet. Dette gjør det mulig å ha en steril, konserveringsmiddelfri sammensetning som kan oppbevares i engangs enkelt-dose beholdere for topisk bruk i dråpeform. Mangel av konserveringsmidler og av ikke-vandige løsningsmidler unngår også mulige negative effekter som kan påvirke disse forbindelsene.

Farmasøytisk akseptable eksempler på ikke-ioniske surfaktanter med en HLB verdi mellom 14 og 18m innbefatter, men er ikke begrenset til, sorbitan polyoksyetylen fettsyre derivater; polyoksyetylen hydrogenert castorolje derivater; polyoksyetylen fettsyre derivater, polyoksyetylen polyoksypropylen kopolymerer og blokk kopolymerer.

I en utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er de farmasøytisk akseptable eksemplene på ikke-ioniske surfaktanter med en HLB verdi mellom 14 og 18 valgt fra gruppen bestående av sorbitan polyoksyetylen fettsyre derivater så som Polysorbate 20 (polyoksyetylen (20) sorbitan monolaurat), Polysorbate 40 (polyoksyetylen (20) sorbitan monopalmitat), Polysorbate 60 (polyoksyetylen (20) sorbitan monostearat) og polysorbat 80 (polyoksyetylen (20) sorbitan monooleat); polyoksyetylen hydrogenert castorolje derivater så som polyoksyetylen (60) hydrogenert castorolje, polyoksyetylen (60) hydrogenert castorolje og polyoksyetylen glykol (40) hydrogenert castorolje; polyoksyetylen fettsyre derivater så som polyoksyetylen (20) stearat, polyoksyetylen (32) distearat, polyoksyetylen (20) oleat, polyoksyetylen (32) oleat og polyoksyetylen (32) dioleat; fettsyre alkohol etoksylater så som polyoksyetylen (20) oleyl alkohol, polyoksyetylen (20) stearyl alkohol og polyoksyetylen (20) cetaryl alkohol, polyoksyetylen-polyoksypropylen kopolymerer og blokk kopolymerer. I en foretrukket utførelsesform er den ikke-ioniske surfaktanten Polysorbat 80.

I en annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er de farmasøytisk akseptable tonisiterende midlene valgt fra gruppen bestående av dekstrose, glyserin, sorbitol, mannitol, xylitol, polyetylen glykol, propylen glykol, dekstran eller elektrolytter så som kalium klorid, natrium klorid, kalsium klorid, natrium fosfat, kalium fosfat, natrium bikarbonat, kalsium karbonat og natrium laktat. I en foretrukket utførelsesform er det tonisiterende middelet glyserin.

I nok en utførelsesform av oppfinnelsen er de farmasøytisk akseptable viskositetsøkende midlene valgt fra gruppen bestående av polyvinylpyrrolidon, så som

