



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 08 216 T2** 2006.06.29

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 429 780 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/57** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 08 216.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/29373**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 799 587.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 03/026671**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.09.2002**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **03.04.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.06.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **21.12.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.06.2006**

(30) Unionspriorität:

323951 P 21.09.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(73) Patentinhaber:

Alcon Inc., Hünenberg, CH

(72) Erfinder:

WALL, G., Michael, Fort Worth, US; CONROY, J., Peter, Fort Worth, US

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG VON MITTELOHRINFEKTIONEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**Hintergrund der Erfindung**

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von Kombinationen von Ciprofloxacin und Dexamethason zur Herstellung einer wässrigen Suspensionszusammensetzung zur Behandlung von Ohrinfektionen, insbesondere um Mittelohrinfektionen bei Menschen zu behandeln.

[0002] Infektionen des äußeren Ohrs, bekannt als akute Otitis externa ("AOE"), werden derzeit mit oralen Antibiotika, topischen Antibiotika in einer einzelnen Einheit oder topischen Kombinationsprodukten aus Antibiotikum/Steroid behandelt. Ein Beispiel eines oralen antibiotischen Produktes, das zur Behandlung von AOE verwendet wird, ist AUGMENTIN® (Amoxicillin und Clavulansäure). Ein Beispiel für ein antibiotisches Produkt in einer Einzeleinheit, das für die topische Verwendung zur Behandlung von AOE zugelassen ist, ist FLOXIN® (Ofloxacin). Beispiele für Kombinationsprodukte, die für diese Verwendung zugelassen sind, schließen COR-TISPORIN® (Hydrocortison, Neomycinsulfat und Polymyxin-b-sulfat) und CIPRO®HC (Ciprofloxacin und Hydrocortison) ein. Ein Produkt, das als SOFRADEX bezeichnet wird (Gramicidin, Framycetin und Hydrocortison) ist in einigen europäischen Ländern und in Australien erhältlich. An Infektionen des äußeren Ohrs sind typischerweise Bakterien der folgenden Arten beteiligt: Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Staphylococcus sp. und Corynebacterium.

[0003] Im Gegensatz dazu sind an Mittelohrinfektionen, die als Otitis media ("OM") bekannt sind, typischerweise Bakterien der folgenden Arten beteiligt: S. pneumoniae, H. influenzae und M. catarrhalis. Bei Patienten mit chronischen oder schweren Mittelohrinfektionen können die Trommelfelle (Trommelfellmembranen) absichtlich punktiert werden und Drainagerohre, oft als Tympanostomieröhrchen oder Paukenhöhlenröhrchen bezeichnet, implantiert werden. In anderen Fällen, insbesondere bei Patienten mit schwerer OM, kann das Trommelfell reißen oder platzen. Ob chirurgisch durchstoßen oder zufällig gerissen, lassen offene Trommelfellmembranen es zu, dass sich Bakterien, die für AOE und OM charakteristisch sind, vermischen.

[0004] Patienten mit OM werden derzeit mit oralen Antibiotika, wie AUGMENTIN® behandelt. Wenn eine Drainage durch ein offenes Trommelfell in das äußere Ohr besteht, werden häufig entweder orale Antibiotika (z.B. AUGMENTIN®) oder ein topisches Antibiotikum (z.B. FLOXIN®) verschrieben. Zusätzlich wurden topische Kombinationsprodukte aus Antibiotikum/Steroid, die für AOE zugelassen sind, in einigen Fällen "off-label" verwendet, um OM bei Patienten mit offenem Trommelfell zu behandeln, einschließlich CORTISPORIN®, CIPRO®HC und TOBRADEX® (Tobramycin und Dexamethason). Bis heute wurde jedoch kein topisches Kombinationsprodukt aus Antibiotikum/Steroid von der Food and Drug Administration in den USA zur Behandlung von OM bei Patienten mit offenem Trommelfell zugelassen.

[0005] Feste Kombinationsprodukte, die Ciprofloxacin und Dexamethason enthalten, sind bekannt. Obwohl derzeit kein derartiges Produkt in den USA zugelassen ist, ist diese Kombination kommerziell erhältlich für ophthalmische Verwendung in bestimmten Ländern in Südamerika, wie Biomotil-D (Allergan Frumtost) und Cildex (Alcon Laboratories). Obwohl die Verwendung von Kombinationen aus Ciprofloxacin/Dexamethason zur Behandlung von Infektionen der Augen und/oder Ohren in der wissenschaftlichen und Patentliteratur offenbart wurde (siehe z.B. Spanische Patentanmeldung Nr. 2 065 846 A1 (16. Februar 1995), WO 90/01933 und U.S. 6 284 804), gibt es keine Offenbarung über die Verwendung einer solchen Kombination spezifisch zur Behandlung von OM bei Patienten mit offenen Trommelfellen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0006] Die vorliegende Erfindung liefert die Verwendung von Ciprofloxacin und Dexamethason zur Herstellung einer wässrigen Suspensionszusammensetzung, um OM bei menschlichen Patienten, die offene Trommelfellmembranen haben, topisch zu behandeln. Die Verwendung beinhaltet die topische Anwendung einer festen Kombination von Ciprofloxacin und Dexamethason als wässriges Suspensionsprodukt. Obwohl der Dosierungsplan abhängig vom Alter und Gewicht des Patienten ebenso wie vom Schweregrad der Infektion variieren kann, würde in den meisten Fällen das Kombinationsprodukt zweimal am Tag angewendet. Jede Anwendung beinhaltet das topische Verabreichen von 3 oder 4 Tropfen in den Ohrkanal bzw. Ohrgang, wobei bevorzugt der Tragus gepumpt wird, um das Produkt durch die Öffnung in der Trommelfellmembran und zu der Stelle der Infektion/Entzündung im Mittelohr zu drücken.

[0007] Unter anderen Faktoren basiert die vorliegende Erfindung auf der Erkenntnis, dass eine wässrige Kombination von Ciprofloxacin und Dexamethason zur Behandlung von AOE statistisch nicht wirksamer war

als Ciprofloxacin alleine, aber überraschenderweise statistisch wirksamer war als Ciprofloxacin allein bei der Behandlung von OM bei Patienten mit offenem Trommelfell. Die Tatsache, dass ein Beitrag der Elemente für Ciprofloxacin und Dexamethason nur für OM und nicht für AOE gezeigt werden könnte war nicht vorhersehbar, noch die Tatsache, dass ein solcher Beitrag der Elemente sich bei der OM zeigen könnte.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0008] [Fig. 1](#) zeigt die durchschnittliche Anzahl von Tagen bis zum Aufhören der Ohrschmerzen bei einer klinischen Studie an Menschen, wobei eine Kombination aus Ciprofloxacin/Dexamethason mit einem Ciprofloxacin als Einzelprodukt verglichen wurde.

[0009] [Fig. 2](#) zeigt die durchschnittliche Anzahl von Tagen bis zum Aufhören der Otorrhoe in einer klinischen Studie an Menschen, wobei ein Kombinationsprodukt von Ciprofloxacin/Dexamethason mit einem Ciprofloxacin-Einzelprodukt verglichen wurde.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0010] Wenn nicht anders angegeben, sind alle Inhaltsmengen, die als Prozent dargestellt sind, in Einheiten von Gew.-%.

[0011] Die Verwendung der vorliegenden Erfindung betrifft ein Medikament zur Behandlung eines menschlichen Patienten mit OM und einer offenen Trommelfellmembran. "Offene Trommelfellmembran" bzw. „offenes Trommelfell“ bedeutet, dass die Membran absichtlich punktiert wurde, mit oder ohne Implantation von Tympanostomieröhrchen, oder zufällig oder durch Unfall gerissen ist. Sobald OM und eine offene Trommelfellmembran diagnostiziert worden ist, wird ein wässriges Suspensionspräparat einer festen Kombination aus Ciprofloxacin und Dexamethason topisch in den Ohrkanal des betroffenen Ohrs des Patienten verabreicht. OM schließt akute Otitis media und chronische eitrige Otitis media ein, ohne darauf beschränkt zu sein.

