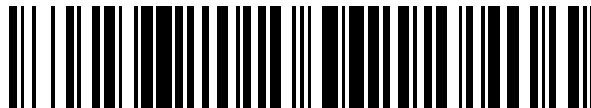


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 936**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2004** **E 04801606 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015** **EP 1699431**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento del desordenes en el oído y métodos para el uso de los mismos**

30 Prioridad:

12.12.2003 US 530014 P

14.07.2004 US 587510 P

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

03.12.2015

73 Titular/es:

OTIC PHARMA LTD. (100.0%)

7 Oppenheimer Street

Rehovot 7670107, IL

72 Inventor/es:

ERAN EILAT

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 552 936 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

Composiciones para el tratamiento del desordenes en el oído y métodos para el uso de los mismos

5 **CAMPO DEL INVENTO**

10 [0001] Este invento está relacionado con composiciones y métodos para el tratamiento de los trastornos auditivos, en los que se administra un agente farmacológico activo a un oído tratado, bien en forma de espuma o mousse. Las composiciones y métodos de administración de un medicamento en estas formas proporciona unos volúmenes precisos de dosificación, aumenta el tiempo de permanencia del medicamento en el canal auditivo, aumenta la eficacia del tratamiento, así como la conformidad y es más conveniente de utilizar que las medicaciones actualmente disponibles en otorrinolaringología.

15 **ANTECEDENTES DEL INVENTO*****Estructura del Oído***

20 [0002] El oído, que es un órgano de la audición y equilibrio, consiste en oído externo, medio e interno. Estos funcionan juntos para convertir las ondas sonoras en impulsos nerviosos que viajan hasta el cerebro, donde son percibidas como sonidos. El oído interno también ayuda a mantener el equilibrio.

Oído Externo

25 [0003] El oído externo consiste en la parte externa del mismo (pabellón de la oreja) y el canal auditivo (meato auditivo externo). El pabellón de la oreja consiste en un cartílago cubierto de piel y cuya forma sirve para capturar las ondas sonoras y transportarlas por el conducto auditivo hasta el tímpano (membrana timpánica), una fina membrana que separa el oído externo del oído medio.

Oído Medio

30 [0004] El oído medio consiste en el tímpano y una pequeña cámara llena de aire que contiene una cadena de tres huesos diminutos (huesecillos) que conectan el tímpano con el oído interno. Los huesecillos reciben su nombre por sus formas. El martillo (malleus) está unido al tímpano. La trompa de Eustaquio, un tubo pequeño que conecta el oído medio con la parte trasera de la nariz, permite que el aire exterior entre en el oído medio. Este tubo, que se abre cuando la persona traga, ayuda a mantener igualada la presión del aire en ambos lados del tímpano y evita que se acumule fluido en el oído medio. Si la presión de aire no es igual, el tímpano podría expandirse o retraerse, lo que podría ser molesto y distorsionar la audición. La conexión de la trompa de Eustaquio con el oído medio explica la razón por la que las infecciones respiratorias del tracto superior (como el resfriado común), que inflaman y bloquean la trompa de Eustaquio, pueden conducir a infecciones del oído medio o cambin en la presión del oído medio, que acaban causando dolor.

Oído Interno

45 [0005] El oído interno (laberinto) es una estructura compleja que consiste en dos partes principales: la cóclea, el órgano de la audición; y el sistema vestibular, el órgano del equilibrio. El sistema vestibular consiste en el sáculo y el utrículo, que determinan el sentido de la posición, y los canales semicirculares, que ayudan a mantener el equilibrio.

