

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 419 204**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2009 E 09753336 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 2293794**

54 Título: **Métodos para tratar a mamíferos con disfunciones de la trompa de Eustaquio**

30 Prioridad:

27.05.2008 AU 2008902659

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.08.2013

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF MELBOURNE (100.0%)
University of Melbourne
Victoria 3010 , AU**

72 Inventor/es:

**ANDERSON, COLIN RUSSELL y
FRANZ, BURKHARD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 419 204 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Métodos para tratar a mamíferos con disfunciones de la trompa de Eustaquio

Campo de la invención.

5 En general, la presente invención se refiere a composiciones para tratar médicamente a mamíferos (incluyendo seres humanos) y, en particular, a mamíferos con disfunciones de la trompa de Eustaquio. La invención también se refiere a la fabricación de medicamentos para el tratamiento de disfunciones de la trompa de Eustaquio.

Antecedentes de la invención.

10 La trompa de Eustaquio (ET; del inglés, Eustachian tube), a la que también se hace a menudo referencia como "trompa auditiva", conecta la cavidad del oído medio con la parte posterior de la nariz/garganta (nasofaringe). La ET es un tubo cuya tercera parte está hecha de hueso, y el resto de cartílago. En un ser humano, la ET está normalmente cerrada con su pared colapsada, pero se puede abrir para dejar pasar algo de aire con objeto de que se igualen las presiones entre el oído medio y el ambiente externo. La apertura de este modo puede ser llevada a cabo al tragar, bostezar o masticar. La incapacidad para regular o alcanzar voluntariamente la igualación de presiones (por ejemplo, durante vuelos en avión, durante el buceo, o a causa de ciertos estados morbosos) crea un bloqueo al que a menudo se hace referencia como "disfunción de la ET".

15 La ET sirve también para drenar moco o fluido del oído medio. La capacidad de la ET para actuar como un eficaz tubo de drenaje disminuye cuando se bloquea por desequilibrios de presión. Los bloqueos de esta naturaleza pueden aparecer por infecciones en las vías aéreas superiores o por respuestas alérgicas. El síntoma más común del bloqueo de la ET es el dolor de oído, que es a menudo más frecuente en niños porque la ET es más corta y más horizontal, siendo esto último lo que hace más difícil el drenaje de fluido. Además, dependiendo de la gravedad del bloqueo, también puede haber diferentes niveles de deterioro de la audición asociados con el bloqueo de la ET. También hay niños nacidos con una debilidad intrínseca de la función de la trompa de Eustaquio. Esto puede ser un fenómeno genético.

20 Hay diversas enfermedades en que la disfunción de la trompa de Eustaquio representa el mecanismo patológico subyacente primario, y, por lo tanto, representan posibles indicaciones terapéuticas. El grupo más común de indicaciones terapéuticas es la otitis media (OM), también conocida como "inflamación del oído medio".

25 La OM presenta diversas características y, aunque la terminología y las definiciones no están universalmente aceptadas, es posible describir lo siguiente:

30 La otitis media aguda (AOM; del inglés, acute otitis media) se caracteriza por un rápido inicio y una corta duración de signos y síntomas, que pueden ser locales (tal como otalgia) y/o sistémicos (fiebre y vómitos). Durante las fases tempranas de la infección, puede que la AOM no esté asociada con efusión (fluido en el oído medio). Sin embargo, la efusión es una consecuencia de la AOM. Se produce generalmente un alivio de los síntomas antes del aclaramiento de la efusión.

35 Se produce una otitis media con efusión (OME; del inglés, otitis media with effusion) (también conocida como otitis media serosa u otitis media secretora, o mediante la expresión popular "oído pegajoso") cuando un bloqueo en la trompa de Eustaquio conduce a una presión negativa en el oído medio y a un exudado de fluido descargado desde la mucosa del oído medio. La efusión puede ser serosa, mucosa o purulenta (o una combinación de éstas). La OME puede seguir a una AOM o puede producirse sin una AOM previa. La OME dura a menudo más tiempo (subaguda o crónica) y es a menudo asintomática.

40 La OME se trata habitualmente insertando pequeños tubos (llamados tubos de ventilación) en la membrana timpánica (o tambor del oído), lo que facilita el drenaje de todo fluido acumulado en el oído medio e iguala además continuamente las presiones en el oído medio. Sin embargo, desafortunadamente, la inserción de tubos de ventilación de este modo requiere una intervención quirúrgica invasiva. Además, el mantenimiento de la ET abierta con tubos de ventilación aumenta también el riesgo de una infección desde el medio ambiente y a través de la ET, debido a la pérdida de un colchón de aire.

45 La aerotitis media (AM) (también conocida como barotrauma o "bloqueo del oído") se produce después de un aumento de la presión del aire ambiental, tal como cuando se vuela o durante el uso de una cámara hipobárica. La diferencia de presiones resultante entre el oído medio y la atmósfera estira la membrana timpánica produciendo malestar o dolor. Otros síntomas pueden incluir una ligera pérdida de audición, una sensación de plenitud en los oídos y mareos.

50 La OM es un importante problema de salud en todo el mundo. Es la enfermedad más común para la cual los niños reciben asistencia médica en los Estados Unidos y en la mayoría de los países desarrollados y en desarrollo del

mundo. Las estadísticas indican que, sólo en 1990, en los Estados Unidos se realizaron 24,5 millones de visitas a consultas médicas para la OM, lo que representa un aumento superior al 200% con respecto a las comunicadas en los años 1980. Se estima que el 83% de todos los niños habrán experimentado al menos un episodio de OM aguda (AOM) a los 3 años de edad y que más del 40% de los niños habrán experimentado tres o más episodios de AOM a esta edad. Aunque ya sólo está asociada muy raramente con mortalidad, la morbilidad asociada con la OM es significativa. La otitis media con efusión (OME) es la causa más común de la pérdida adquirida de audición en la infancia, siendo los retrasos en la conducta, la enseñanza y el desarrollo del lenguaje unas consecuencias adicionales de su inicio precoz.

