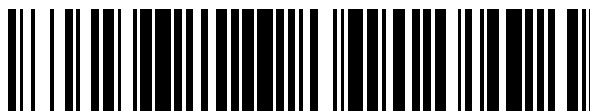


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 721**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10155005 .1**

96 Fecha de presentación: **01.03.2010**

97 Número de publicación de la solicitud: **2366408**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.2011**

54 Título: **Disoluciones acuosas transparentes de acetónido de fluocinolona para el tratamiento de la inflamación de oído**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.11.2012

73 Titular/es:
LABORATORIOS SALVAT, S.A. (100.0%)
Calle Gall 30-36
08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, ES

72 Inventor/es:
RUIZ I POL, JAUME y
IZQUIERDO TORRES, FRANCISCA

74 Agente/Representante:
ARIAS SANZ, Juan

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

ES 2 391 721 T3

DESCRIPCIÓN

Disoluciones acuosas transparentes de acetónido de fluocinolona para el tratamiento de la inflamación de oído

La presente invención se refiere a composiciones de Acetónido de Fluocinolona como principio activo farmacéutico antiinflamatorio, para el uso en el tratamiento de la inflamación de oído, acompañada opcionalmente por infección bacteriana.

Técnica anterior

El Acetónido de Fluocinolona es un corticosteroide antiinflamatorio usado satisfactoriamente para el tratamiento tópico de la inflamación de oído. Se conoce en combinación con un antibacteriano y un antiséptico para el tratamiento de infecciones del oído externo o medio (véase por ejemplo el documento US 20090111780 A1).

- 10 El Acetónido de Fluocinolona (un corticosteroide de 6,9-difluoro-16,17-acetónido) se clasifica como agente antiinflamatorio de potencia alta a media dependiendo de la concentración y el vehículo usado. El grupo 9-F aumenta la actividad como glucocorticoide y previene la oxidación metabólica del grupo 11-OH (véase por ejemplo T.L. Lemke y D.A. Williams, "Foye's Principles of Medicinal Chemistry", Wolters Kluwer 2007, 6ª ed., pág. 902).

- 15 El Acetónido de Fluocinolona es prácticamente insoluble en agua. De hecho es más insoluble que otros corticosteroides (por ejemplo dexametasona o hidrocortisona) que también se usan para fines similares. El grupo acetónido (cetal) en la posición 16,17 de la fluocinolona proporciona potencia como agente antiinflamatorio tópico ya que aumenta la lipofilicidad (ibíd, pág. 895), pero reduce en consecuencia la solubilidad. De hecho, las gotas óticas que contienen Acetónido de Fluocinolona son disoluciones orgánicas (por ejemplo gotas óticas a base de aceite comercializadas por Hill Dermaceuticals) o suspensiones orgánico-acuosas (por ejemplo, las preparaciones en suspensión acuosa descritas en el documento EP 1312356 A1). Existen en el mercado gotas óticas que contienen Acetónido de Fluocinolona y Ciprofloxacina, en forma de composición orgánico-acuosa que contiene conservantes y menos del 75% de agua (por ejemplo las gotas óticas comercializadas por Salvat en España para el tratamiento de la otitis externa).

Ejemplos de trastornos que conllevan la inflamación del oído son otitis externa eccematosa, queloides, miringitis granular, miringitis ampollar o sordera repentina.

- 25 Ejemplos de trastornos que conllevan la inflamación del oído acompañada por infección bacteriana son otitis externa difusa (oído de nadador), otitis externa localizada (forunculosis), perforaciones traumáticas de la membrana timpánica, herpes zóster ótico (síndrome de Ramsay Hunt), otitis media con efusión (OME, también denominada otitis media serosa o secretora (OMS) u otitis media adhesiva), otorrea a través de tubos de timpanostomía, otitis media aguda con tubos de timpanostomía (OMAT), otitis media aguda (OMA) u otitis media supurativa crónica (OMSC).
- 30 En algunos casos, la presencia en las gotas óticas de disolventes diferentes del agua y/o conservantes conlleva algunos efectos adversos, tales como respuestas alérgicas o irritación (véase por ejemplo J. Coloe y M.J. Zirwas, "Allergens in corticosteroid vehicles", Dermatitis 2008, vol. 19(1), págs. 38-42). Además, se han planteado algunas preocupaciones sobre la idoneidad de usar conservantes tales como parabenos para la aplicación tópica debido a su potencial toxicidad (véase por ejemplo P.D. Darbre y P.W. Harvey, "Paraben esters: 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), págs. 561-578). Por tanto, es sumamente deseable proporcionar composiciones farmacéuticas mejoradas con vehículos de mayor contenido en agua para el tratamiento de la inflamación de oído, especialmente en casos en los que está acompañada por infección bacteriana.