- Povidone K 25, Povidone K 30 og Povidone K 90F; polyvinyl alkohol, xantan gummi, guar gummi, welan gummi, tragakant gummi, ceratonia gummi, agar, metylcellulose, etylcellulose, hydroksyetyl cellulose, hydroksyetylmetyl cellulose, hydroksypropyl cellulose, natrium karboksymetyl cellulose, kalsium karboksymetyl cellulose,
- 5 polyetylenglykol, glyserin karragenan, natrium alginat, kalium alginat, propylen glykol alginat, natrium hyaluronat, karbomerer og maltodekstrin. I en foretrukket utførelsesform er det viskositetsøkende middelet et polyvinylpyrrolidon valgt fra Povidone K 25, Povidone K 30 og Povidone K 90F. I en spesielt foretrukket utførelsesform er det viskositetsøkende middelet Povidone K 90F.
- 10
- Eventuelt kan det tilsettes passende pH-regulerende midler, som fast stoff eller vandige løsninger. Farmasøytisk akseptable eksempler på pH-regulerende midler innbefatter, men er ikke begrenset til, sitronsyre og salter derav, tartarsyre og salter derav, fosforsyre og salter derav, karbonsyre og salter derav, melkesyre og salter
- 15 derav, eddiksyre og salter derav, svovelsyre og salter derav, borsyre og salter derav, maleinsyre og salter derav, succinsyre og salter derav, saltsyre og salter derav, salpetersyre og salter derav, natrium hydroksid, kalium hydroksid, trietanolamin, diisopropanolamin eller blandinger derav.
- 20
- I en annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er de farmasøytisk akseptable pH-regulerende midlene valgt fra gruppen bestående av sitronsyre og salter derav, så som natrium sitrat, kalium sitrat, kalsium sitrat og litium sitrat; tartarsyre og salter derav, så som natrium tartrat, kalium tartrat, kalsium tartrat og litium tartrat; fosforsyre og salter derav, så som natrium dihydrogenfosfat og natrium monohydrogensfosfat, litium
- 25 fosfat, kalium fosfat og kalsium fosfat; karbonsyre og salter derav så som natrium karbonat og natrium hydrogenkarbonat; melkesyre og salter derav så som natrium laktat, kalium laktat og kalsium laktat; eddiksyre og salter derav så som natrium acetat, kalium acetat og kalsium acetat; svovelsyre og salter derav så som natrium sulfat og kalsium sulfat; borsyre og salter derav så som natrium borat; maleinsyre og salter
- 30 derav så som litium maleat, natrium maleat, kalium maleat og kalsium maleat; succinsyre og salter derav så som litium succinat, natrium succinat, kalium succinat og kalsium succinat; saltsyre, salpetersyre, natrium hydroksid, kalium hydroksid, trietanolamin, diisopropanolamin og blandinger derav.

I en foretrukket utførelsesform innbefatter den farmasøytiske sammensetningen følgende bestanddeler: 0,02 – 0,03 % Fluocinolon acetonid, eventuell fulgt av 0,2 – 0,4 % Ciproflaxacin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; 2 – 3 % Polysorbate 80; 2 – 3 % glyserin; 0,1 – 0,3 % Povidone K 90F; eventuelt en mengde av en eller flere farmasøytisk akseptable pH-regulerende midler q.s. for å justere pH 4,0 – 5,0; og vann.

I en foretrukket utførelsesform innbefatter sammensetningen kun de ovenfor nevnte bestanddelene.

I en spesielt foretrukket utførelsesform har den farmasøytiske sammensetningen følgende sammensetning: 0,025 Fluocinolon acetonid; 2,5 % Polysorbate 80; 2,4 % glyserin; 0,2 % Povidone K 90F; natrium laktat q.s. for justering av pH 4,0 – 5,0 og vann q.s. 100 %.

I en spesielt foretrukket utførelsesform har den farmasøytiske sammensetningen følgende sammensetning: 0,025 % Fluocinolon acetonid; 0,349 % ciproflaxin HCl; 2,5 % Polysorbate 80; 2,4 % glyserin; 0,2 % Povidone K 90F; og vann q.s. 100 %.

I en foretrukket utførelsesform blir den farmasøytiske sammensetningen sterilisert og oppbevart i engangs enkelt-dose beholdere for topisk anvendelse i dråpeform. Et annet aspekt ved oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for å forhindre og/eller behandling av et individ som lider av otisk inflammasjon, eventuell fulgt av bakteriell infeksjon, innbefattende topisk administrering til individet av en terapeutisk effektiv mengde av den farmasøytiske sammensetningen som beskrevet over.

Spesielt er den otiske inflammasjonen eozematoid ekstern otitis keloider, granulær myringitt, bulløs myringitt og plutselig døvhets.

Spesielt er den otiske inflammasjonen fulgt av bakteriell infeksjon diffus ekstern otitis (svømmeres øre), lokalisert ekstern otitis (forunkulose), traumatisk tympanisk membranperforeringer, herpes zoster oticus (Ramsey Hunt's syndrom), otitis media med utflod (OME, også kalt limøre), otorrhea gjennom tympanostomirør, akutt otitis media med tympanostomirør (AOMT) eller kronisk suppurativ otitis media (CSOM).

Et annet aspekt ved oppfinnelsen vedrører en farmasøytisk sammensetning som beskrevet over for bruk som et medikament. Spesielt dets anvendelse for å forhindre og/eller behandle otisk inflammasjon, eventuelt fulgt av bakteriell infeksjon.