50 [0006] La cóclea, un tubo hueco enrollado en forma de caparazón de una serpiente, está llena de fluido. Dentro de la cóclea está el órgano de Corti, que consiste, en parte, en cerca de 20.000 células especializadas, llamadas células ciliadas. Estas células tienen unas proyecciones parecidas a cabellos (cilios) que se extienden dentro del fluido. Las vibraciones sonoras transmitidas desde los huesecillos del oído medio a la ventana oval del oído interno, causan que el fluido y los cilios vibren. Los cilios de las distintas partes de la cóclea vibran como respuesta a diferentes frecuencias de sonido y convierten las vibraciones en impulsos nerviosos. Estosse transmiten mediante fibras de los nervios cocleares hasta el cerebro. A pesar del efecto protector del reflejo acústico, los ruidos fuertes pueden dañar y destruir los cilios. Una vez destruidos, no vuelven a crecer. La exposición continuada a ruidos fuertes causa un daño progresivo, que con el tiempo da lugar a pérdida auditiva y a veces a ruido o pitidos en los oídos (tinnitus). Los canales semicirculares son tres tubos llenos de fluido en ángulo recto uno con otro. Los canales contienen cilios que responden al movimiento del fluido. Si hay un mal funcionamiento de los canales semicirculares, como puede ocurrir en una infección respiratoria del tracto superior y otras condiciones, temporales y permanentes, el sentido del equilibrio de la persona puede perderse o puede desarrollarse una sensación de dar vueltas (vértigo).

Uso de gotas oticas para el tratamiento de desordenes auditivos

65 [0007] Normalmente, los productos para el cuidado de los oídos (agentes óticos, otópicos) se administran al sujeto tratado en forma de gotas. Generalmente, las gotas para los oídos se basan en agentes antibióticos, antibacterianos, antifúngicos, antivíricos, derivados de los esteroides, agentes antiinflamatorios, compuestos analgésicos o una

mezcla de ellos. Por ejemplo, la terapia inicial para la otitis externa aguda (OEA) es una combinación típica de neomicina, polimixina B y un esteroide (comercialmente disponible, como por ejemplo Cortisporin TM) (Lee L., Steinberg I, Gill MA., Management of Ear Infections. Cal Parma 2001; Spring; 56-64). Las medicaciones normales también incluyen derivados de la quinolona, por ejemplo Ciprofloxacino 1% o Ofloxacino 0'3%. Otros compuestos de gotas para oídos se describen en US Patents 5,401,741; 5,679,665 y 5, 843, 930.

[0008] Otro uso común de las gotas para oídos es el tratamiento del dolor. El dolor de oído (otalgia) puede variar entre una molestia suave o una sensación de dolor intenso, y puede ser muy molesto e incluso intolerable, especialmente en los niños. Normalmente, el dolor de oído viene causado por condiciones patológicas del oído externo o medio. Tales condiciones, que se han discutido extensamente aquí, pueden ser causadas por infección, trauma, o bloqueo del oído. Brevemente, un trauma común puede ser consecuencia de usar bastoncillos de algodón para limpiar los oídos o como resultado de cambios bruscos de presión, tales como en la altitud al volar o bucear. El bloqueo del conducto auditivo puede ser causado por un exceso de cera (cerumen) o cuerpos extraños tales como abalorios, habas o bichos. Las infecciones de oído incluyen otitis externa (oído del nadador), otitis media, una infección del oído interno, mastoiditis y otras patologías, como las mencionadas anteriormente y descritas en las referencias. Otros trastornos que pueden causar dolor son reacciones alérgicas, perforación del tímpano, sinusitis aguda, absceso dental, dolor de garganta con dolor de oído, la enfermedad de Meniere, tumores del oído, que pueden ser cancerosos o benignos y el síndrome de la articulación temporo-mandibular (mandíbula).

[0009] Los analgésicos normalmente disponibles en gotas, y que se utilizan para el tratamiento del dolor de oído generalmente contienen algún tipo de analgésico como benzocaína, tetracaina, ametocaina, antipirina y/o fenazona. **[0010]** Las gotas para los oídos normalmente se administran echando la cabeza de la persona hacia un lado, vertiendo las gotas de medicamento dentro del oído y manteniendo dicha posición durante unos minutos para permitir que el medicamento alcance el interior del oído. Puede ponerse un trozo de algodón en la salida del conducto auditivo para impedir que la medicación se derrame. Además, para impedir la contaminación de las gotas, la boquilla de la botella no debe entrar en contacto con ninguna superficie, ni las manos ni el oído mismo.