- 40 El documento US 2010/036000 A1 describe el tratamiento de varias enfermedades óticas con antimicrobianos y posiblemente agentes terapéuticos adicionales en preparaciones estériles para ser administrados localmente.

El documento GB 1411432 A describe preparaciones que comprenden urea y tensioactivos (donde los tensioactivos también actúan como viscosificante), como un vehículo, por ejemplo, Acetónido de Fluocinolona (FA) en composiciones dermatológicas.

Sumario de la invención

- 45 La presente invención proporciona una composición farmacéutica ótica estéril sin conservantes en forma de una disolución acuosa transparente de Acetónido de Fluocinolona que comprende más del 90% de agua (todos los porcentajes son en p/v), y que es adecuada para la administración como gotas desde un recipiente de dosis única (obviamente, aunque no se prefiere especialmente, la administración desde un recipiente de múltiples dosis también sería posible).

La administración como gotas de una composición farmacéutica líquida desde recipientes de dosis única tiene muchas ventajas. Por ejemplo, permite la administración de una dosis precisa de la composición. Otra ventaja es que, puesto que se abre cada vez un recipiente nuevo, la composición administrada siempre es estéril, evitando así la posibilidad de contaminación por microorganismos o por secreciones corporales. Además de la ventaja de una mayor higiene, el recipiente de dosis única también es más agradable de usar y manipular que los recipientes de múltiples dosis.

Sin embargo, para ser adecuada para la administración como gotas desde recipientes de dosis única estériles, una composición ótica debe cumplir varios requisitos, que parecían ser difíciles en el caso de un principio activo farmacéutico altamente insoluble, tal como Acetónido de Fluocinolona. Si, como es habitual, ha de realizarse esterilización mediante filtración a través de un filtro de 0,22 μm , la composición debe ser una disolución transparente, es decir sustancialmente libre de partículas en suspensión. Además, es sumamente deseable que la disolución esté libre de conservantes, tales como metilparabeno y propilparabeno.

Los inventores han descubierto que es apropiado usar una cantidad total del 0,5-4,0% de uno o más tensioactivos no iónicos con un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) entre 14 y 18 para obtener una composición farmacéutica ótica estéril sin conservantes en forma de una disolución acuosa transparente (es decir sustancialmente libre de partículas en suspensión) del 0,01-0,10% de Acetónido de Fluocinolona. En esta composición, una cantidad total del 0,5-4,0% de uno o más agentes de ajuste de la tonicidad es apropiada para ajustar la tonicidad, y una cantidad total del 0,05-1,00% de uno o más agentes de aumento de la viscosidad es apropiada para ajustar la viscosidad. La composición puede comprender opcionalmente una cantidad de uno o más agentes de ajuste del pH para ajustar el pH entre 4,0 y 5,0. Estos excipientes, en las cantidades mencionadas, también proporcionan una composición farmacéutica ótica estéril sin conservantes en forma de una disolución acuosa transparente en el caso de que el Acetónido de Fluocinolona está acompañado por un 0,1-0,8% de Ciprofloxacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, siendo útil esta composición cuando la inflamación de oído está acompañada por infección bacteriana.

La composición farmacéutica de la presente invención muestra varias ventajas. Es una disolución acuosa transparente sustancialmente libre de partículas sólidas en suspensión que puede esterilizarse mediante filtración sin pérdida de principio activo, lo que conlleva una buena reproducibilidad de la dosis. También muestra una buena estabilidad. Esto permite tener una composición estéril sin conservantes que puede estar contenida en recipientes de dosis única desechables para uso tópico en forma de gotas. Además, el carecer de conservantes y de disolventes no acuosos evita los posibles efectos adversos que podrían provocar estos compuestos.