- 5 Et annet aspekt ved oppfinnelsen er bruk av den farmasøytiske sammensetningen beskrevet over for fremstilling av et medikament for å forhindre og/eller behandler otisk inflammasjon, eventuelt fulgt av bakteriell infeksjon.

- Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en fremgangsmåte for å forhindre og/eller
10 behandle et individ som lider av otisk inflammasjon, eventuelt fulgt av bakteriell infeksjon, innbefattende topisk administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en farmasøytisk sammensetning som beskrevet over.

- I en utførelsesform er den otiske inflammasjonen eozematoid ekstern otitis, keloider,
15 granulær myringitt, bulløs myringitt eller plutselig døvhets.

- I en annen utførelsesform er den otiske inflammasjonen fulgt av bakteriell infeksjon diffus ekstern otitis, lokalisert ekstern otitis, traumatisk tympanisk
membranperforeringer, herpes zoster oticus, otitis media med utflod, otorrhea gjennom
20 tympanostomirør, akutt otitis media med tympanostomirør, akutt otitis media eller kronisk suppurativ otitis media.

- I beskrivelsen og kravene er det bruk begrepet "innbefatter" og variasjoner av begrepet, så som "innbefattende", og dette er ikke ment å utelukke andre tekniske
25 trekk, additiver eller komponenter.

Ytterligere hensikter, fordeler og trekk ved oppfinnelsen vil fremgå for fagmannen fra beskrivelsen eller kan læres ved utøvelse av oppfinnelsen.

30 Eksempler

De følgende eksempler er gitt som illustrasjon og er ikke ment å være begrensende for foreliggende oppfinnelse.

35 Eksempel 1: vandig løsning innbefattende fluocinolon

Bestanddel	Mengde (w/v)
Fluocinolon acetonid	0,025 %
Polysorbat 80	2,500 %
Povidone K 90F	0,200 %
Glyserin	2,400 %
Melkesyre/NaOH	q.s. justert pH 4,0-5,0
Vann	q.s. til 100 %

Eksempel 2: vandig løsning innbefattende fluocinolon + ciprofloxacin

Bestanddel	Mengde (w/v)
Fluocinolon acetonid	0,025 %
Ciprofloxacin HCl	0,349 %
Polysorbat 80	2,500 %
Povidone K 90F	0,200 %
Glyserin	2,400 %
Vann	q.s. til 100 %

5 Eksempel 3: vandig løsning innbefattende fluocinolon

Bestanddel	Mengde (w/v)
Fluocinolon acetonid	0,025 %
PEG-60 hydrogenert castorolje	2,500 %
Povidone K 90F	0,200 %
Glyserin	2,400 %
Melkesyre/NaOH	q.s. justere pH 4,0 – 5,0
Vann	q.s. til 100 %

Eksempel 4: vandig løsning innbefattende fluocinolon + ciprofloxacin

Bestanddel	Mengde (w/v)
Fluocinolon acetonid	0,025 %
Ciprofloxacin HCl	0,349 %
Polysorbat 20	2,500 %
Natrium karboksymetyl cellulose	0,500 %
Glyserin	2,400 %

Melkesyre/NaOH	q.s. justere pH 4,0 – 5,0
Vann	q.s. til 100 %

Eksempel 5: vandig løsning innbefattende fluocinolon

Bestanddel	Mengde (w/v)
Fluocinolon acetonid	0,025 %
Cetareth-20	2,500 %
Povidone K 90F	0,200 %
Glyserin	1,000 %
Natrium klorid	0,500 %
Melkesyre/NaOH	q.s. justere pH 4,0 – 5,0
Vann	q.s. til 100 %

Eksempel 6: fravær av faste partikler i suspensjon

- 5 Konsentrasjoner av aktiv ingrediens i to porsjoner med en farmasøytisk sammensetning innbefattende fluocinolon acetonid og ciprofloxacin ble målt før og etter filtrering for å bekrefte fraværet av aktive partikler i suspensjon som kunne holdes tilbake i 0,22 µm filteret og føre til tap av aktiv ingrediens.