Aparte de las soluciones quirúrgicas a las que se hizo referencia anteriormente, que dependen de la causa y la gravedad de los síntomas asociados con la disfunción de la ET, los médicos pueden prescribir descongestivos, antihistamínicos o esteroides. Se cree que los descongestivos y los antihistamínicos reducen la hinchazón de la mucosa, pero no existe ninguna prueba científica de que los descongestivos o los antihistamínicos faciliten la función de la trompa de Eustaquio. Los esteroides tienen la desventaja de que están potencialmente asociados con graves efectos secundarios.

La presente invención se dirige a proporcionar un tratamiento eficaz para disfunciones de la ET que alivie beneficiosamente algunos de, o todos, los síntomas asociados con trastornos o disfunciones de la ET.

Sumario de la invención.

En un aspecto, la invención proporciona el tratamiento de una disfunción de la trompa de Eustaquio (tal como la otitis media), que incluye la operación de aplicar tópicamente a un paciente una cantidad eficaz de betahistina, de acuerdo con las reivindicaciones.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición tópica que comprende betahistina para el tratamiento de una disfunción de la trompa de Eustaquio, de acuerdo con las reivindicaciones.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de betahistina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de disfunciones de la trompa de Eustaquio, en donde el medicamento se va a aplicar tópicamente a la trompa de Eustaquio de un sujeto que lo necesita, o a la nasofaringe mucosa nasal.

En aún otro aspecto, la invención proporciona una composición tópica que comprende betahistina en forma de gotas nasales o de un pulverizador nasal calibrado, para el tratamiento de disfunciones de la trompa de Eustaquio.

Breve descripción de las figuras.

Figura 1: Una ilustración de un protocolo experimental que se puede emplear para controlar la función de la trompa de Eustaquio en un modelo de rata.

Figura 2: Una representación de un registro de presión de la función de la trompa de Eustaquio en una rata anestesiada.

Figura 3: Un gráfico que representa el efecto medio de la betahistina-diHCl (5 µl; Vasomotal) aplicada a la trompa de Eustaquio sobre la igualación de presiones en el oído medio [n = 5, oído derecho, % de cambio proporcional de presión al tragar frente al número de ensayo (C1-S6)].

Figura 4: Un gráfico que representa el efecto medio de la betahistina-diHCl (5 µl; Vasomotal) aplicada a la nasofaringe sobre la igualación de presiones en el oído medio [n = 4, oído derecho, % de cambio proporcional de presión al tragar frente al número de ensayo (C1-S6)].

Figura 5: Un gráfico que representa el efecto medio de la betahistina-diHCl aplicada sistémicamente sobre la igualación de presiones en el oído medio [n = 5, oído derecho, % de cambio proporcional de presión al tragar frente al número de ensayo (C1-S9)].

Figura 6: Un gráfico que representa el efecto medio de 10 µl de betahistina-diHCl en una concentración de 4 mg/ml, aplicada a la nasofaringe, sobre la igualación de presiones en el oído medio [n = 4, oído derecho, respuesta normalizada con respecto al testigo frente al tiempo (min)].

Figura 7: Un gráfico que representa el efecto medio de 10 µl de betahistina-diHCl en una concentración de 2 mg/ml [n = 3, ± error estándar de la media; respuesta normalizada con respecto al testigo frente al tiempo (min)].

Figura 8: Un gráfico que representa el efecto medio de 10 µl de betahistina-diHCl en una concentración de 8 mg/ml en un solo animal (—■—) frente a un solo animal con disolución salina (—◆—), aplicadas a la nasofaringe [% del testigo frente al tiempo (min) después de la administración de betahistina/disolución salina].

Descripción detallada de la invención.

La betahistina ha sido utilizada sistémicamente en el tratamiento de la enfermedad de Ménière. Está disponible bajo el nombre comercial SERC® (Solvay Pharma Inc.) en forma de tabletas de 8 mg, 16 mg y 24 mg. La enfermedad de Ménière es un trastorno del equilibrio que se caracteriza por síntomas tales como vértigo episódico, pitidos en el oído (acúfenos), una sensación de plenitud o presión en el oído, pérdida de audición, náuseas y vómitos. No está claro el mecanismo de acción exacto de la betahistina en el tratamiento de la enfermedad de Ménière (ni la localización principal de su acción). Habiéndose presentado como un fármaco de tipo histamina, se han propuesto múltiples efectos. Sin embargo, se acepta generalmente que su acción sobre el sistema vascular ocasionará una oxigenación beneficiosa en el oído interno. También se proponen como posibles efectos terapéuticos la supresión de un sistema vestibular sobreexcitado en el órgano periférico y mecanismos neurales centrales de amortiguación.

Aunque se cree que la betahistina ejerce una acción similar a la de la histamina, experimentos llevados a cabo por los presentes inventores sugieren que su acción sobre la ET es diferente a la acción de la histamina. Esto es contrario a los informes que observan una función de ET agravada en seres humanos a los que se ha administrado histamina (véanse Walker S. B., Shapiro G. G., Bierman C. W., Morgan M. S., Marshall S. G., Furukawa C. T. y Pierson W. E.; *Induction of Eustachian tube dysfunction with histamine nasal provocation*, J. Allergy Clin. Immunol. 76: 158-162, 1985; Skoner D. P., Doyle W. J. y Fireman P.; *Eustachian tube obstruction (ETO) after histamine nasal provocation – a double-blind dose-response study*, J. Allergy Clin. Immunol. 79: 27-31, 1987; y Downs B. W., Butehorn H. F. 3º, Prazma J., Rose A. S., Stamat J. C. y Pillsbury H. C. 3º; *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 124: 414-420, 2001). La presente invención se basa (en parte) en el descubrimiento de que, contrariamente a las enseñanzas de la técnica anterior, la betahistina puede ejercer al menos parte de sus efectos beneficiosos en la enfermedad de Ménière y en otros trastornos de desequilibrio al dirigirse al funcionamiento de la ET. Más específicamente, la invención se basa en el descubrimiento de que la betahistina, cuando se administra tópicamente a la ET, mejora eficazmente las funciones de la ET en mamíferos.