[0012] Dexamethason kann in irgendeiner ophthalmisch oder für das Ohr annehmbaren Form mit schlechter Wasserlöslichkeit vorhanden sein, so dass die entstehende Formulierung ein Suspensionspräparat ist. Geeignete Formen von Dexamethason schließen Dexamethasonalkohol (alkoholische Form von Dexamethason), Dexamethasonacetat und Dexamethasonphosphat ein. Dexamethasonalkohol ist die bevorzugte Form von Dexamethason. Die durchschnittliche Teilchengröße (auf Basis des mittleren Volumens) des Dexamethasoninhaltsstoffs sollte kleiner als 10 µm sein, um eine Reizung oder ein unangenehmes Gefühl zu vermeiden. Die durchschnittliche Teilchengröße ist bevorzugt kleiner als 6 µm und am meisten bevorzugt kleiner als 3 µm. Dexamethasonteilchen können auf die richtige Größe gebracht werden unter Verwendung bekannter Techniken, wie Vermahlen in einer Kugelmühle, Mikrofluidisierung und Beschallung. Der Ciprofloxacininhaltsstoff kann in irgendeiner für die Ohren annehmbaren Form sein, so dass der Ciprofloxacininhaltsstoff in dem fertigen Präparat in Lösung vorliegt. Eine bevorzugte Form von Ciprofloxacin ist Ciprofloxacinhydrochloridmonohydrat.

[0013] Der Dexamethasoninhaltsstoff bildet etwa 0,01 bis 0,5% und der Ciprofloxacininhaltsstoff bildet etwa 0,1 bis 0,4% des wässrigen Suspensionspräparats, das erfindungsgemäß vorgeschlagen wird. Die bevorzugten Mengen an Dexamethason und Ciprofloxacin in den Formulierungen, die erfindungsgemäß hergestellt werden, sind 0,1 % bzw. 0,3 %.

[0014] Zusätzlich zu den aktiven Mitteln enthalten die erfindungsgemäß hergestellten Suspensionspräparate ein die Tonizität einstellendes Mittel. Das die Tonizität einstellende Mittel kann ionisch (z.B. NaCl) oder nichtionisch (z.B. Mannit) sein. Das Tonizitätsmittel ist bevorzugt NaCl. Die Menge an NaCl hängt von der für das fertige Präparat gewünschten Tonizität ab, liegt aber im Allgemeinen in einem Bereich von 0,1 bis 0,9%. Die Suspensionspräparate, die erfindungsgemäß hergestellt werden, enthalten bevorzugt eine Menge an Tonizitätsmittel, die ausreicht, um zu bewirken, dass die Formulierungen eine Osmolalität von etwa 250 bis 350 mOsm haben.

[0015] Die Suspensionspräparate enthalten auch ein nichtionisches Polymer als Suspensionsmittel. Viele für die Ohren annehmbare nichtionische Polymere sind bekannt. Diese Polymer schließen Hydroxyethylcellulose; Hydroxypropylmethylcellulose; Methylcellulose; Carboxymethylcellulose; Polyvinylpyrrolidon und Polyvinylalkohol ein. Das bevorzugte nichtionische Polymer ist Hydroxyethylcellulose. Das nichtionische Polymer ist in den Präparaten der vorliegenden Erfindung in einer Menge von etwa 0,1 bis 0,5% vorhanden. Im Fall von Hydroxyethylcellulose ist die bevorzugte Konzentration des nichtionischen Polymers 0,2%.

[0016] Die erfindungsgemäß hergestellten Präparate enthalten auch ein nichtionisches Tensid in einer Menge von etwa 0,01 bis 0,2%. Viele für die Ohren annehmbare nichtionische Tenside sind bekannt. Geeignete nichtionische Tenside schließen Tyloxapol; Polyoxyethylensorbitanester, wie Polysorbat 20, Polysorbat 60 und Polysorbat 80; polyethoxylierte Rizinusöle, wie Cremaphor EL; polyethoxylierte hydrierte Rizinusöle, wie HCO-40 und Poloxamere ein. Das bevorzugte Tensid ist Tyloxapol.

[0017] Falls erwünscht, können die Präparate ein quaternäres Ammoniumhalogenid als Konservierungsmittel enthalten. Geeignete quaternäre Ammoniumhalogenide schließen Polyquaternium-1 und Benzalkoniumhalogenide ein. Bevorzugte Benzalkoniumhalogenide sind Benzalkoniumchlorid ("BAC") und Benzalconiumbromid. Allgemein liegt die Menge an konservierendem Inhaltsstoff in einem Bereich von etwa 0,005 bis 0,3%. In dem bevorzugten Fall, in dem das Konservierungsmittel BAC ist, ist es bevorzugt in einer Konzentration von 0,01% vorhanden.

[0018] Falls erwünscht, kann auch ein Komplexbildner in den Suspensionspräparaten, die erfindungsgemäß hergestellt werden, vorhanden sein. Geeignete Komplexbildner schließen Edetatdinatrium ("EDTA"); Edetatinatrium; Edetatetranatrium und Diethylenaminpentaacetat ein. Am meisten bevorzugt ist EDTA. Der Komplexbildner, falls vorhanden, ist typischerweise in einer Menge von etwa 0,001 bis 0,1 % vorhanden. Im Fall von EDTA ist der Komplexbildner bevorzugt in einer Konzentration von 0,01% vorhanden.

[0019] Im Fall von konservierten oder Mehrfachdosispräparaten können die Suspensionspräparate, die erfindungsgemäß hergestellt werden, Borsäure in einer Menge von 0,1 bis 1,5% enthalten.

[0020] Die erfindungsgemäß hergestellten Präparate haben einen pH-Wert von 3 bis 6, bevorzugt 4,5. Der pH-Wert kann mit NaOH/HCl eingestellt werden. Das bevorzugte Puffersystem für diese Präparate ist eine Kombination aus Natriumacetat und Essigsäure. Die Konzentration des Natriumacetats liegt allgemein in einem Bereich von 0,015 bis 0,06% und ist bevorzugt etwa 0,03%. Die Konzentration der Essigsäure liegt allgemein in einem Bereich von 0,02 bis 0,08 und ist bevorzugt etwa 0,04%.

[0021] Obwohl Ärzte andere Dosierungspläne abhängig von einer Anzahl von Faktoren, einschließlich dem Schweregrad der OM, dem Alter und Gewicht des Patienten etc., verschreiben können, werden die Ciprofloxacin/Dexamethason-Kombinationsprodukte im Allgemeinen zweimal am Tag verabreicht. Jede Verabreichung beinhaltet typischerweise, dass 3 bis 4 Tropfen (mit einem typischen Tropfenvolumen von 30 bis 35 µl) des Suspensionsproduktes in das betroffene Ohr gebracht werden. Bevorzugt pumpt der Patient den Tragus des betroffenen Ohrs, um das verabreichte Produkt durch die Öffnung in der Trommelfellmembran und zu der Stelle der Infektion/Entzündung im Mittelohr zu drücken.

[0022] In einer Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Kombination aus Ciprofloxacin und Dexamethason zur Herstellung einer wässrigen Ciprofloxacin/Dexamethason-Suspensionszusammensetzung, die mit einer Anleitung zur Verwendung verpackt ist, die angibt, dass die Zusammensetzung verwendet werden kann, um Otitis media bei Patienten mit einem offenen Trommelfell zu behandeln. Die "Anleitung zur Verwendung", wie sie hier verwendet wird, schließt Informationen ein, die in der Produktmarkierung, der Packungseinlage und Karton oder anderen Verpackungsmaterialien enthalten sind, die die wässrige Ciprofloxacin/Dexamethason-Suspensionszusammensetzung begleiten.

[0023] Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung erläutern, aber nicht beschränken.