10 Porsjon 1

Aktiv ingrediens	Før filtrering		Etter filtrering	
	Konsentrasjon	% av teoretisk	Konsentrasjon	% av teoretisk
Ciprofloxacin HCl	0,342 %	98,0 %	0,641 %	97,7 %
Fluocinolon acetonid	0,025 %	100,0 %	0,025 %	100,0 %

Porsjon 2

Aktiv ingrediens	Før filtrering		Etter filtrering	
	Konsentrasjon	% av teoretisk	Konsentrasjon	% av teoretisk
Ciprofloxacin HCl	0,342 %	98,0 %	0,342 %	98,0 %
Fluocinolon acetonid	0,025 %	100,0 %	0,025 %	100,0 %

Eksempel 7: fravær av faste partikler i suspensjon

Dynamisk lysspredning bestemmelser av en farmasøytisk sammensetning innbefattende fluocinolon acetonid og ciprofloxacin ble utført før og etter filtrering for å bekrefte fraværet av aktive partikler i suspensjon som kunne holdes tilbake i 0,22 µm filteret og føre til tap av aktiv bestanddel.

5

Før filtrering		Etter filtrering	
ZAve(nm)	Poly. Indeks	ZAve (nm)	Poly. Indeks
11,933	0,177	11,326	0,184

Eksempel 8: fravær av faste partikler i suspensjon

Dynamisk lysspredning bestemmelser av en farmasøytisk sammensetning innbefattende fluocinolon acetonid ble utført før og etter filtrering for å bekrefte fraværet av aktive partikler i suspensjon som kunne holdes tilbake i 0,22 µm filteret og føre til tap av aktiv bestanddel.

10

Før filtrering	
Zave (nm)	Poly. Indeks
9,276	0,152

P a t e n t k r a v

1.

En farmasøytisk otisk, steril, konserveringsmiddelfri sammensetning i form av en klar
 5 vandig løsning innbefattende følgende bestanddeler, i w/v prosentandeler:

- (i) 0,01 – 0,10 % fluocinolon, eventuelt fulgt av 0,1 – 0,8 % ciprofloxacin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 10 (ii) totalt 0,5 – 4,0 % av en eller flere farmasøytisk akseptable ikke-ioniske surfaktanter med en hydrofil-lipofil balanse (HLB) verdi mellom 14 og 18;
- (iii) totalt 0,5 – 4,0 % av et eller flere tonisitsregulerende midler;
- (iv) totalt 0,05 – 1,00 % av et eller flere farmasøytisk akseptable viskositetsøkende midler;
- 15 (v) eventuelt en mengde av et eller flere farmasøytisk akseptable pH-regulerende midler i q.s. for å justere pH til 4,0 – 5,0; og
- (vi) vann.

2.

Farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 1,
 20 hvor den ene eller flere farmasøytisk akseptable ikke-ioniske surfaktanten er valgt fra gruppen bestående av sorbitan polyoksyetylen fettsyre derivater så som Polysorbate 20, Polysorbate 40, Polysorbate 60, og Polysorbat 80; polyoksyetylen hydrogenert castorolje derivater så som polyoksyetylen (60) hydrogenert castorolje, polyoksyetylen (60) hydrogenert castorolje, polyoksyetylen (20) stearat, polyoksyetylen (32) distearat,
 25 polyoksyetylen (20) oleat, polyoksyetylen (32) oleat og polyoksyetylen (32) dioleat; polyoksyetylen (20) oleyl alkohol, polyoksyetylen (20) stearyl alkohol, polyoksyetylen (20) cetaryl alkohol, polyoksyetylen-polyoksypropylen kopolymerer og blokk kopolymerer, og blandinger derav.

30 3.

Farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 2,
 hvorved den farmasøytisk akseptable ikke-ioniske surfaktanten er Polysorbat 80.

4.

35 Farmasøytisk sammensetning i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 3,

hvorved det ene eller flere farmasøytisk akseptable tonisitetsregulerende middelet er valgt fra gruppen bestående av dekstrose, glyserin, sorbitol, mannitol, xylitol, polyetylen glykol, propylen glykol, dekstran, kalium klorid, natrium klorid, kalsium klorid, natrium fosfat, kalium fosfat, natrium bikarbonat, kalsium karbonat, natrium laktat og
5 blandninger derav.