Ejemplos farmacéuticamente aceptables de tensioactivos no iónicos con un valor de HLB de entre 14 y 18 incluyen, pero no se limitan a derivados de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno; derivados de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno; derivados de ácidos grasos de polioxietileno, copolímeros de bloque y copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno.

En una realización de la presente invención, los ejemplos farmacéuticamente aceptables de tensioactivos no iónicos con un valor de HLB de entre 14 y 18 se seleccionan del grupo que consiste en derivados de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno tales como Polisorbato 20 (monolaurato de sorbitán de polioxietileno (20)), Polisorbato 40 (monopalmitato de sorbitán de polioxietileno (20)), Polisorbato 60 (monoestearato de sorbitán de polioxietileno (20)) y Polisorbato 80 (monooleato de sorbitán de polioxietileno (20)); derivados de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno tales como aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60), aceite de ricino hidrogenado de polioxietilenglicol (60) y aceite de ricino hidrogenado de polioxietilenglicol (40); derivados de ácidos grasos de polioxietileno tales como estearato de polioxietileno (20), diestearato de polioxietileno (32), oleato de polioxietileno (20), oleato de polioxietileno (32) y dioleato de polioxietileno (32); etoxilatos de alcoholes grasos tales como alcohol oleílico de polioxietileno (20), alcohol estearílico de polioxietileno (20) y alcohol cetearílico de polioxietileno (20), copolímeros de bloque y copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno. En una realización preferida, el tensioactivo no iónico es Polisorbato 80.

En otra realización de la presente invención, los agentes de ajuste de la tonicidad farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en dextrosa, glicerina, sorbitol, manitol, xilitol, polietilenglicol, propilenglicol, dextrano o electrolitos tales como cloruro de potasio, cloruro de sodio, cloruro de calcio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio y lactato de sodio. En una realización preferida, el agente de ajuste de la tonicidad es glicerina.

Todavía en otra realización de la presente invención, los agentes de aumento de la viscosidad farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, tal como Povidona K 25, Povidona K 30 y Povidona K 90F; alcohol polivinílico, goma xantana, goma guar, goma welan, goma tragacanto, goma de garrofín, agar, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, polietilenglicol, glicerina, carragenanos, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de propilenglicol, hialuronato sódico, carbómeros y maltodextrina. En una realización preferida, el agente de aumento de la viscosidad es una polivinilpirrolidona seleccionada de Povidona K 25, Povidona K 30 y Povidona K 90F. En una realización particularmente preferida, el agente de aumento de la viscosidad es Povidona K 90F.

Opcionalmente, pueden añadirse agentes de ajuste del pH apropiados, como sólidos o como disoluciones acuosas. Ejemplos farmacéuticamente aceptables de agentes de ajuste del pH incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico y sales del mismo; ácido tartárico y sales del mismo, ácido fosfórico y sales del mismo, ácido carbónico y sales del mismo, ácido láctico y sales del mismo, ácido acético y sales del mismo, ácido sulfúrico y sales del mismo, ácido bórico y sales del mismo, ácido maleico y sales del mismo, ácido succínico y sales del mismo; ácido clorhídrico, ácido nítrico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietanolamina, diisopropanolamina o mezclas de los mismos.

En otra realización de la presente invención los agentes de ajuste del pH farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en ácido cítrico y sales del mismo, tal como citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de calcio y citrato de litio; ácido tartárico y sales del mismo, tal como tartrato de sodio, tartrato de potasio, tartrato de calcio y tartrato de litio; ácido fosfórico y sales del mismo, tal como dihidrogenofosfato de sodio y monohidrogenofosfato de sodio, fosfato de litio, fosfato de potasio y fosfato de calcio; ácido carbónico y sales del mismo, tal como carbonato de sodio y hidrogenocarbonato de sodio; ácido láctico y sales del mismo, tal como lactato de sodio, lactato de potasio y lactato de calcio; ácido acético y sales del mismo, tal como acetato de sodio, acetato de potasio y acetato de calcio; ácido sulfúrico y sales del mismo, tal como sulfato de sodio y sulfato de potasio; ácido bórico y sales del mismo, tal como borato de sodio; ácido maleico y sales del mismo, tal como maleato de litio, maleato de sodio, maleato de potasio y maleato de calcio; ácido succínico y sales del mismo, tal como succinato de litio, succinato de sodio, succinato de potasio y succinato de calcio; ácido clorhídrico, ácido nítrico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietanolamina, diisopropanolamina o mezclas de los mismos.