Beispiel 1: Repräsentative Formulierungen

Inhaltsstoffe	A	B	C	D	E
	% (G/G)	% (G/G)	% (G/G)	% (G/G)	% (G/G)
Ciprofloxacin HCl, Monohydrat	0,35*	0,35	0,35	0,35	0,35
Dexamethason-Alkohol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Hydroxyethylcellulose	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Benzalkoniumchlorid	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Natriumacetat (Trihydrat)	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Essigsäure	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Natriumchlorid	0,25	0,25	0,80	0,53	---
Edetatdinatrium	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Tyloxapol	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Glycerin	1,5	---	---	---	2,35
Borsäure	---	---	---	0,6	---
NaOH/HCl	auf pH 4,5 ± 0,2	auf pH 4,5 ± 0,2	auf pH 4,5 ± 0,2	auf pH 4,5 ± 0,2	auf pH 4,5 ± 0,2
Gereinigtes Wasser	auf 100	auf 100	auf 100	auf 100	auf 100
Osmolalität (mOsm)	272	99	274	286	290

* entspricht 0,3% Ciprofloxacin-Base

[0024] Die Formulierungen A bis E wurden unter Verwendung der folgenden Methode hergestellt:

- (1) Für eine Formulierungschargengröße von 500 ml wird eine Aufschlämmung gebildet, indem 75 g 3 mm Zirkoniumperlen, 12 g Tyloxapol als 1,0%ige Vorratslösung und 0,5 g Dexamethasonalkohol in einer 30-ml-Polypropylen-Mahlflasche (ungefähr 48% des für die fertige Charge erforderlichen Tyloxapols werden verwendet) vereinigt werden;
- (2) die Aufschlämmung einschließlich der Perlen wird dampfsterilisiert (Autoklav);
- (3) die sterilisierte Aufschlämmung wird 18 Stunden mit 50 bis 55 U/min aseptisch in einer Kugelmühle vermahlen;
- (4) es wird eine wässrige Lösung hergestellt, die das restliche Tyloxapol und die erforderlichen Mengen aller verbleibenden Inhaltsstoffe enthält (z.B. im Fall der Formulierung D sind die verbleibenden Inhaltsstoffe Ciprofloxacinhydrochloridmonohydrat, Benzalkoniumchlorid, Natriumacetat, Essigsäure, Natriumchlorid, Hydroxyethylcellulose, Borsäure, Edetatdinatrium und gereinigtes Wasser);
- (5) die wässrige Lösung, die in Stufe (4) hergestellt wurde, wird dampfsterilisiert (Autoklav);
- (6) die sterile Aufschlämmung, die in Stufe 3 erhalten wurde, wird mit der sterilen Lösung, die in Stufe 5 erhalten wurde, vereinigt, indem die Aufschlämmung aseptisch durch ein steriles Sieb (um die Kugeln zu entfernen) in die in Stufe 5 erhaltene Lösung gegossen wird;
- (7) das Formulierungsgewicht wird auf 80 bis 90% des Chargengewichts eingestellt unter Verwendung von sterilfiltriertem gereinigtem Wasser;
- (8) der fertige pH-Wert wird kontrolliert und, falls erforderlich, mit sterilfiltriertem Natriumhydroxid oder Salzsäure auf 4,5 ± 0,2 eingestellt, und
- (9) die Formulierung wird auf 100% des Chargengewichts gebracht unter Verwendung von sterilfiltriertem gereinigtem Wasser.

[0025] Eine alternative Methode zur Herstellung der Formulierungen A bis E, insbesondere wenn das Dexamethasonrohmaterial mit der gewünschten Teilchengrößenspezifikation geliefert wird oder diese bereits erfüllt, ist wie folgt:

- (1) das Dexamethasonrohmaterial wird in trockener Hitze sterilisiert (empfohlene Spezifikation: zwischen 7 und 11 Stunden bei 130 bis 140°C (innere Pulvertemperatur));
- (2) eine Tyloxapollösung, die die für die Charge erforderliche Menge an Tyloxapol enthält, wird in gereinig-

tem Wasser hergestellt;

(3) die Tyloxapollösung wird sterilisiert, indem sie durch ein 0,2-µm-Filter geleitet wird;

(4) das sterilisierte Dexamethason wird mit der sterilisierten Tyloxapollösung aseptisch vereinigt, um eine sterile Aufschlämmung zu bilden, und gerührt, bis sie homogen ist;

(5) es wird eine wässrige Lösung hergestellt, die die erforderlichen Mengen der verbleibenden Inhaltsstoffe enthält (z.B. im Fall der Formulierung D sind die verbleibenden Inhaltsstoffe Ciprofloxacinhydrochloridmonohydrat, Benzalkoniumchlorid, Natriumacetat, Essigsäure, Natriumchlorid, Hydroxyethylcellulose, Borsäure, Edetatdinatrium und gereinigtes Wasser);

(6) die wässrige Lösung, die in Stufe (5) hergestellt wurde, wird dampfsterilisiert (Autoklav);

(7) die in Stufe (4) hergestellte sterile Aufschlämmung wird mit der in Stufe (6) hergestellten sterilen Lösung aseptisch vereinigt;

(8) das Gewicht der Formulierung wird auf 80 bis 90% des Chargengewichts eingestellt unter Verwendung von sterilfiltriertem gereinigtem Wasser;

(9) der fertige pH-Wert wird kontrolliert und, falls erforderlich, mit sterilfiltriertem Natriumhydroxid oder Salzsäure auf $4,5 \pm 0,2$ eingestellt, und

(10) das Chargengewicht der Formulierung wird auf 100% gebracht unter Verwendung von sterilfiltriertem gereinigtem Wasser.

Beispiel 2: Klinische Studie von AOE an menschlichen Patienten

[0026] Eine klinische Studie mit der primären Aufgabe, die Überlegenheit eines Ciprofloxacin/Dexamethason-Kombinationsproduktes (Ciprofloxacin 0,3%, Dexamethason 0,1%; Formulierung D oben) ("CIPRODEX") zu zeigen im Vergleich zu dem vermarkteten CILOXAN®-Einzelmittel-(Ciprofloxacin 0,3%; Alcon Laboratories, Inc.)-Produkt im Hinblick auf die Zeit, bis Ohrschmerzen bei Patienten mit mittlerer bis schwerer akuter Otitis externa (AOE) aufhört, wurde durchgeführt. Eine Zusammenfassung der Details dieser AOE-Studie ist unten gezeigt.

Zusammenfassung der AOE-Studie

CIPRODEX -(Ciprofloxacin 0,3%)-Suspension im Vergleich zu CILOXAN -(Ciprofloxacin 0,3%)-Lösung im Vergleich zu CORTISPORIN -Suspension (Neomycin 0,35%, Polymyxin B 10.000 IU/ml, Hydrocortison 1,0%) zur topischen Behandlung von Patienten mit mäßiger bis schwerer akuter Otitis externa (AOE)	
Versuchsaufbau:	Phase-III multizentrisch, randomisiert, einzel-blind, aktiv kontrolliert, Parallelgruppenstudie.
Gegenstände der Studie:	<p>Die Hauptaufgaben der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Überlegenheit der CIPRODEX-Kombination im Vergleich zu dem CILOXAN-Einzelmittel zu zeigen in Bezug auf die Zeit, bis die Ohrschmerzen aufhören. • Therapeutische Nicht-Unterlegenheit der CIPRODEX-Kombination im Vergleich zu dem CILOXAN-Einzelmittel zu zeigen basierend auf der klinischen Reaktion bei der "Test of Cure"-(TOC)-Visite (Tag 18). • Therapeutische Nicht-Unterlegenheit der CIPRODEX-Kombination im Vergleich zur CORTISPORIN-Kombination in Bezug auf die klinische Reaktion bei der TOC-Visite zu zeigen. • Therapeutische Nicht-Unterlegenheit von CILOXAN-Einzelmittel im Vergleich zur CORTISPORIN-Kombination in Bezug auf die klinische Reaktion bei der TOC-Visite zu zeigen.
Patientenpopulation:	Insgesamt 909 Patienten meldeten sich für die Studie an 48 Untersuchungsstellen in den Vereinigten Staaten zwischen April 1998 und Mai 2000.
Einschlusskriterien:	Klinische Diagnose von mäßiger oder schwerer AOE, Alter mindestens 1 Jahr, nach Aufklärung einverstanden, Zustimmung, den Methoden der Studie zu folgen.
Posologie:	Geeignete Patienten wurden 7 Tage lang mit 3 Tropfen BID CIPRODEX (n = 305), 3 Tropfen BID CILOXAN (n = 305) oder 4 Tropfen TID CORTISPORIN (n = 299) behandelt.
Studienvisiten:	Tag 1, Tag 3, Tag 8 (Ende der Therapie, EOT) und Tag 18 (TOC).
Klinische Auswertung:	<p>Patientenbeurteilung von Schmerzen und Schmerzempfindlichkeit unter Verwendung eines täglichen Tagebuchs.</p> <p>Auswertung des Arztes in Bezug auf Zeichen und Symptome von AOE einschließlich Entzündung, Schmerzempfindlichkeit, Ödem und Ohrausscheidung bei Visite.</p>
Mikrobiologie:	Mikrobiologische Ergebnisse basierten auf angenommener oder bestätigter Ausrottung der Bakterien.
Kriterien f. d. Wirksamkeit:	Aufhören der Ohrschmerzen wurde definiert als der erste Tag, an dem bei dem Patienten die Schmerzbewertung im Tagebuch 0 war, ohne dass in den vorherigen 24 Stunden Analgetika verwendet wurden und die Ohrschmerzbewertung für alle nachfolgenden Einträge 0 blieb.