5.

Farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 4,
hvorved det farmasøytisk akseptable tonisitetsregulerende middelet er glyserin.
10

6.

Farmasøytisk sammensetning i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 5,
hvorved det ene eller flere farmasøytisk akseptable viskositetsøkende middelet er valgt fra gruppen bestående av polyvinylpyrrolidon, polyvinyl alkohol, xantan gummi, guar
15 gummi, welan gummi, tragakant gummi, ceratonia gummi, agar, metylcellulose, etylcellulose, hydroksyetyl cellulose, hydroksyetylmetyl cellulose, hydroksypropyl cellulose, natrium karboksymetyl cellulose, kalsium karboksymetyl cellulose, polyetylenglykol, glyserin, karragenan, natrium alginat, kalium alginat, propylen glykol alginat, natrium hyaluronat, karbomerer, maltodekstrin og blandninger derav.

20

7.

Farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 6,
hvorved det ene eller flere farmasøytisk akseptable viskositetsøkende middelet er et polyvinylpyrrolidon valgt fra gruppen bestående av Povidone K 25, Povidone K 30,
25 Povidone K 90F og blandinger derav.

8.

Farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 7,
hvorved det ene eller flere farmasøytisk akseptable viskositetsøkende middelet er
30 Povidone K 90F.

9.

Farmasøytisk sammensetning i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 8,
hvorved det ene eller flere farmasøytisk akseptable pH-regulerende middelet er valgt
35 fra gruppen bestående av sitronsyre, natrium sitrat, kalium sitrat, kalsium sitrat, litium

sitrat, tartarsyre, natrium tartrat, kalium tartrat, kalsium tartrat, litium tartrat, fosforsyre, natrium dihydrogenfosfat, natrium monohydrogensfosfat, litium fosfat, kalium fosfat, kalsium fosfat, natrium karbonat, natrium hydrogenkarbonat, melkesyre, natrium laktat, kalium laktat, kalsium laktat, eddiksyre, natrium acetat, kalium acetat, kalsium acetat, svovelsyre, natrium sulfat, kalsium sulfat, borsyre, natrium borat; maleinsyre, litium maleat, natrium maleat, kalium maleat og kalsium maleat, succinsyre, litium succinat, natrium succinat, kalium succinat, kalsium succinat; saltsyre, salpetersyre, natrium hydroksid, kalium hydroksid, trietanolamin, diisopropanolamin og blandinger derav.

10 10.

Farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 1m

hvorved w/v prosentandelene er som følger.

- (i) 0,02 -0,03 % fluocinolon acetonid, eventuelt fulgt av 0,2 – 0,4 % Ciprofloxacin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 15 (ii) 2 , 3 % Polysorbate 80;
- (iii) 2 – 3 % glyserin;
- (iv) 0,1 – 0,3 % Povidone K 90F;
- (v) eventuelt en mengde av et eller flere farmasøytisk akseptable pH-regulerende midler i q.s. for å justere pH til 4,0 – 5,0; og
- 20 (vi) vann.

11.

Farmasøytisk sammensetning i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 10, hvorved den farmasøytiske blandingen er sterilisert og oppbevart i engangs enkelt-dose beholdere for topisk bruk i dråpeform.

25

12.

Farmasøytisk sammensetning i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 11, for bruk som et medikament.

30

13.

Farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 12, for bruk ved forhindrelse og/eller behandling av otisk inflammasjon, eventuelt fulgt av bakteriell infeksjon.

35

14.

5 Farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 13, hvor den otiske inflammasjonen er
eczematoid ekstern otitis, keloider, granulær myringitis, bulløs myringitis eller plutselig
døvhed.

15.

10 Farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 13, hvor den otiske inflammasjonen
fulgt av bakteriell infeksjon er diffus ekstern otitis, lokalisert ekstern otitis, traumatisk
tympanisk membran perforeringer, herpes zoster oticus, otitis media med utflod,
otorrhea gjennom tympanostomirør, akutt otitis media med tympanostomirør, akutt
otitis media eller kronisk suppurativ otitis media.

15

20