[0011] Se asocian una serie de inconvenientes con la administración ototópica en forma de gotas. En principio, las gotas ejercen su efecto por contacto directo con la zona afectada. Si la administración es escasa (por ejemplo, si no se ha inclinado suficientemente la cabeza) y las gotas no pueden llegar a la zona infectada, el agente activo no será eficaz. La administración puede verse alterada de varias formas, incluido que las gotas no entren en el conducto auditivo, que el medicamento esté poco rato en contacto con el conducto auditivo, ya que las gotas resbalan o porque la cabeza de la persona tratada no ha estado inclinada el tiempo suficiente para que el agente alcance el objetivo. Además, los medicamentos actuales en forma de gotas son difíciles de aplicar, en especial a los niños pequeños y animales, que tienden a no cooperar principalmente debido a la dificultad para mantener una postura sedentaria durante un período prolongado (varios minutos). El algodón que normalmente se pone en la oreja después de administrar las gotas, puede apretarse hacia dentro del conducto auditivo y es difícil de sacar. Asimismo, los medicamentos existentes en la actualidad frecuentemente están dirigidos erróneamente a las necesidades del paciente en cuanto a eficacia y estética (por ejemplo, las gotas caen por la cara y el cuello) y el hecho de que no se dirijan a estas necesidades pueden hacer que disminuya la cooperación del paciente e impida el tratamiento en general.

[0012] Se han hecho intentos para proporcionar dispositivos alternativos y métodos para aplicar el medicamento en el conducto auditivo. US 6,764,470 enseña un dispositivo para administrar medicación que la mantiene en el conducto auditivo. El dispositivo comprende una cubierta resistente con una barrera que hace que sea un recipiente cerrado para la medicación. La cubierta está configurada para introducirse a presión en el oído y para que expulse la medicación al ser presionado. Este dispositivo requiere un manejo considerable y es difícil de usar con niños.

[0013] La patente US 4,241,048 describe una serie de composiciones anestésicas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de Benzocaína en polvo. En ciertas modalidades, la composición está en forma de líquido espumoso, aerosol o sólido. En la explicación, se observa que las composiciones "pueden aplicarse a quemaduras, quemaduras solares, veneno de hiedra, picaduras de insecto, preparaciones óticas (oído), dentales (encías), etc."

[0014] Los números de publicación de aplicación de patentes US 20020064541 y US 5,744,166 y 6,238,650 son composiciones directas para aplicación tópica en forma de microcápsulas o microesferas.

[0015] Las anteriores explicaciones no enseñan ni sugieren una composición o uso de espuma o mousse para tratar los trastornos auditivos.

Presentación de agentes terapéuticos en espuma

[0016] La patente US 6,730,288 enseña varias espumas útiles para aplicar agentes terapéuticas en piel y cavidades corporales en aerosol, también referidas como "mousse", para la administración tópica de ingredientes insolubles farmacéuticamente activos. La composición comprende un agente oclusivo en cantidad suficiente para formar una barrera oclusiva sobre la piel. No se enseña ni se sugiere ninguna aplicación de mousse para el oído.

[0017] La publicación de la patente internacional WO 2004/037225 enseña espumas farmacéuticas y cosméticas sin alcohol para aplicar agentes farmacéuticos solubles en agua o en aceite. Esta patente describe espumas útiles para aplicar tópicamente agentes farmacéuticos en cavidades corporales.

5 **[0018]** La patente US 4,915,934 describe un compuesto biocida en espuma que se rompe fácilmente y que comprende un agente alcohólico en espuma de ruptura fácil que está formado por: un alcohol alifático, un alcohol graso, agua y un agente superficial activo.