Como se utilizan en esta memoria, las expresiones "disfunción de la trompa de Eustaquio" y "trastorno de la trompa de Eustaquio" se refieren a la hipofunción de la trompa de Eustaquio. La hipofunción está directamente relacionada con la incapacidad de un sujeto para igualar las presiones entre el oído medio y el ambiente externo. Una hipofunción de la ET de larga duración puede conducir a la acumulación de moco o fluido en el espacio del oído medio. La absorción continuada de oxígeno aumenta además la presión en el oído medio. La disfunción de la ET puede presentarse como resultado de una enfermedad, tal como una infección bacteriana (tal como un resfriado común) o una infección vírica (tal como una gripe). Las contaminaciones y otros alérgenos pueden ser también responsables de la disfunción de la ET. La obesidad puede también predisponer a una persona a una disfunción de la ET porque un exceso de depósitos grasos alrededor del conducto de la ET puede hacer que se estreche la ET, lo que hace que las personas obesas sean más susceptibles al bloqueo de la ET. También se puede producir una disfunción de la ET cuando hay un cambio repentino o prolongado de presión, tal como durante un viaje en avión o durante el buceo. Otros estados, tales como pólipos nasales, una fisura palatina o un tumor de base craneal, también se caracterizan a menudo por una disfunción de la ET. La presente invención también contempla el uso de la presente invención en el tratamiento de la enfermedad de Ménière, el vértigo, la otitis media (incluyendo AOM, OME y AM) u otros trastornos que se caracterizan por una disfunción de la ET.

En una realización, la invención contempla específicamente el uso de betahistina aplicada tópicamente en el tratamiento de la OM y, más particularmente, de la otitis media con efusión (OME). Aunque la OME se puede presentar tanto en adultos como en niños, es de particular importancia en los niños porque puede dar lugar a un deterioro de la audición y conducir a dificultades en el aprendizaje y a problemas en el desarrollo del lenguaje. Como tal, en una realización, la invención se dirige al tratamiento de la OME en un niño.

Además, como se utilizan en esta memoria, las expresiones "tópico", "aplicar tópicamente" y similares se refieren al acto de aplicar un medicamento o composición a una superficie corporal. En relación con la presente invención, la superficie corporal es la nasofaringe mucosa nasal y las aberturas de las trompas de Eustaquio. Los medicamentos o composiciones tópicos para uso en la presente invención se presentan en forma de ungüentos, cremas, geles, gotas, pastas, polvos y formas de dosificación por pulverización. En relación con la presente invención, el sitio de administración de las composiciones o medicamentos tópicos es preferiblemente a través de la nariz.

Sin pretender ninguna vinculación teórica, el efecto presentado por la betahistina sobre la ET sugiere que la betahistina actúa en la ET sobre una variedad diferente de receptores en comparación con la histamina. La betahistina es un potente antagonista del receptor H3 y un relativamente débil (mucho más débil que la histamina) agonista de H1. Los receptores H3 se asocian exclusivamente con el tejido nervioso, particularmente los terminales nerviosos, donde su activación inhibe la liberación de neurotransmisores. Esto se aplica a terminales parasimpáticos, simpáticos y nociceptivos, todos los cuales están presentes en las paredes de la ET y son potencialmente capaces de influir en la función de la ET a través de un cambio en la secreción glandular que facilita la apertura de la ET.

Un beneficio de aplicar tópicamente betahistina es que se administra en el sitio donde se busca la acción. A este respecto, y de nuevo sin pretender una vinculación teórica, se piensa que la aplicación tópica de betahistina que entra en contacto con la ET conduce a la modificación de la tensión superficial y potencia la función de apertura de la ET.

- 5 Como otra ventaja, la aplicación tópica necesitará además dosis mucho menores que la aplicación sistémica; por lo tanto, es menos probable que se produzcan efectos secundarios.

10 Por medio de estudios llevados a cabo con pacientes con enfermedad de Ménière, se sabe que la administración oral de betahistina puede causar efectos secundarios desagradables, tales como malestar gástrico, náuseas, dolor de cabeza, erupciones cutáneas de diversos tipos, urticaria y comezón. Se plantea que, por medio de la administración tópica de betahistina de acuerdo con la presente invención, al menos parte de, si no todos, estos efectos secundarios se pueden evitar o como mínimo se pueden minimizar.

Se ha de entender que la referencia a "tratar" o "tratamiento" en esta memoria incluye el tratamiento profiláctico o preventivo así como el tratamiento terapéutico.

15 La invención se dirige a aplicaciones tópicas de betahistina para el tratamiento de disfunciones de la ET. Como se utiliza en esta memoria, la referencia a "betahistina" incluye el compuesto N-metil-2-piridinaetanoamina {los sinónimos incluyen 2-[2-(metilamino)etil]piridina y [2-(2-piridil)etil]metilamina} en forma de base libre o en forma de sal (formada por la reacción de la base libre con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable). Las formas salinas incluyen las sales de hidrocloreto (incluyendo el dihidrocloreto), hidrobromuro, metanosulfonato, toluenosulfonato, fumarato, maleato, acetato, lactato, malonato, citrato, ascorbato, tartrato y propionato.

20 La betahistina administrada o la betahistina utilizada para preparar las composiciones tópicas de la presente invención pueden estar en forma líquida, forma amorfa, forma cristalina y/o en forma de solvatos (por ejemplo, hidratos) y se pretende que todas las formas estén dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" es un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de la invención) y un disolvente. Dichos disolventes no deberían interferir en la actividad biológica del soluto. A modo de ejemplo, los disolventes pueden ser agua, etanol y ácido acético. En general, los métodos de solvatación son conocidos en la técnica.

30 También se puede administrar la betahistina en una forma derivatizada de "profármaco". El término "profármaco" se utiliza en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que son convertidos *in vivo* en betahistina. Dichos derivados se les ocurrirán en seguida a quienes tienen experiencia en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellos en que el átomo de nitrógeno anular es convertido en un N-óxido o en que el grupo amino libre es convertido en una amida. Sin embargo, los profármacos no son parte de la invención reivindicada.

De este modo, la invención también incluye, cuando es posible, la forma de base libre y la forma de sal.