	Beurteilung des Arztes der klinischen Reaktion des Patienten bei TOC auf einer 4-Punktskala (0 = geheilt, 1 = verbessert, 2 = keine Veränderung, 3 = schlechter).
Sicherheitsauswertung:	Basierend auf der Häufigkeit und dem Vorkommen negativer Ereignisse, die berichtet wurden.
Gesamtschlussfolgerungen:	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Aufhören der Schmerzen ist nicht verschieden zwischen CIPRODEX- und CILOXAN-Behandlung (d.h. kein Beitrag der Elemente). • CIPRODEX ist nicht schlechter als CILOXAN in Bezug auf die klinische Heilung und die mikrobiologische Ausrottung. • CIPRODEX erzeugt mehr klinische Heilungen als CORTISPORIN und ist nicht schlechter in Bezug auf die mikrobiologische Ausrottung. • CILOXAN ist CORTISPORIN überlegen im Hinblick auf die klinische Reaktion bei kulturpositiven Patienten und nicht schlechter in Bezug auf die mikrobielle Ausrottung. • CIPRODEX und CILOXAN sind sicher und werden bei Kindern und Erwachsenen mit AOE gut toleriert.

[0027] Der Zeitpunkt, an dem keine Schmerzen mehr auftraten, wurde ausgewertet für CIPRODEX und CILOXAN mit den in Tabelle 1 und [Fig. 1](#) gezeigten Ergebnissen. Diese Ergebnisse zeigen die durchschnittliche Anzahl von Tagen bis zum Aufhören der Ohrschmerzen für die "modified intent-to-treat"- ("MITT")-Population der Studie. MITT ist ein Ausdruck auf dem Gebiet der klinischen Forschung. Für diese Studie wird die MITT-Population definiert als die Population, die den Wirkstoff der Studie erhielt, die Einschlusskriterien erfüllte und am Tag 1 kulturpositiv für Bakterien war. Die MITT-Population für diese Studie umfasste 267 Patienten für CIPRODEX und 261 Patienten für CILOXAN.

Tabelle 1

MITT: Zeit, bis keine Schmerzen mehr vorhanden sind (in Tagen)

Behandlung	Mittelwert	Median
CIPRODEX	6,8*	5,0
CILOXAN	6,3	5,0

[0028] *p-Wert = 0,29 (Log-Rank-Test; Kaplan-Meier Life Table Survival Estimates).

[0029] Die Daten, die in dieser AOE-Studie erhalten wurden, zeigen, dass die Zeit, bis die Ohrschmerzen aufhören, nicht unterschiedlich war zwischen CIPRODEX und CILOXAN und daher kein Beitrag der Elemente für CIPRODEX gezeigt wurde. Diese Ergebnisse zeigen einen leichten Vorteil für CILOXAN (6,8 Tage) gegenüber CIPRODEX (6,3 Tage) bei der durchschnittlichen Zeit, bis keine Otorrhoe mehr vorhanden war, aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,29).

Beispiel 3: Klinische Studie für OM mit offener Trommelfellmembran bei menschlichen Patienten

[0030] Eine klinische Studie mit der Hauptaufgabe, die therapeutische Überlegenheit von CIPRODEX (Formulierung D oben) im Vergleich zu CILOXAN für die Beendigung der Otorrhoe (Ohrausscheidung) bei Patienten mit Tympanostomieröhrchen mit akuter Otitis media (AOM) zu zeigen, wurde durchgeführt. Eine Zusammenfassung der Details der Studie für diese OM-Studie ist unten angegeben.

Zusammenfassung der AOM-Studie

Sicherheit und Wirksamkeit von topischer CIPRODEX -(Ciprofloxacin 0,3%, Dexamethason 0,1%)-Suspension im Vergleich zu CILOXAN -(Ciprofloxacin 0,3%)-Lösung bei der Behandlung von akuter Otitis media mit Tympanostomieröhrchen (AOMT)	
Versuchsaufbau:	Phase II multizentrisch, randomisiert, Evaluator-blind, aktiv kontrolliert, Parallelgruppenstudie.
Aufgaben der Studie:	<p>Die Aufgaben der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die therapeutische Überlegenheit der CIPRODEX-Kombination im Vergleich zu dem CILOXAN-Einzelmittel zu zeigen in Bezug auf das Aufhören der Otorrhoe und • die Wirksamkeit und Sicherheit der topischen CIPRODEX-Suspension bei AOMT-Patienten auszuwerten.
Patientenpopulation:	Insgesamt 201 Patienten nahmen an der Studie teil an 21 Untersuchungsstellen in den Vereinigten Staaten zwischen März 2000 und Januar 2001.
Einschlusskriterien:	Kinder (6 Monate bis 12 Jahre) mit einem Tympanostomieröhrchen und bei denen akute Otitis media mit Otorrhoe klinisch diagnostiziert war, die sichtbar war für Eltern/Aufsicht, bei einer Dauer von 3 Wochen oder weniger.
Posologie:	Ausgewählte Patienten wurden 7 Tage lang mit BID CIPRODEX (n = 103) oder 7 Tage lang mit BID CILOXAN (n = 98) behandelt.
Studienvisiten:	Tag 1, Tag 3, Tag 8 (Ende der Therapie, EOT) und Tag 14 (Test der Heilung, TOC).
Klinische Auswertung:	Zweimal täglich Beurteilung des Patienten in Bezug auf das Aufhören der Otorrhoe unter Verwendung eines täglichen Tagebuchs. Auswertung des Arztes in Bezug auf Zeichen und Symptome von AOMT einschließlich der Gegenwart von Otorrhoe, Kennzeichen der Otorrhoe, Gegenwart von Granulationsgewebe, Durchgängigkeit der Tube und klinische Reaktion insgesamt bei Visite.
Mikrobiologie:	Mikrobiologieergebnisse basierten auf angenommener oder bestätigter bakterieller Ausrottung.
Wirksamkeitskriterien:	Aufhören der Otorrhoe wurde so definiert, dass sie am ersten Tag endet, an dem keine Otorrhoe vorliegt und bei allen nachfolgenden Tagebucheinträgen nicht mehr vorhanden ist.

	Beurteilung des Arztes in Bezug auf die klinische Reaktion des Patienten bei TOC auf einer 4-Punktskala (0 = geheilt, 1 = verbessert, 2 = keine Veränderung, 3 = schlechter).
Sicherheitsauswertung:	Basierend auf der Häufigkeit und dem Vorkommen negativer Ereignisse, die berichtet wurden.
Gesamtschlussfolgerungen:	<ul style="list-style-type: none"> • CIPRODEX hat eine statistisch signifikant kürzere Zeit bis zum Aufhören der Otorrhoe im Vergleich zu CILOXAN (unter Verwendung des Log-Rank-Tests von „Equality over strata“). • CIPRODEX ist statistisch signifikant wirksamer als CILOXAN nach dem klinischen Eindruck des Arztes bei der Visite am Tag 3, aber nicht bei den Visiten am Tag 8 oder Tag 14 (unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel-Rank-Scores-Test). • Keine statistisch signifikanten Unterschiede wurden nachgewiesen zwischen CIPRODEX und CILOXAN in Bezug auf die Raten für die mikrobiologische Ausrottung bei der Visite zum Test der Heilung (unter Verwendung des Fisher-Exakt-Test). • CIPRODEX und CILOXAN sind sicher und werden von Kindern mit AOMT gut toleriert.

[0031] Die Ergebnisse dieser Studie für die MITT-Population sind in Tabelle 2 und [Fig. 2](#) dargestellt. Für diese Studie wird die MITT-Population definiert als die Population, die den Wirkstoff der Studie erhielt, die Einschlusskriterien erfüllte, an mindestens einer Visite während der Therapie teilnahm und am Tag 1 für Bakterien kulturpositiv war. Die MITT-Population für diese Studie umfasst 87 Patienten für CIPRODEX und 80 Patienten für CILOXAN.