10 **[0019]** La patente US 5,759,520 describe un método para tratar trastornos del tracto gastrointestinal, que comprende la administración, en un contenedor presurizado, de una composición espumosa acuosa que incluye una gran cantidad de agua; un agente espumoso consistente en un gas licuado que no se mezcla con el agua; al menos un tensioactivo emulsionante; goma Xantana; y una cantidad eficaz de una sustancia farmacéutica activa; la composición tiene una acción retardada.

15 **[0020]** La patente US 6,126,920 describe métodos de tratar varias enfermedades cutáneas, incluida la psoriasis del cuero cabelludo, que utiliza una composición farmacéutica a base de una sustancia corticoide activa, un agente espumoso de ruptura fácil, un propulsor y un agente de tamponamiento. El invento aquí propuesto está dirigido preferentemente a aumentar el tiempo de permanencia de una composición farmacéutica en el oído, y a no utilizar espumas de ruptura fácil.

20 **[0021]** Las patentes US 5,393,528 y 5,529,782 describen un dispositivo que tiene una película soluble a base de alcohol polivinílico, óxido de polietileno, hidroxipropilmetil celulosa y una mezcla de ellas y un método para administrar el medicamento. Se introduce gas nitrógeno al mezclar las sustancias para formar una espuma . Estas patentes no revelan la administración de espuma en cavidades corporales.

25 **[0022]** La patente US GB0933486 describe las composiciones de líquidos no acuosos en aerosol y proporciona una descripción general de espumas estables. Esta descripción menciona que "puede requerirse una espuma de ruptura fácil para aplicar una capa uniforme de líquido no acuoso a una superficie irregular o inaccesible, como el oído medio" pero no dice ni sugiere composiciones para el tratamiento de trastornos auditivos o métodos de administración para composiciones en el oído externo, que es el método más adecuado de aplicación.

30 **[0023]** La patente US 6,521,213 describe un método para prevenir la otitis externa, aplicando una mezcla en aerosol de cristales lipídicos a la capa epitelial del conducto auditivo externo. Además, la patente describe un método para tratar la otitis externa, aplicando una mezcla de cristales lipídicos que contienen un agente terapéutico. El invento aquí propuesto no utiliza cristales lipídicos.

35 **[0024]** La patente US 4,305,936 describe una composición que incluye al menos un corticoide, para aplicación tópica o local sobre la piel o cavidad corporal. Según una de las modalidades de esa patente, la preparación puede formar una espuma cuando se ofrece en forma de aerosol o en un sistema cerrado en forma de aerosol que no forme espuma.

40 **[0025]** Ninguna de las ejecuciones arriba mostradas o sugeridas muestran la aplicación de un medicamento exclusivo para el oído en forma de espuma o mousse.

45 **[0025]** Así, se reconoce que hay una gran necesidad y sería una gran ventaja el tener alguna forma práctica de medicamento para tratar los trastornos auditivos, que pueda superar todos los obstáculos relacionados con el uso de tales medicamentos en forma de gotas.

50 **RESUMEN DEL INVENTO**

55 **[0027]** El invento aquí descrito proporciona sistemas novedosos de aplicación de medicamentos para tratar los trastornos auditivos en general, y los trastornos del oído externo y medio en particular. De forma específica, este invento ofrece composiciones y métodos para tratar trastornos auditivos en personas, y éstos comprenden la aplicación de una composición farmacéutica en forma de espuma o mousse al meato auditivo externo (MAE) de la persona.

[0028] Según los principios de este invento, la formulación y administración de dichos medicamentos en el oído es en forma de espuma o mousse.

60 **[0029]** La aplicación de un medicamento en estas formas permite un contacto prolongado de los agentes activos con la superficie del conducto auditivo y, por lo tanto, permite aplicaciones no tan frecuentes (por ejemplo, solamente una o dos veces al día). El contacto prolongado de los agentes activos con la zona afectada, además, facilita una rápida curación comparado con el tratamiento convencional a base de gotas. Asimismo, la aplicación de tales formas en el oído es mucho más conveniente que la aplicación de gotas o la inserción de un dispositivo, y hace completamente innecesario el ladear la cabeza de la persona tratada durante la aplicación del medicamento o

insertar un algodón en el meato auditivo para impedir que se derramase el medicamento. Además, la aplicación de espuma o mousse en el oído puede utilizarse para tener una dosificación más exacta del medicamento.