35 La betahistina se va a administrar al sujeto en una cantidad eficaz para tratamiento. Se pretende que la cantidad eficaz para tratamiento, como se emplea en esta memoria, incluya alcanzar al menos parcialmente el efecto deseado, o retrasar el inicio de, o inhibir la progresión de, o detener o invertir completamente el inicio o la progresión de, uno o más síntomas asociados con la disfunción de la ET, incluyendo plenitud o presión en el oído (que puede ser causado por la acumulación de fluido), vértigos, desequilibrio, pérdida de audición, náuseas y vómitos.

40 Como se utiliza en esta memoria, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de betahistina que, cuando se administra de acuerdo con un régimen de dosificación deseado, proporciona la actividad terapéutica deseada. La administración puede tener lugar en intervalos de minutos, horas, días, semanas, meses o años, o continuamente a lo largo de cualquiera de estos periodos. Las dosificaciones adecuadas se extienden dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 ng por kg de peso corporal a 1 g por kg de peso corporal por administración. La dosificación puede estar en el intervalo de 1 µg a 1 g por kg de peso corporal por administración, tal como es en el intervalo de 1 mg a 1 g por kg de peso corporal por administración. En una realización, la dosificación puede estar en el intervalo de 1 mg a 500 mg por kg de peso corporal por administración. En otra realización, la dosificación puede estar en el intervalo de 1 mg a 250 mg por kg de peso corporal por administración. En aún otra realización preferida, la dosificación puede estar en el intervalo de 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal por administración, tal como hasta 50 mg por peso corporal por administración.

50 En una realización, una concentración eficaz de betahistina puede estar entre 0,1 mg/ml y 100 mg/ml de betahistina (calculada a partir de la base libre)/vehículo, aplicada dentro de la nasofaringe.

En otra realización, una concentración eficaz de betahistina (calculada a partir de la base libre)/vehículo puede estar entre 0,1 y 50 mg/ml, tal como, por ejemplo, de 0,5 a 10 mg/ml, de 0,5 a 30 mg/ml, de 0,5 a 20 mg/ml, de 0,5 a 15 mg/ml o de 0,5 a 10 mg/ml.

En otra realización, una concentración eficaz de betahistina puede ser de hasta 10 mg/ml de betahistina (calculada a partir de la base libre)/vehículo, aplicada dentro de la nasofaringe, tal como, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 mg/ml.

Las cantidades de dosificación y regímenes de dosificación adecuados pueden ser determinados por el médico que atiende al paciente y pueden depender del estado particular que se trata, la gravedad del estado, así como la edad, la salud y el peso generales del sujeto. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o unidad diaria, una subdosis diaria, como se describió anteriormente en esta memoria, o una fracción apropiada de las mismas, del ingrediente activo.

De acuerdo con la presente invención, la betahistina se puede administrar en una sola dosis o en una serie de dosis. Aunque es posible que el ingrediente activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición, específicamente como una composición tópica. La formulación de dichas composiciones tópicas es bien conocida por quienes tienen experiencia en la técnica. La composición puede contener cualesquier vehículos, diluyentes o excipientes adecuados. Estos incluyen todos los disolventes, medios de dispersión, cargas, vehículos sólidos, revestimientos, agentes antifúngicos y antibacterianos, agentes para penetración dérmica, agentes tensioactivos y agentes isotónicos y de absorción convencionales, y similares.

Se entenderá que las composiciones tópicas de la invención pueden también incluir otros agentes fisiológicamente activos complementarios. Estos pueden incluir agentes mucolíticos o descongestivos, tales como, por ejemplo, acetilcisteína, bromhexina, carbocisteína, eprazinona, mesna, amroxol, sobrerol, domiodol, letosteína, estepronina, tiopronina, dornasa alfa, neltenexina, erdoesteína, pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina y oximetazolina.

Las composiciones adecuadas para administración tópica a la ET pueden comprender betahistina con o sin otros agentes activos, disueltos o suspendidos en cualquier vehículo o base adecuados, y pueden estar en forma de lociones, gotas, geles, cremas, pastas, ungüentos y similares. Los vehículos adecuados incluyen etanol, aceite mineral, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsiva, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los ungüentos y las cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesativos y/o gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y contendrán además, en general, uno o más agentes emulsivos, agentes estabilizadores, agentes dispersivos, agentes suspendedores, agentes espesativos o agentes colorantes.

Las disoluciones o suspensiones se pueden aplicar directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, tal como, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un pulverizador. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma de dosis única o de dosis múltiples. En el caso de un cuentagotas o una pipeta, esto puede ser llevado a cabo por el paciente administrando un apropiado volumen predeterminado de la disolución o la suspensión.

En el caso de un pulverizador, esto puede ser llevado a cabo, por ejemplo, por medio de una bomba atomizadora dosificadora. Para mejorar la distribución y la retención nasales, la betahistina puede ser encapsulada con ciclodextrinas o puede ser formulada con otros agentes de los que se espera que potencien la distribución y la retención en la mucosa nasal.

La administración nasal puede ser llevada también a cabo por medio de una formulación en aerosol con la cual se proporciona la betahistina en un envase presurizado con un agente propulsor adecuado, tal como un clorofluorocarburo (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Convenientemente, el aerosol puede contener también un agente tensioactivo tal como lecitina. La dosis de betahistina puede ser controlada mediante la provisión de una válvula calibrada.

Alternativamente, las composiciones tópicas que comprenden betahistina pueden ser proporcionadas en forma de un polvo seco, tal como, por ejemplo, una mezcla pulverulenta del compuesto en una base pulverulenta adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como la hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente, el vehículo pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición pulverulenta se puede presentar en forma de dosis unitaria, tal como, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o en envases blíster a partir de los cuales se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

En las formulaciones destinadas a la administración al tracto respiratorio, incluyendo las formulaciones intranasales, el compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 5 a 10 μm o menos. Dicho tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la técnica, tal como, por ejemplo, por micronización.

Cuando se desea, se pueden emplear formulaciones adaptadas para proporcionar la liberación ininterrumpida del ingrediente activo.