En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende los siguientes componentes: un 0,02-0,03% de Acetónido de Fluocinolona, opcionalmente acompañado por un 0,2-0,4% de Ciprofloxacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; un 2-3% de Polisorbato 80; un 2-3% de glicerina; un 0,1-0,3% de Povidona K 90F; opcionalmente, una cantidad de uno o más agentes de ajuste del pH farmacéuticamente aceptables en c.s. para ajustar el pH a 4,0-5,0; y agua. En una realización preferida, la composición consiste exclusivamente en los componentes mencionados anteriormente.

En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica tiene la siguiente composición: un 0,025% de Acetónido de Fluocinolona; un 2,5% de Polisorbato 80; un 2,4% de glicerina; un 0,2% de Povidona K 90F; lactato de sodio en c.s. para ajustar el pH a 4,0-5,0 y agua c.s. para el 100%.

En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica tiene la siguiente composición: un 0,025% de Acetónido de Fluocinolona, un 0,349% de ciprofloxacina HCl; un 2,5% de Polisorbato 80; un 2,4% de glicerina; 0,2% de Povidona K 90F; y agua c.s. para el 100%.

En una realización preferida, la composición farmacéutica se esteriliza y está contenida en recipientes de dosis única desechables para uso tópico en forma de gotas.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento de un individuo que padece de inflamación de oído, opcionalmente acompañada por infección bacteriana, que comprende la administración tópica al individuo de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica tal como se describió anteriormente.

En particular, la inflamación de oído es otitis externa eccematosa, queloides, miringitis granular, miringitis ampollar o sordera repentina.

En particular, la inflamación de oído acompañada por infección bacteriana es otitis externa difusa (oído de nadador), otitis externa localizada (forunculosis), perforaciones traumáticas de la membrana timpánica, herpes zóster ótico (síndrome de Ramsay Hunt), otitis media con efusión (OME, también denominada otitis media adhesiva), otorrea a través de tubos de timpanostomía, otitis media aguda con tubos de timpanostomía (OMAT), otitis media aguda (OMA) u otitis media supurativa crónica (OMSC).

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica tal como se describió anteriormente para su uso como medicamento. En particular, su uso es para la prevención y/o el tratamiento de la inflamación de oído, opcionalmente acompañada por infección bacteriana.

Otro aspecto de la invención es el uso de la composición farmacéutica como se describió anteriormente para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la inflamación de oído, opcionalmente acompañada por infección bacteriana.

Otro aspecto de la invención es un método para la prevención y/o el tratamiento de un individuo que padece de inflamación de oído, opcionalmente acompañada por infección bacteriana, que comprende la administración tópica al individuo de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica descrita anteriormente.

En una realización, la inflamación de oído es otitis externa eccematosa, queloides, miringitis granular, miringitis ampollar o sordera repentina.

5 En otra realización la inflamación de oído acompañada por infección bacteriana es otitis externa difusa, otitis externa localizada, perforaciones traumáticas de la membrana timpánica, herpes zóster ótico, otitis media con efusión, otorrea a través de tubos de timpanostomía, otitis media aguda con tubos de timpanostomía, otitis media aguda u otitis media supurativa crónica.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones el término “comprender” y variaciones de la palabra, tales como “que comprende”, no pretende excluir otras características técnicas, aditivos o componentes.

10 Otros objetos, ventajas y características de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica con el examen de la descripción o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención.

Ejemplos

Se facilitan los siguientes ejemplos a modo de ilustración, y no pretenden ser limitativos de la presente invención.