Tabelle 2

MITT: Zeit, bis keine Otorrhoe mehr vorlag (in Tagen)

Behandlung	Mittelwert	Median	Std.	N	Min.	Max.
CIPRODEX	4,22*	4	2,04	87	2	10
CILOXAN	5,31	5	1,94	80	2	10

* p-Wert = 0,0040 (Log-Rank-Test für Equality over strata)

[0032] Die Ergebnisse für diese OM zeigen einen klinisch und statistisch signifikanten Unterschied im Zeitpunkt des Aufhörens der Otorrhoe für mit CIPRODEX behandelte Patienten (4,03 Tage) im Vergleich zu mit CILOXAN behandelte Patienten (5,06 Tage), ungefähr eine 20%ige Reduktion des Zeitraums, bis keine Otorrhoe mehr auftrat. Bei dieser Untersuchung wurde ein Beitrag der Elemente für CIPRODEX gezeigt.

Beispiel 4: Studie für CIPRODEX im Vergleich zu FLOXIN

[0033] Eine klinische Studie, bei der CIPRODEX (Formulierung D oben) mit FLOXIN verglichen wurde bei der Behandlung von Patienten mit Tympanostomieröhrchen mit akuter Otitis media (AOM), wurde durchgeführt. Eine Zusammenfassung der Details der Studie für diese OM-Studie ist unten angegeben.

Zusammenfassung der Studie von CIPRODEX im Vergleich zu FLOXIN

[0034] Sicherheit und Wirksamkeit von topischem CIPRODEX als Suspension für das Ohr (Ciprofloxacin 0,3%/Dexamethason 0,1%) im Vergleich zu FLOXIN als Ohrlösung (Ofloxacin 0,3%) zur Behandlung von akuter Otitis media mit Tympanostomieröhrchen (AOMT).

Aufbau der Studie:

Phase III, randomisiert, für den Auswerfer maskiert, aktiv kontrolliert, Parallelgruppenstudie.

Aufgaben:

- die Nichtunterlegenheit von CIPRODEX-Ohrsuspension im Vergleich zu FLOXIN-Ohrlösung in der klinischen und mikrobiologischen Reaktion bei der Visite zum Test der Heilung (TOC) zu zeigen und
- die Wirksamkeit und Sicherheit von CIPRODEX-Ohrsuspension zur Behandlung von Patienten mit akuter Otitis media und Otorrhoe mit Tympanostomieröhrchen (AOMT) auszuwerten.

Patientenpopulation:

[0035] Ungefähr 500 pädiatrische Patienten mit AOMT und Posttympanostomieröhrchen-Otorrhoe (250/arm) wurden geplant. Insgesamt nahmen 599 Patienten teil.

Diagnose und Hauptkriterien zum Einschluss:

[0036] Pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren mit durchgängigen Tympanostomieröhrchen, bei denen klinisch akute Otitis media und Otorrhoe mit einer Dauer von 3 Wochen oder weniger diagnostiziert worden war, die sichtbar war für Eltern/Wachpersonal, wurden eingeschrieben.

Testprodukt, Dosis und Art der Verabreichung, Chargennummer(n):

CIPRODEX-Ohrsuspension (Ciprofloxacin 0,3%/Dexamethason 0,1%); topische Verabreichung von 4 Tropfen in das/die betroffene(n) Ohr(en) zweimal täglich (BID) 7 Tage lang.

Dauer der Behandlung:

[0037] Es wurde gefordert, dass sich die Patienten entweder 7 Tage lang der Behandlung unterzogen, falls randomisiert, um CIPRODEX zu erhalten, oder 10 Tage, falls randomisiert, um FLOXIN zu erhalten.

Referenztherapie, Dosis und Art der Verabreichung Chargennummer(n):

FLOXIN-Ohrlösung (Ofloxacin 0,3%); topische Verabreichung von 5 Tropfen in das/die infizierte(n) Ohr(en) zweimal täglich (BID) 10 Tage lang.

Kriterien zur Auswertung:

[0038] Nachdem die Nichtunterlegenheit gezeigt wurde, wurden Überlegenheitsanalysen durchgeführt. Die Analysen zur Bestimmung der Überlegenheit basierten auf dem Datensatz von Patienten, die eine Behandlung erhielten, eine positive Prätherapiekultur hatten und die Einschluss/Ausschlusskriterien zur Einschreibung erfüllten (modifizierter Wunsch zur Behandlung, MITT). Die Analysen wurden auch für die Intent-to-treat (ITT)-, nach-Protokoll (PP)- und modifiziert-nach-Protokoll (MPP)-Datensätze durchgeführt.

Wirksamkeit:

[0039] Die zwei Hauptvariablen waren (1) die klinische Reaktion bei der TOC-Visite; solche Patienten, die von den Ärzten als gelöst/geheilt bewertet wurden auf Basis einer Vierpunktskala (0 = gelöst/geheilt, 1 = verbessert, 2 = unverändert, 3 = verschlechtert); und (2) die mikrobiologische Reaktion, Erfolg oder Versagen, bei der TOC-Visite bei Patienten mit positiven Prätherapiekulturen. Sekundäre Wirksamkeitsvariable waren (1) die Zeit bis zum Aufhören der Otorrhoe, wie im Patiententagebuch aufgezeichnet und von dem Arzt bei jeder Visite untersucht, (2) die klinische Reaktion basierend auf einer Vierpunktskala (0 = aufgelöst/geheilt, 1 = verbessert, 2 = unverändert, 3 = verschlechtert); (3) Granulationsgewebe basierend auf einer Vierpunktskala (0 = keines,

1 = mild, 2 = mäßig und 3 = schwer); (4) Gegenwart oder Abwesenheit von Otorrhoe; (5) Otorrhoevolumen basierend auf einer Vierpunktskala (0 = abwesend, 1 = wenig, 2 = mäßig, 3 = schwer) und Farbe/Art der Otorrhoe basierend auf einer Fünfpunktskala (0 = abwesend, 1 = serös, 2 = schleimig, 3 = eitrig, 4 = blutig).

Sicherheit:

[0040] Die Sicherheitsauswertung wurde an allen Patienten durchgeführt, die in der Studie randomisiert waren und mindestens eine Dosis des Studienwirkstoffs erhalten hatten. Die Sicherheitsanalyse basierte auf Folgendem: in welchem Maß sie dem Studienwirkstoff ausgesetzt waren; negativen Ereignissen und einer Audiometrieuntersuchung.

Statistische Methoden:

[0041] Die statistische Aufgabe war es, die Nichtunterlegenheit von CIPRODEX gegenüber FLOXIN in einer klinischen und mikrobiologischen Reaktion bei der TOC-Visite zu zeigen. Zweiseitige 95% Konfidenzintervalle für den Unterschied zwischen Anteilen zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden erzeugt. Da das Ergebnis 0 innerhalb der Konfidenzgrenzen fehlte, wurde eine Nichtunterlegenheit gezeigt und die Analysen ließen es zu, eine Überlegenheit zu beanspruchen. Daher wurden die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen auf klinische und mikrobiologische Reaktion ausgewertet unter Verwendung des Chi-square-Tests der Unabhängigkeit. Für Analysen der sekundären Variablen wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten pro Reaktion in jeder Behandlungsgruppe angegeben und die Unterschiede wurden je nach Eignung beurteilt unter Verwendung von LSMEANS (Mixed Model Analysis of Variance) oder des Chi-square-Tests der Unabhängigkeit. Der Log-Rank-Test (Kaplan-Meier Überlebensanalyse) wurde durchgeführt, um die mittlere Zeit bis zum Aufhören der Otorrhoe zwischen den beiden Behandlungsarten zu vergleichen.

Zusammenfassung-Schlussfolgerungen

- CIPRODEX-Ohrsuspension ist der FLOXIN-Ohrlösung bei der klinischen und mikrobiologischen Reaktion bei der Test-of-cure-(TOC)-Visite überlegen; und
- CIPRODEX-Ohrsuspension ist wirksam und sicher zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit akuter Otitis media und Otorrhoe mit Tympanosotomieeröhrchen (AOMT).

[0042] Diese Daten zeigen die überlegene Wirksamkeit von CIPRODEX, eines Antibiotika-Steroid-Kombinationswirkstoffs zur Behandlung von AOMT, wie in vergleichenden Analysen mit einem auf dem Markt befindlichen Produkt, das für die gleiche Indikation zugelassen ist, gezeigt wurde.