Se debería entender que, además de los ingredientes activos particularmente mencionados antes, las

composiciones tópicas de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión; por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes adicionales tales como aglutinantes, edulcorantes, agentes espesativos, agente saboreadores, agentes tampón, agentes disgregantes, agentes de revestimiento, conservantes, lubricantes y/o agentes para retraso temporal. Los edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, glucosa, aspartamo y sacarina. Los sistemas tampón se usan rutinariamente para proporcionar valores de pH dentro de un intervalo deseado e incluyen tampones de ácido carboxílico tales como, por ejemplo, acetato, citrato, lactato y succinato. Los agentes disgregantes adecuados incluyen almidón de maíz, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana, bentonita, ácido alginico y agar. Los agentes saboreadores adecuados incluyen aceite de menta, aceite de gaulteria, y agentes saboreadores de cereza, naranja y frambuesa. Los agentes de revestimiento adecuados incluyen polímeros o copolímeros de ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o sus ésteres, ceras, alcoholes grasos, zeína, goma laca y gluten. Los conservantes adecuados incluyen benzoato sódico, BHT, vitamina E, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, metilparabeno, propilparabeno y bisulfito sódico. Los lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, oleato sódico, cloruro sódico y talco. Los agentes para retraso temporal adecuados incluyen monoestearato de glicerilo y diestearato de glicerilo.

Se describirán ahora ciertas realizaciones de la invención con referencia a los ejemplos siguientes.

Ejemplos.

Método.

Se llevaron a cabo experimentos en animales usando machos y hembras adultos de rata Sprague Dawley que pesaban 250-450 g. En cada sección del experimento se emplearon hasta cinco animales. El diseño experimental se muestra en la Figura 1. En esta figura, se pega un tubo pequeño a la ampolla timpánica de una rata anestesiada (A). El tubo se conecta a una bomba (B) de jeringa, un transductor (C) de presión y un registrador (D) de datos y a un manómetro (E). La bomba de jeringa se utiliza para aumentar la presión dentro del oído medio. Se abre momentáneamente la trompa de Eustaquio estimulando eléctricamente el nervio laríngeo superior y forzando una deglución refleja. En la Figura 2 se muestra un ejemplo de un registro de presión de la función de la trompa de Eustaquio en una rata anestesiada. En la figura se puede ver que la presión dentro de la ampolla fue aumentada de la ambiental (Amb) a aproximadamente 130 mm de agua. Del punto 1 al punto 2, se estimuló el nervio laríngeo superior, lo que condujo a diez degluciones reflejas, cada una de las cuales abrió momentáneamente la trompa de Eustaquio, lo que condujo a una igualación parcial de las presiones en el oído medio. La caída global de presión es una medida de la eficacia de la igualación de presiones a través de la trompa de Eustaquio.

Cada experimento consistía en una serie de pruebas activas de la función de la trompa de Eustaquio, precedidas por un ensayo pasivo. En el ensayo pasivo, se aumentó la presión en la ampolla mediante un flujo continuo de aire (30 ml/min) hasta que la trompa de Eustaquio se abrió espontáneamente. Mientras continuaba fluyendo el aire, la presión en el oído medio disminuyó hasta que se cerró la trompa de Eustaquio. Ahora, debido al flujo continuado de aire, la presión en el oído medio pudo aumentar de nuevo hasta que la trompa de Eustaquio se abrió por segunda vez. Esto permitió la medición de las presiones de la apertura y cierre pasivos de la trompa de Eustaquio. Los ensayos activos consistían en tres ensayos testigo precedentes (C1-C3) seguidos de tres ensayos que permitían valorar el efecto de intervención S1-S6. Al comienzo de cada ensayo activo, se elevó la presión en la ampolla hasta el 75% de la presión de apertura pasiva de la trompa de Eustaquio. En ese momento se detuvo el flujo de aire en la ampolla. Para el testigo activo de la presión en el oído medio, el nervio laríngeo superior fue expuesto y fue eléctricamente estimulado con un electrodo bipolar de gancho (1-3 V, 10 Hz, 500 ms). Esto causó una deglución refleja, que fue acompañada de una apertura momentánea de la trompa de Eustaquio, y redujo paso a paso la presión en el oído medio. En cada ensayo activo se registraron 10 degluciones consecutivas.

Antes de cada ensayo activo, se inyectaron 5 μ l de una disolución etanólica de 8 mg/ml de dihidrocloruro de betahistina (de Solvay Pharma S.A.; Vasomotal), aplicados en un solo bolo (total de 40 μ g), en la ampolla y luego se descargaron a través de la trompa de Eustaquio (5 animales, Figura 4), o se aplicaron a la nasofaringe (5 animales, Figura 3), o se inyectaron peritonealmente 10 μ l (5 animales, Figura 5). Se trataron cinco animales con 5 μ l de disolución salina normal aplicados a la nasofaringe, y se inyectaron 5 μ l de disolución salina normal en la ampolla de cinco animales. Estos últimos sirvieron como un testigo. Para cada grupo de cinco animales, los datos brutos fueron primero normalizados con respecto al último ensayo testigo antes de las manipulaciones experimentales y fueron sometidos a una transformación arcoseno. Se compararon los resultados testigo y experimentales para cada una de las mediciones usando pruebas t para muestras independientes, con $\alpha = 0,05$.

Resultados.

En la Figura 3 se muestra el efecto de la betahistina (aplicada dentro de la nasofaringe) sobre la eficacia de la igualación de presiones a través de la trompa de Eustaquio. Para cada prueba (C1-S6, en intervalos de 4 minutos), se aumentó la presión en el oído medio de ratas sanas anestesiadas y luego se controló la caída de presión

mientras deglutían. Después de tres mediciones testigo (C1-3), se aplicó betahistina·diHCl a la nasofaringe. La presencia de betahistina en la nasofaringe aumentó la eficacia de la igualación de presiones en un valor medio de 31%. Todos los valores están normalizados con respecto a la medición testigo C3. Barras de error = desviación estándar.

- 5 En la Figura 4 se presenta el mismo procedimiento que en la Figura 3, pero la betahistina se aplica dentro de la ampolla timpánica y se descarga a través de la trompa de Eustaquio. De nuevo, la presencia de betahistina aumentó la eficacia de la igualación de presiones en la trompa de Eustaquio en aproximadamente un 30%.