Ejemplo 1: Disolución acuosa que comprende Fluocinolona

Componentes	Cantidad (p/v)
Acetónido de Fluocinolona	0,025%
Polisorbato 80	2,500%
Povidona K 90F	0,200%
Glicerina	2,400%
Ácido láctico/NaOH	c.s. para ajustar el pH a 4,0-5,0
Agua	c.s. hasta el 100%

15 Ejemplo 2: Disolución acuosa que comprende Fluocinolona + Ciprofloxacina

Componentes	Cantidad
Acetónido de Fluocinolona	0,025%
Ciprofloxacina HCl	0,349%
Polisorbato 80	2,500%
Povidona K 90F	0,200%
Glicerina	2,400%
Agua	c.s. hasta el 100%

Ejemplo 3: Disolución acuosa que comprende Fluocinolona

Componentes	Cantidad
Acetónido de Fluocinolona	0,025%
Aceite de ricino hidrogenado de PEG-60	2,500%
Povidona K 90F	0,200%
Glicerina	2,400%
Ácido láctico/NaOH	c.s. para ajustar el pH a 4,0-5,0
Agua	c.s. hasta el 100%

Ejemplo 4: Disolución acuosa que comprende Fluocinolona + Ciprofloxacina

Componentes	Cantidad
Acetónido de Fluocinolona	0,025%
Ciprofloxacina HCl	0,349%
Polisorbato 20	2,500%
Carboximetilcelulosa sódica	0,500%
Glicerina	2,400%
Ácido láctico/NaOH	c.s. para ajustar el pH a 4,0-5,0
Agua	c.s. hasta el 100%

Ejemplo 5: Disolución acuosa que comprende Fluocinolona

Componentes	Cantidad
Acetónido de Fluocinolona	0,025%
Cetearéth-20	2,500%
Povidona K 90F	0,200%
Glicerina	1,000%
Cloruro de sodio	0,500%
Ácido láctico/NaOH	c.s. para ajustar el pH a 4,0-5,0
Agua	c.s. hasta el 100%

5

Ejemplo 6: Ausencia de partículas sólidas en suspensión

Se midieron las concentraciones de principio activo en dos lotes de una composición farmacéutica que comprendía Acetónido de Fluocinolona y Ciprofloxacina antes y después de la filtración para confirmar la ausencia de partículas activas en suspensión que se pudieran retener en el filtro de 0,22 µm conduciendo a una pérdida de principio activo.

10 Lote 1

Principio activo	Antes de la filtración		Después de la filtración	
	Concentración	% de lo teórico	Concentración	% de lo teórico
Ciprofloxacina HCl	0,342%	98,0%	0,341%	97,7%
Acetónido de Fluocinolona	0,025%	100,0%	0,025%	100,0%

Lote 2

Principio activo	Antes de la filtración		Después de la filtración	
	Concentración	% de lo teórico	Concentración	% de lo teórico
Ciprofloxacina HCl	0,342%	98,0%	0,342%	98,0%
Acetonido de Fluocinolona	0,025%	100,0%	0,025%	100,0%

Ejemplo 7: Ausencia de partículas sólidas en suspensión

- 5 Se llevaron a cabo determinaciones de dispersión de luz dinámica de una composición farmacéutica que comprendía Acetonido de Fluocinolona y ciprofloxacina antes y después de la filtración para confirmar la ausencia de partículas activas en suspensión que se pudieran retener en el filtro de 0,22 μm conduciendo a una pérdida de principio activo.

Antes de la filtración		Después de la filtración	
ZProm (nm)	Índice de poli.	ZProm (nm)	Índice de poli.
11,933	0,177	11,326	0,184

Ejemplo 8: Ausencia de partículas sólidas en suspensión

- 10 Se llevaron a cabo determinaciones de dispersión de luz dinámica de una composición farmacéutica que comprendía Acetonido de Fluocinolona antes de la filtración para confirmar la ausencia de partículas activas en suspensión que se pudieran retener en el filtro de 0,22 μm conduciendo a una pérdida de principio activo.