[0043] Diese Studie wertete die Wirksamkeit und Sicherheit von CIPRODEX, einem Antibiotika-Steroidkombinationsprodukt (Ciprofloxacin 0,3%/Dexamethason 0,1%) im Vergleich zu FLOXIN, das nur Antibiotika enthält (Ofloxacin 0,3%) aus. Die Studiendauer war ungefähr 3 Wochen mit vier vorgesehenen Visiten. Die Bedingungen zwischen den Behandlungsgruppen waren identisch außer den Studienwirkstoffen und den jeweiligen Dosierungsplänen. Beide Wirkstoffe wurden topisch verabreicht BID, die FLOXIN-Gruppe erhielt jedoch 5 Tropfen pro Dosis 10 Tage lang (nach Packungseinlage) und die CIPRODEX-Gruppe erhielt 4 Tropfen pro Dosis über 7 Tage. Unterschiede im Ergebnis zwischen den zwei Gruppen werden den Unterschieden in der Behandlung zugerechnet.

Wirksamkeitsergebnisse:

[0044] Insgesamt 599 Patienten konnten für die ITT-Analysen ausgewertet werden, 424 für die MITT-, 460 für die PP- und 357 für die MPP-Analysen. Von dem ITT-Datensatz waren 62% männlich, 81% waren Weiße, 41% betrafen das rechte Ohr, 36% betrafen das linke Ohr und 23% betrafen beide Ohren. Das mittlere Alter war 2,45 Jahre und die mittlere Dauer der laufenden Episode von AOMT war 4,49 Tage im rechten Ohr und 4,71 Tage im linken Ohr. Bei den primären Analysen war bei der TOC-Visite CIPRODEX FLOXIN überlegen in Bezug auf die klinische Heilung bei allen Datensätzen ($p \leq 0,0027$) und der mikrobiologischen Auslöschung bei den MITT- und MPP-Datensätzen ($p \leq 0,0061$). Außerdem war bei allen Datensätzen CIPRODEX FLOXIN überlegen in Bezug auf die Versagensrate bei der Behandlung ($p \leq 0,0189$). Bei Analysen der sekundären Wirksamkeitsvariablen war CIPRODEX FLOXIN überlegen in Bezug auf die Zeit bis zum Aufhören der Otorrhoe bei allen Datensätzen ($p \leq 0,018$). Klinisch bedeutet dies ein Aufhören der Otorrhoe in 20 bis 33% kürzerer Zeit für die mit CIPRODEX behandelten Patienten im Vergleich zu den mit FLOXIN behandelten Patienten (mittlere Zeit 4 Tage für CIPRODEX gegenüber 5 bis 6 Tagen für FLOXIN). Für die verbleibenden sekundären Wirksamkeitsvariablen, Verbesserung der klinischen Reaktion, Abwesenheit der Otorrhoe, Reduktion des

Otorrhoevolumens und Abwesenheit von Otorrhoefarbe, war CIPRODEX FLOXIN bei jeder Studienvsiste nach dem Startpunkt überlegen ($p \leq 0,0023$, $p \leq 0,0012$, $p \leq 0,0003$ bzw. $p \leq 0,0003$). Außerdem war bei den Studienvsiten am Tag 11 und Tag 18 CIPRODEX FLOXIN überlegen im Hinblick auf die Reduktion an Granulationsgewebe ($p = 0,0086$ bzw. $p = 0,0383$). Diese Ergebnisse zeigen, dass CIPRODEX nicht nur eine wirksamere Behandlung für AOMT im Vergleich zu FLOXIN ist, sondern auch zu einem schnelleren Ansprechen auf die Behandlung und einem Auflösen der klinischen Zeichen und Symptome von AOMT im Vergleich zu FLOXIN führt. CIPRODEX ist wirksam bei der Behandlung von akuter Otitis media mit Otorrhoe bei Tympanostomie-(AOMT)-Patienten und führt bei 90% der Patienten zu klinischer Heilung, bei 92% der Patienten mit mikrobiologischem Erfolg und zu einer mittleren Zeit bis zum Aufhören der Otorrhoe von 4 Tagen.

Wirksamkeitsschlussfolgerungen:

1. CIPRODEX ist FLOXIN bei der klinischen Heilung bei der TOC-Visite überlegen.

Klinische Heilungsraten und 95% Konfidenzintervalle je Behandlungsgruppe (alle Datensätze) Behandlung

	CIPRODEX				FLOXIN							
	Klinische Heilung				Klinische Heilung							
	Nein		Ja		Nein		Ja					
Daten satz	N	%	N	%	N	%	N	%	Delta	unterer	oberer	P-Wert ^a
ITT	75	25,25	222	74,75	117	38,74	185	61,26	13,49	6,10	20,88	0,0004
MITT	43	20,67	165	79,33	78	36,11	138	63,89	15,44	6,99	23,88	0,0004
PP	28	12,07	204	87,93	50	22,73	170	77,27	10,66	3,71	17,60	0,0027
MPP	18	10,00	162	90,00	37	21,76	133	78,24	11,76	4,17	19,36	0,0025

^a Chi-square-Test der Unabhängigkeit (Fisher's exakter Test, wenn $N < 5$).

2. CIPRODEX ist FLOXIN überlegen im Hinblick auf die mikrobiologische Auslöschung bei der TOC-Visite.

Mikrobiologische Auslöschungsraten und 95% Konfidenzintervalle pro Behandlungsgruppe (alle Datensätze)

	Behandlung											
	CIPRODEX				FLOXIN							
	Mikrobiologische Auslöschung				Mikrobiologische Auslöschung							
	Versagen		Erfolg		Versagen		Erfolg					
Daten satz	N	%	N	%	N	%	N	%	Delta	unterer	oberer	P-Wert ^a
ITT	128	43,10	169	56,90	154	50,99	148	49,01	7,90	-0,07	15,87	0,0529
MITT	41	19,71	167	80,29	72	33,33	144	66,67	13,62	5,33	21,91	0,0015
PP	67	28,88	165	71,12	81	36,82	139	63,18	7,94	-0,70	16,58	0,0722
MPP	15	8,33	165	91,67	31	18,24	139	81,76	9,90	2,83	16,97	0,0061

^a Chi-square-Test der Unabhängigkeit (Fisher's exakter Test, wenn $N < 5$).

3. CIPRODEX ist FLOXIN überlegen in Bezug auf die Versagensrate bei der Behandlung.

Unterbrechungen aufgrund eines Behandlungsversagens pro Behandlungsgruppe

	Behandlung								
	CIPRODEX				FLOXIN				
	Behandlungsversagen				Behandlungsversagen				
	Nein		Ja		Nein		Ja		
Daten-satz	N	%	N	%	N	%	N	%	P-Wert ^a
ITT	281	94,61	16	5,39	270	89,40	32	10,60	0,0189
MITT	199	95,67	9	4,33	192	88,89	24	11,11	0,0091
PP	220	94,83	12	5,17	188	85,45	32	14,55	0,0008
MPP	172	95,56	8	4,44	146	85,88	24	14,12	0,0017

^a Chi-square-Test der Unabhängigkeit (Fisher's exakter Test, wenn N < 5).

4. CIPRODEX ist FLOXIN überlegen im Hinblick auf die Verbesserung des klinischen Ansprechens an den Tagen 3, 11 und 18

Klinisches Ansprechen pro Behandlungsgruppe (MITT)

		Behandlung				
		CIPRODEX		FLOXIN		
Visite	Klinisches Ansprechen	N	%	N	%	P-Wert ^a
Tag 3	Fehlend	1	0	0	0	< 0,0001
	Geheilt	64	30,92	38	17,59	
	Verbessert	130	62,80	134	62,04	
	Unverändert	9	4,35	35	16,20	
	Schlechter	4	1,93	9	4,17	
Tag 11	Fehlend	1	0	0	0	< 0,0001
	Geheilt	174	84,06	136	62,96	
	Verbessert	25	12,08	58	26,85	
	Unverändert	4	1,93	12	5,56	
	Schlechter	4	1,93	10	4,63	
Tag 18	Fehlend	1	0	0	0	0,0023
	Geheilt	174	84,06	153	70,83	
	Verbessert	20	9,66	38	17,59	
	Unverändert	6	2,90	12	5,56	
	Schlechter	7	3,38	13	6,02	

^a Behandlungsunterschied gemäß LSMEANS (Mixed Model Analysis of Variance)

5. CIPRODEX ist FLOXIN überlegen in Bezug auf die Zeit bis zum Aufhören der Otorrhoe

Zeit bis zum Aufhören der Otorrhoe pro Behandlungsgruppe (MITT)

	Behandlung		p-Wert ^a
	CIPRODEX	FLOXIN	
Mittlerer	6,02	7,10	0,0204
Median	4,00	5,00	
Std	4,87	4,68	
N	208	216	
Min	2	2	
Max	21	21	

^a Log-Rank-Test (Kaplan-Meier Überlebensanalyse)

6. CIPRODEX ist FLOXIN überlegen in Bezug auf die Abwesenheit der Otorrhoe an den Tagen 3, 11 und 18.

Vorliegen/Abwesenheit von Otorrhoe pro Behandlungsgruppe (MITT)

		Behandlung				
		CIPRODEX		FLOXIN		
Visite	Otorrhoe	N	%	N	%	P-Wert ^a
Tag 1	Vorhanden	208	100,00	216	100,00	0,0012
Tag 3	Nicht vorhanden	67	32,21	40	18,52	
Tag 11	Vorhanden	141	67,79	176	81,48	< 0,0001
	Nicht vorhanden	176	84,62	137	63,43	
	Vorhanden	32	15,38	79	36,57	
Tag 18	Fehlend	1	0	0	0	0,0004
	Nicht vorhanden	176	85,02	153	70,83	
	Vorhanden	31	14,98	63	29,17	

^a Chi-square-Test der Unabhängigkeit (Fisher's exakter Test, wenn N < 5).