- 10 En la Figura 5 se presenta un experimento en el que se inyecta betahistina·diHCl (Vasomotal) sistémicamente (inyección intraperitoneal) a 5 animales. Las dosis se administraron acumulativamente (1, 5 y 10 µl) para una dosis total de 16 µl. La gráfica indica que no hay un efecto significativo sobre la función de la ET (nota: cada punto de datos está separado por 4 minutos).

La Figura 6 es un gráfico que representa los resultados medios de un estudio de respuesta/tiempo a 10 µl de betahistina·diHCl en una concentración de 2 mg/ml, en 3 animales. Las tres primeras lecturas son testigos; la betahistina se añadió por vez primera a la nasofaringe entre los minutos 18 y 24.

- 15 La Figura 7 es un gráfico que representa los resultados medios de un estudio de respuesta/tiempo a 10 µl de betahistina·diHCl en una concentración de 4 mg/ml, en 3 animales. Las tres primeras lecturas son testigos; la betahistina se añadió por vez primera a la nasofaringe entre los minutos 18 y 24.

- 20 La Figura 8 es un gráfico que representa los resultados de un estudio de respuesta/tiempo en 1 animal al que se administraron 10 µl de una concentración de 8 mg/ml en la nasofaringe frente a 1 animal al que sólo se administró un volumen equivalente de disolución salina. En cada caso, las tres primeras lecturas son testigos; la betahistina/disolución salina se añadió por vez primera a la nasofaringe entre los minutos 18 y 24.

- 25 La referencia en esta memoria descriptiva a cualquier publicación previa (o información derivada de ella), o a cualquier materia que sea conocida, no es, y no debería ser considerada como, un reconocimiento ni admisión ni cualquier forma de sugerencia de que esa publicación previa (o información derivada de ella) o materia conocida forme parte del conocimiento general común en el campo de actividad al que se refiere esta memoria descriptiva.

- 30 A lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones que siguen, se entenderá que, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprender", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", implican la inclusión de un número entero o una operación expresados, o de un grupo de números enteros u operaciones, pero no la exclusión de cualquier otro número entero u operación o grupo de números enteros u operaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica que comprende betahistina para uso en el tratamiento de una disfunción de la trompa de Eustaquio, en donde la composición tópica se aplica a la nasofaringe mucosa nasal.
- 5 2. Una composición tópica para uso según la Reivindicación 1, en forma de gotas nasales o de un pulverizador nasal calibrado.
3. Una composición tópica para uso según la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en donde la betahistina está en una forma de sal.
4. Una composición tópica para uso según la Reivindicación 3, en donde la betahistina está en la forma de sal de diácido clorhídrico.
- 10 5. Una composición tópica para uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, que comprende además al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición tópica para uso según la Reivindicación 5, en donde la concentración de betahistina (calculada a partir de la base libre)/vehículo es de 0,1 mg/ml a 50 mg/ml.
7. Una composición tópica para uso según la Reivindicación 6, en donde la concentración es hasta 10 mg/ml.
- 15 8. Una composición tópica para uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, que comprende otro agente farmacéuticamente activo.
9. Una composición tópica para uso según la Reivindicación 8, en donde el otro agente farmacéuticamente activo es un mucolítico o un descongestivo.
- 20 10. Una composición tópica para uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde la disfunción de la trompa de Eustaquio es otitis media (OM).
11. Una composición tópica para uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde la disfunción de la trompa de Eustaquio es otitis media con efusión (OME).
12. Una composición tópica para uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde la disfunción de la trompa de Eustaquio es otitis media aguda (AOM) o aerotitis media (AM).
- 25 13. Uso de betahistina en la fabricación de un medicamento para tratar disfunciones de la trompa de Eustaquio, en donde el medicamento se va a aplicar tópicamente a la trompa de Eustaquio de un sujeto que lo necesita.
14. Un uso según la Reivindicación 13, en donde las disfunciones de la trompa de Eustaquio son como las expuestas en cualquiera de las Reivindicaciones 10-12.