Antes de la filtración	
ZProm (nm)	Índice de poli.
9,276	0,152

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica óptica estéril sin conservantes en forma de una disolución acuosa transparente que comprende los siguientes componentes, en porcentajes en p/v:
 - (i) un 0,01-0,10% de Acetónido de Fluocinolona, opcionalmente acompañado por un 0,1-0,8% de Ciprofloxacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
 - (ii) un total del 0,5-4,0% de uno o más tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables con un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) entre 14 y 18;
 - (iii) un total del 0,5-4,0% de uno o más agentes de ajuste de la tonicidad farmacéuticamente aceptables;
 - (iv) un total del 0,05-1,00% de uno o más agentes de aumento de la viscosidad farmacéuticamente aceptables;
 - (v) opcionalmente, una cantidad de uno o más agentes de ajuste del pH farmacéuticamente aceptables en c.s. para ajustar el pH a 4,0-5,0; y
 - (vi) agua
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el uno o más tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo que consiste en Polisorbato 20, Polisorbato 40, Polisorbato 60, Polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60), aceite de ricino hidrogenado de polioxietilenglicol (60), aceite de ricino hidrogenado de polioxietilenglicol (40), estearato de polioxietileno (20), diestearato de polioxietileno (32), oleato de polioxietileno (20), oleato de polioxietileno (32), dioleato de polioxietileno (32), alcohol oleílico de polioxietileno (20), alcohol estearílico de polioxietileno (20), alcohol cetarílico de polioxietileno (20), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de bloque de copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, y mezclas de los mismos.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable es Polisorbato 80.
4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el uno o más agentes de ajuste de la tonicidad farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo que consiste en dextrosa, glicerina, sorbitol, manitol, xilitol, polietilenglicol, propilenglicol, dextrano, cloruro de potasio, cloruro de sodio, cloruro de calcio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, lactato de sodio, y mezclas de los mismos.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el agente de ajuste de la tonicidad farmacéuticamente aceptable es glicerina.
6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el uno o más agentes de aumento de la viscosidad farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, goma xantana, goma guar, goma welan, goma tragacanto, goma de garrofin, agar, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, polietilenglicol, glicerina, carragenanos, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de propilenglicol, hialuronato sódico, carbómeros, maltodextrina, y mezclas de los mismos.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el uno o más agentes de aumento de la viscosidad farmacéuticamente aceptables es una polivinilpirrolidona seleccionada del grupo que consiste en Povidona K 25, Povidona K 30, Povidona K 90F, y mezclas de las mismas.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el agente de aumento de la viscosidad farmacéuticamente aceptable es Povidona K 90F.
9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el uno o más agentes de ajuste del pH farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de calcio, citrato de litio, ácido tartárico, tartrato de sodio, tartrato de potasio, tartrato de calcio, tartrato de litio, ácido fosfórico, dihidrogenofosfato de sodio, monohidrogenofosfato de sodio, fosfato de litio, fosfato de potasio, fosfato de calcio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, ácido láctico, lactato de sodio, lactato de potasio, lactato de calcio, ácido acético, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, ácido sulfúrico, sulfato de sodio, sulfato de potasio, ácido bórico, borato de sodio,

ácido maleico, maleato de litio, maleato de sodio, maleato de potasio, maleato de calcio, ácido succínico, succinato de litio, succinato de sodio, succinato de potasio, succinato de calcio, ácido clorhídrico, ácido nítrico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietanolamina, diisopropanolamina, y mezclas de los mismos.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que los porcentajes en p/v son los siguientes:
 - 5 (i) un 0,02-0,03% de Acetónido de Fluocinolona, opcionalmente acompañado por un 0,2-0,4% de Ciprofloxacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
 - (ii) un 2-3% de Polisorbato 80;
 - (iii) un 2-3% de glicerina;
 - (iv) un 0,1-0,3% de Povidona K 90F;
 - 10 (v) opcionalmente, una cantidad de uno o más agentes de ajuste del pH farmacéuticamente aceptables en c.s. para ajustar el pH a 4,0-5,0; y
 - (vi) agua.
11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición
15 farmacéutica se esteriliza y está contenida en recipientes de dosis única desechables para uso tópico en forma de gotas.
12. Composición farmacéutica según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como medicamento.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la inflamación de oído, opcionalmente acompañada por infección bacteriana.
- 20 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que la inflamación de oído es otitis externa eccematosa, queloides, miringitis granular, miringitis ampollar o sordera repentina.
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que la inflamación de oído acompañada por
25 infección bacteriana es otitis externa difusa, otitis externa localizada, perforaciones traumáticas de la membrana timpánica, herpes zóster ótico, otitis media con efusión, otorrea a través de tubos de timpanostomía, otitis media aguda con tubos de timpanostomía, otitis media aguda u otitis media supurativa crónica.