7. CIPRODEX ist FLOXIN überlegen in Bezug auf die Verminderung des Granulationsgewebes an den Tagen 11 und 18.

Granulationsgewebe pro Behandlungsgruppe (MITT)

		Behandlung				
		CIPRODEX		FLOXIN		
Visite	Granulationsgewebe	N	%	N	%	P-Wert ^a
Tag 1	Abwesend	159	76,44	175	81,02	0,3449
	Mild	30	14,42	21	9,72	
	Mäßig	15	7,21	16	7,41	
	Schwer	4	1,92	4	1,85	
Tag 3	Fehlend	1	0	0	0	0,3285
	Abwesend	177	85,51	182	84,26	
	Mild	24	11,59	22	10,19	
	Mäßig	6	2,90	10	4,63	
Tag 11	Schwer	0	0,00	2	0,93	0,0086
	Fehlend	1	0	0	0	
	Abwesend	198	95,65	186	86,11	
	Mild	8	3,86	22	10,19	
Tag 18	Mäßig	1	0,48	8	3,70	0,0383
	Fehlend	1	0	0	0	
	Abwesend	203	98,07	192	88,89	
	Mild	3	1,45	21	9,72	
	Mäßig	1	0,48	3	1,39	

^a Behandlungsunterschied gemäß LSMEANS (Mixed Model Analysis of Variance)

8. CIPRODEX ist FLOXIN überlegen in Bezug auf die Reduktion des Otorrhoevolumens an den Tagen 3, 11 und 18.

Volumen pro Behandlungsgruppe (MITT)

		Behandlung				
		CIPRODEX		FLOXIN		
Visite	Volumen	N	%	N	%	P-Wert ^a
Tag 1	Wenig	17	8,17	14	6,48	0,3195
	Mäßig	104	50,00	99	45,83	
	Reichlich	87	41,83	103	47,69	
Tag 3	Fehlend	1	0	0	0	< 0,0001
	Abwesend	66	31,88	39	18,06	
	Wenig	98	47,34	84	38,89	
	Mäßig	34	16,43	77	35,65	
	Reichlich	9	4,35	16	7,41	
Tag 11	Fehlend	1	0	0	0	< 0,0001
	Abwesend	175	84,54	136	62,96	
	Wenig	19	9,18	42	19,44	
	Mäßig	7	3,38	26	12,04	
	Reichlich	6	2,90	12	5,56	
Tag 18	Fehlend	2	0	0	0	0,0003
	Abwesend	175	84,95	153	70,83	
	Wenig	14	6,80	21	9,72	
	Mäßig	8	3,88	27	12,50	
	Reichlich	9	4,37	15	6,94	

^a Behandlungsunterschied gemäß LSMEANS (Mixed Model Analysis of Variance)

9. CIPRODEX ist FLOXIN überlegen in Bezug auf die Abwesenheit von Otorrhoefarbe und weniger eitrig Otorrhoe am Tag 3 und Abwesenheit von Otorrhoefarbe und weniger schleimiger Otorrhoe an den Tagen 11 und 18.

Farbe/Art pro Behandlungsgruppe (MITT)

Behandlung

Visite	Farbe/Art	CIPRODEX		FLOXIN		P-Wert ^a
		N	%	N	%	
Tag 1	Nicht vorhanden	0	0	0	0	^b
	Serös	21	60,00	14	40,00	0,2301
	Schleimig	100	54,64	83	45,36	0,1417
	Eitrig	149	46,71	170	53,29	0,0607
	Blutig	14	48,28	15	51,72	0,8335
Tag 3	Nicht vorhanden	67	63,21	39	36,79	0,0003
	Serös	55	48,67	58	51,33	0,8593
	Schleimig	63	43,75	81	56,25	0,2244
	Eitrig	36	38,71	57	61,29	0,0461
	Blutig	1	14,29	6	85,71	0,1244
Tag 11	Nicht vorhanden	176	56,23	137	43,77	0,0000
	Serös	12	34,29	23	65,71	0,0770
	Schleimig	7	15,91	37	84,09	0,0000
	Eitrig	14	40,00	21	60,00	0,2879
	Blutig	0	0,00	3	100,00	0,2488
Tag 18	Nicht vorhanden	176	53,50	153	46,50	0,0002
	Serös	8	44,44	10	55,56	0,7183
	Schleimig	7	18,42	31	81,58	0,0001
	Eitrig	18	41,86	25	58,14	0,3510
	Blutig	0	0,00	2	100,00	0,4992

^a Chi-square-Test der Unabhängigkeit (Fisher's exakter Test, wenn N < 5).

^b Konnte nicht berechnet werden.

Sicherheitsergebnisse:

[0045] Die Sicherheit von CIPRODEX und FLOXIN wurde bei 599 pädiatrischen Patienten mit akuter Otitis media mit Tyrripanostomieröhrchen ausgewertet. Keine schwer wiegenden negativen Ereignisse in Bezug auf die Therapie wurden während dieser Studie berichtet. 78 Patienten (CIPRODEX: 32; FLOXIN: 46) wurden aufgrund negativer Ereignisse aus der Studie genommen, von denen 76 auf nicht mit der Behandlung in Beziehung stehenden Ereignissen beruhten. Negative Ereignisse bei der Gesamtsicherheitspopulation waren alle nicht schwer wiegend mit Ausnahme von drei Berichten (Bauchschmerzen, Lungenentzündung, Cellulitis) und waren im Allgemeinen mild bis mäßig, lösten sich gewöhnlich mit oder ohne Behandlung und verhinderten im Allgemeinen nicht, dass der Patient die Studie fortsetzte. Gleiche Arten von negativen Ereignissen, die die Ohren betrafen oder nicht, wurden bei der Kleinkind- und Säuglingspopulation und der Kinderpopulation für CIPRODEX und FLOXIN aufgezeichnet. Es wurden keine Trends beobachtet bei der Analyse negativer Ereignisse nach Alterskategorie weder innerhalb noch zwischen den CIPRODEX- und FLOXIN-Behandlungsgruppen. Nur drei Patienten bei der adoleszenten Population wurden eingeschrieben und bei keinem von den Heranwachsenden wurden negative Ereignisse berichtet.

[0046] Der Audiometrietest wurde durchgeführt, um die Sicherheit von CIPRODEX in der pädiatrischen Population weiter festzustellen. Kein klinisch relevanter oder statistisch signifikanter ($p = 0,3863$) Unterschied in

der mittleren Veränderung der Sprachaufnahmegrenze (SRT) vom Startpunkt wurde zwischen CIPRODEX und FLOXIN beobachtet und es wurde keine klinisch relevante Abnahme des Hörvermögens von der Grundlinie aus bei CIPRODEX oder FLOXIN beobachtet basierend auf der Beurteilung von Knochen- und Luftkonduktionsaudiometrieparametern.

[0047] CIPRODEX, das zweimal täglich in das betroffene Ohr/die betroffenen Ohren verabreicht wird, ist sicher und wird von pädiatrischen Patienten mit akuter Otitis media mit Tympanostomieröhrchen gut toleriert basierend auf einer Übersicht von negativen Ereignissen und einer Beurteilung der Audiometrieparameter.