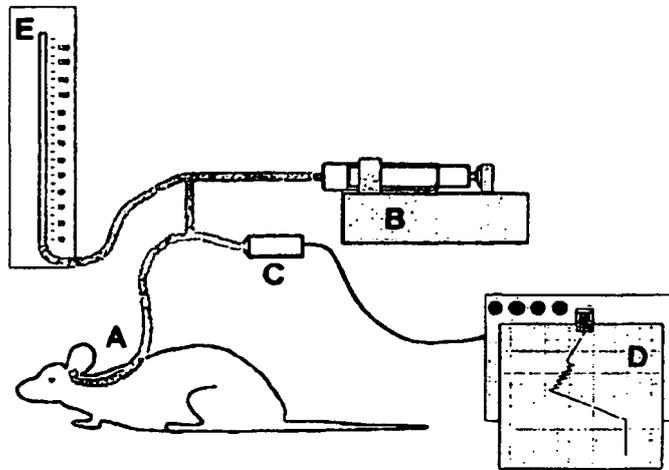


FIGURA 1

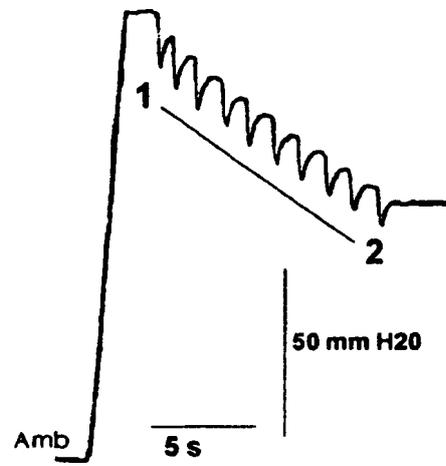


FIGURA 2

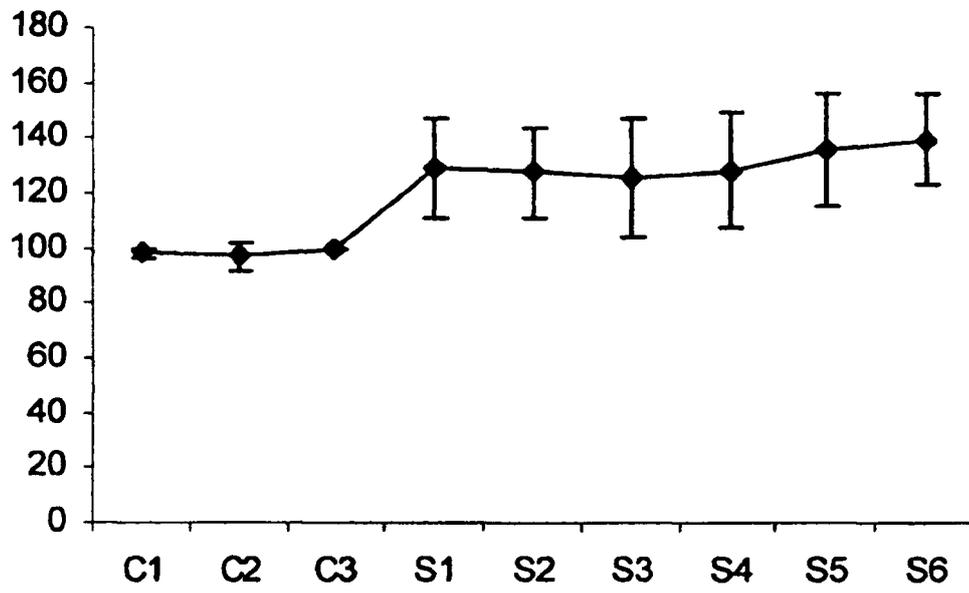


FIGURA 3

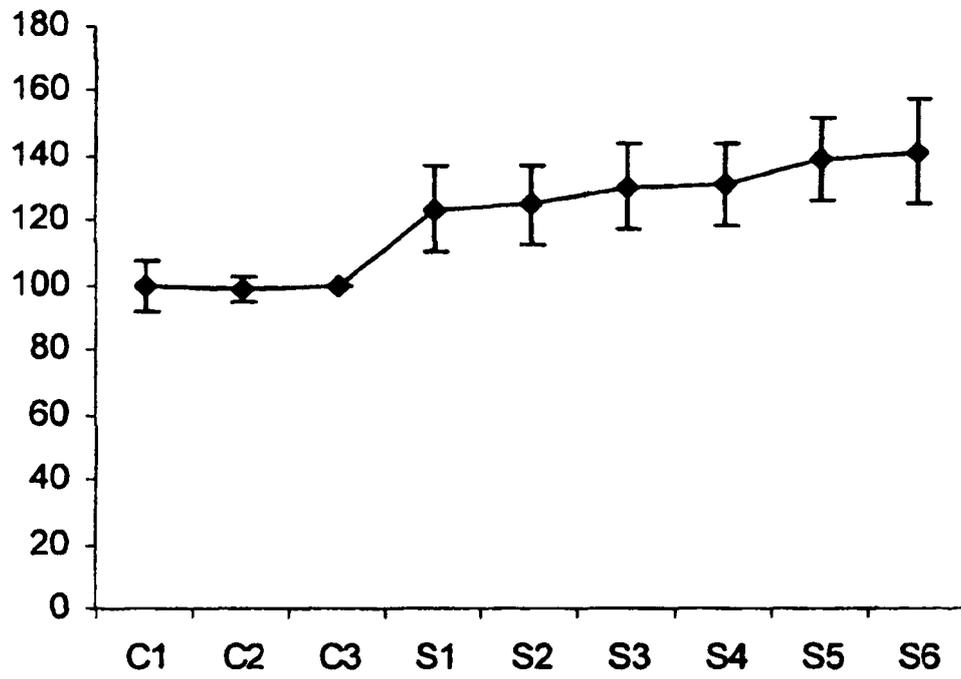


FIGURA 4

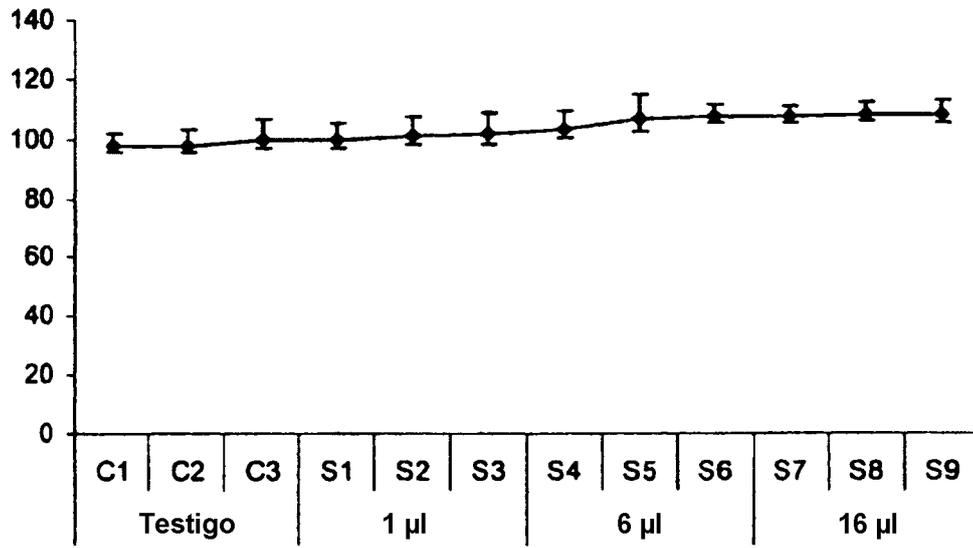


FIGURA 5

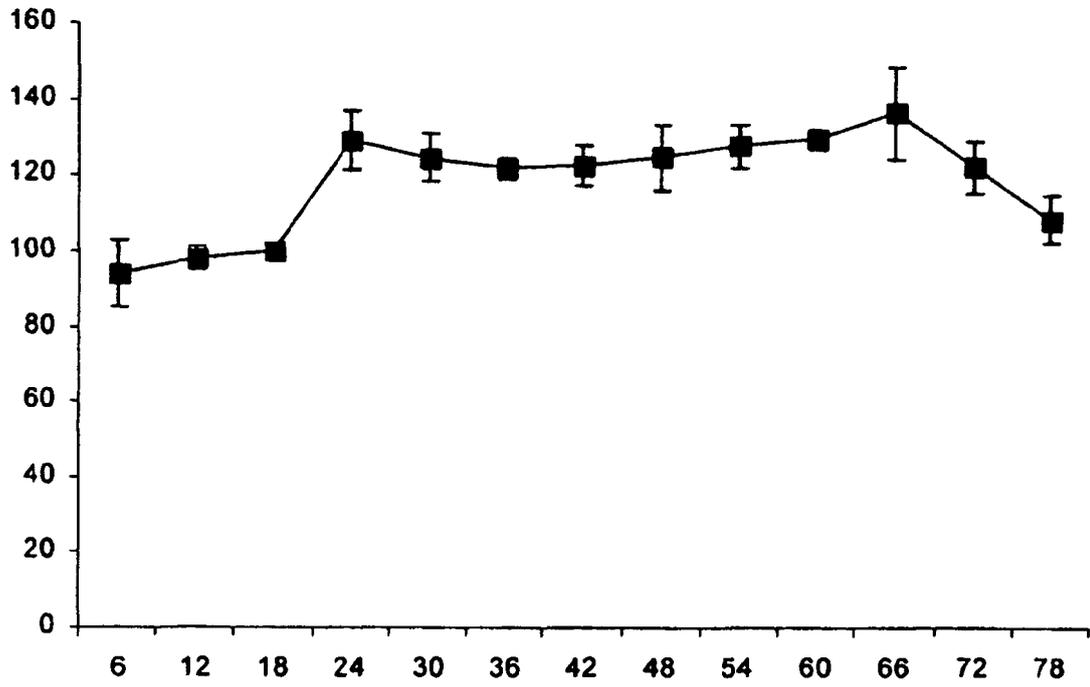


FIGURA 6

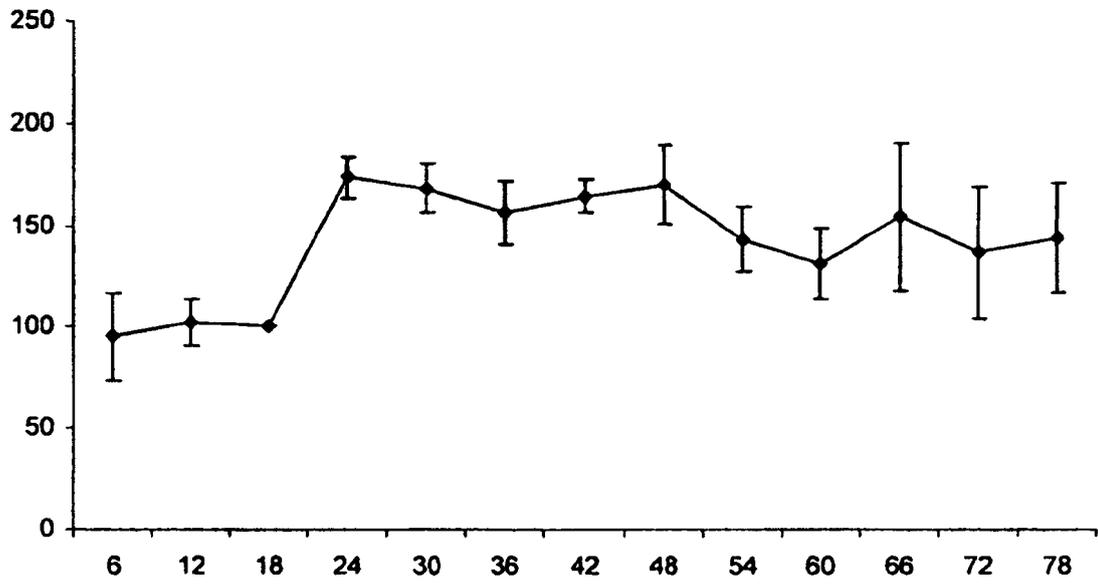


FIGURA 7

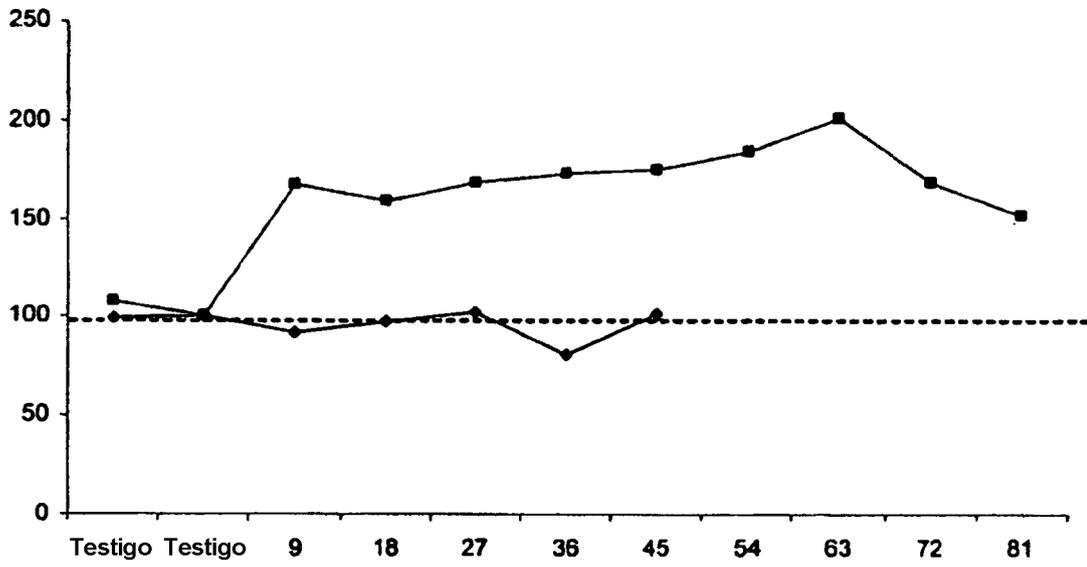


FIGURA 8