Schlussfolgerungen zur Sicherheit:

1. CIPRODEX, das zweimal täglich in das betroffene Ohr/die betroffenen Ohren verabreicht wird, ist sicher und wird von pädiatrischen Patienten mit akuter Otitis media mit Tympanostomieröhrchen gut toleriert basierend auf einer Übersicht von negativen Ereignissen und einer Beurteilung der Audiometrieparameter.
2. Negative Ereignisse in der gesamten Sicherheitspopulation waren alle nicht schwer wiegend mit Ausnahme von drei Berichten (Bauchschmerzen, Lungenentzündung, Cellulitis), waren allgemein mild bis mäßig, lösten sich gewöhnlich mit oder ohne Behandlung und verhinderten im Allgemeinen nicht, dass der Patienten die Studie fortsetzte.
3. Kein klinisch relevanter oder statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren Veränderung der Spracherkennungsgrenze (SRT) von der Grundlinie wurde beobachtet zwischen CIPRODEX und FLOXIN.
4. Keine klinisch relevante Abnahme des Hörvermögens von der Grundlinie wurde beobachtet mit CIPRODEX oder FLOXIN basierend auf der Beurteilung von Knochen- und Luftkonduktionsaudiometrie-Parametern.

[0048] Die Erfindung wurde unter Bezugnahme auf bestimmte bevorzugte Ausführungsformen beschrieben. Die oben beschriebenen Ausführungsformen werden daher in jeder Hinsicht als erläuternd und nicht beschränkend angesehen, wobei der Schutzbereich der Erfindung in den beigefügten Ansprüchen und nicht in der vorhergehenden Beschreibung angegeben ist.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Kombination aus Ciprofloxacin und Dexamethason zur Herstellung einer wässrigen Suspensionszusammensetzung zur Behandlung von Otitis media und einer offenen Trommelfellmembran in mindestens einem Ohr durch topische Verabreichung der Zusammensetzung in den Ohrkanal eines Ohrs eines Patienten.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die wässrige Suspensionszusammensetzung

- a) 0,01 bis 0,5% (Gew.) Dexamethason;
 - b) 0,1 bis 0,4% (Gew.) Ciprofloxacin;
 - c) ein Tonizitätsmittel, das im Wesentlichen aus NaCl in einer Menge besteht, die ausreicht, damit die Zusammensetzung eine Osmolalität von etwa 250 bis 350 mOsm hat;
 - d) 0,1 bis 0,5% (Gew.) eines nichtionischen Polymers;
 - e) 0,01 bis 0,2% (Gew.) eines nichtionischen Tensids und
 - f) einen Puffer
- enthält, wobei die Zusammensetzung einen pH-Wert von 3 bis 5 hat.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Dexamethason Dexamethasonalkohol ist und das Ciprofloxacin Ciprofloxacinhydrochloridmonohydrat ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die wässrige Suspensionszusammensetzung 0,1 % (Gew.) Dexamethason und 0,3% (Gew.) Ciprofloxacin enthält.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei drei oder vier Tropfen der wässrigen Suspensionszusammensetzung zweimal am Tag in das Ohr des Patienten verabreicht werden, wobei jeder Tropfen etwa 30 bis 35 µl ausmacht.

6. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die wässrige Suspensionszusammensetzung im Wesentlichen aus

- a) 0,1% (Gew.) Dexamethasonalkohol;
- b) 0,35% (Gew.) Ciprofloxacinhydrochloridmonohydrat;

- c) NaCl in einer Menge, die ausreicht, dass die Zusammensetzung eine Osmolalität von etwa 250 bis 350 mOsm hat;
- d) 0,2% (Gew.) Hydroxyethylcellulose;
- e) 0,05% (Gew.) Tyloxapol;
- f) einem Puffer, der Natriumacetat und Essigsäure enthält;
- g) 0,01% (Gew.) Benzalkoniumchlorid;
- h) 0,01% (Gew.) Edetatdinatrium;
- i) 0,6% (Gew.) Borsäure besteht und
wobei die Zusammensetzung einen pH-Wert von etwa 4,5 hat.

7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Behandlung weiterhin die Stufe aufweist, dass der Tragus gepumpt wird, um die wässrige Suspensionszusammensetzung durch das offene Trommelfell und in das Mittelohr zu drücken.

8. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Dexamethason eine durchschnittliche Teilchengröße basierend auf dem mittleren Volumen von weniger als 3 μm hat.

9. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Otitis media akute Otitis media ist.

10. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Otitis media chronische eitrige Otitis media ist.

11. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die wässrige Suspensionszusammensetzung, die eine Kombination aus Ciprofloxacin und Dexamethason enthält, mit Hinweisen zur Verwendung verpackt wird, die angeben, dass die Zusammensetzung verwendet werden kann, um Otitis media bei Patienten mit einer offenen Trommelfellmembran zu behandeln.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Fig. 1

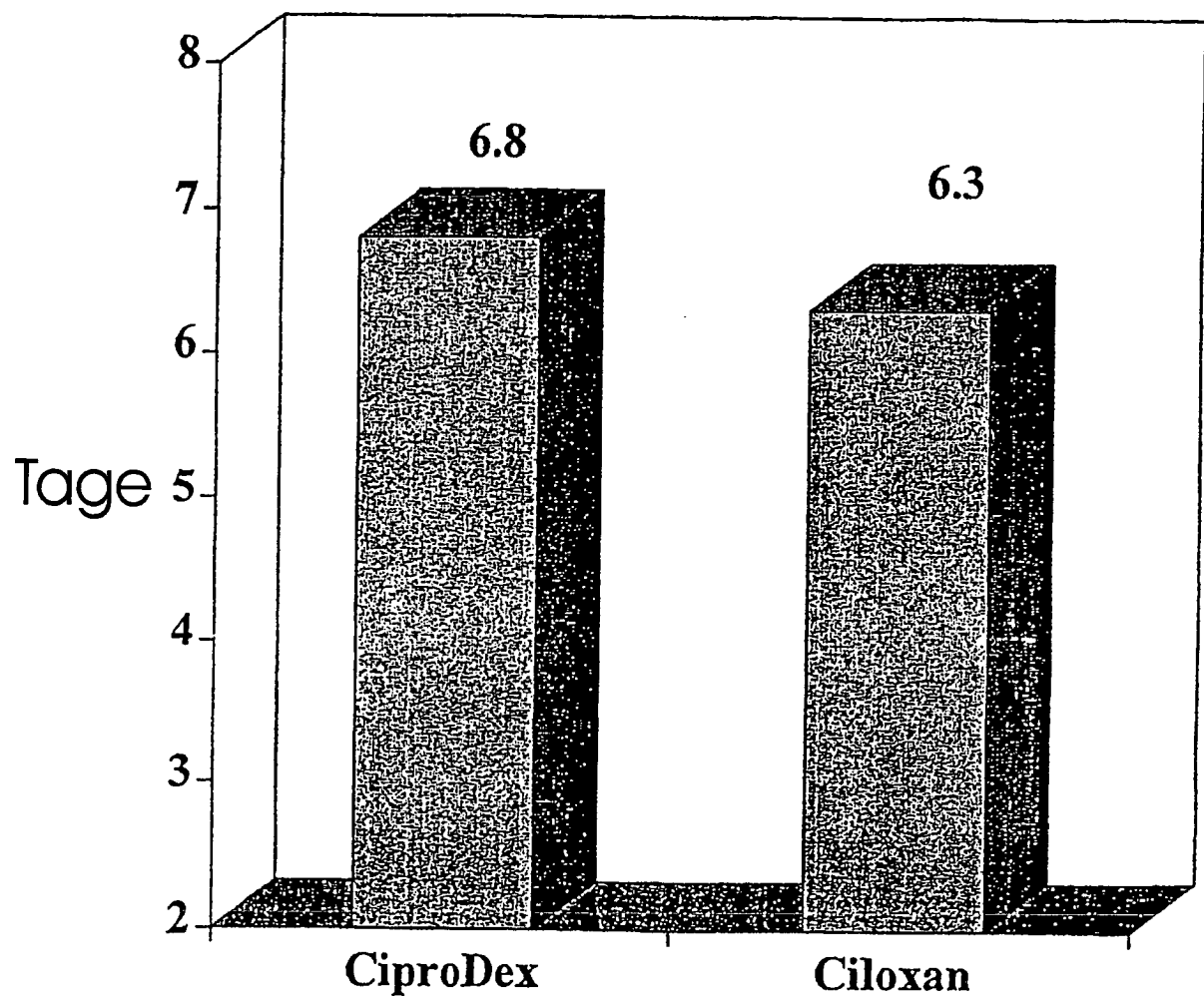


Fig. 2