5 **[0030]** En un aspecto de este invento, se ofrece una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos auditivos en una forma seleccionada de entre espuma y mousse que comprende:

- a) Al menos un agente farmacéutico conocido por actuar sobre un trastorno auditivo;
- b) Un dispositivo adaptado para aplicar el agente farmacéutico de a) mezclado con el agente de b) en el meato auditivo externo en una forma seleccionada de espuma y mousse.

10 **[0031]** En ciertas modalidades, la composición farmacéutica viene en una espuma o mousse en aerosol y, además, comprende un propulsor.

15 **[0032]** El propulsor elegido puede ser cualquiera de entre los propulsores en aerosol convencionales. Así, puede seleccionarse entre propano, butano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano, octafluorocilobutano y mezclas de dos o más de ellas. El propulsor puede estar presente en cantidades que oscilan entre el 3 y el 30% de w/w.

[0033] En otras modalidades, la composición proporcionada era una espuma o mousse sin aerosol.

20 **[0034]** En ciertas modalidades del invento, la composición farmacéutica se aplica a la persona mediante un dispositivo que proporciona una dosis justa y un adaptador para aplicar la composición en o a través del meato auditivo externo. Preferentemente, cada dosis exacta de la composición proporciona una dosis terapéutica aceptable en un volumen final, que es adecuada para llenar el conducto auditivo externo de la persona tratada.

25 **[0035]** En algunas modalidades, se selecciona el trastorno auditivo de entre un trastorno del oído externo, medio o interno. En otras modalidades, los trastornos del oído externos o enfermedades se seleccionan de entre aquellos que son debidos a infección, alergia, trauma o quistes y tumores, y que están incluidos de alguna manera no limitada a la otitis externa ("Oído del Nadador"), otitis necrosante externa, otomicosis, pericondritis, otitis media, herpes zoster ótico (Síndrome de Ramsey Hunt), dermatitis por contacto, eczema ótico, laceraciones del conducto externo, presencia de cuerpos extraños, quistes sebáceos, epidérmicos, lesiones benignas incluida exostosis y lesiones malignas incluidas epiteloma de células basales y carcinoma de células escamosas. Según las modalidades específicas, se seleccionan trastornos del oído externo de entre otitis externa, otitis externa aguda y otitis supurativa externa.

35 **[0036]** En otras modalidades, los trastornos del oído medio y enfermedades se seleccionan de entre los que son debidos a infección, trauma y tumores, incluida otitis media, otitis media crónica, otitis media serosa (otitis media con supuración) aguda y otitis media supurativa crónica, mastoiditis aguda y crónica, hipertrofia adenoide, neoplasia, obstrucción intratúbica, obstrucción del oído medio, perforación del tímpano (membrana timpánica), colesteatoma (congénito, primario o secundario), timpanoesclerosis, fractura del hueso temporal, barotrauma, tumores por glomérulos y neoplasia maligna, incluido el carcinoma de células escamosas. En una modalidad de los trastornos auditivos existe un trastorno del oído medio seleccionado de entre otitis media aguda, otitis media supurativa y mastoiditis.

40 **[0037]** En modalidades específicas, los síntomas de la patología del oído medio se seleccionan de entre otalgia y pérdida auditiva. La etiología puede ser un desorden directo o enfermedad del oído medio o que cause dolor.

45 **[0038]** En otras modalidades, los trastornos y enfermedades del oído se seleccionan de entre otalgias causadas por una causa física o biológica, que incluye y no se limita a: bloqueos, barotraumas, reacciones alérgicas, sinusitis aguda, sinusitis crónica, absceso dental, dolor de garganta con dolor de oído, enfermedad de Meniere, tumores del oído medio, síndrome de la articulación temporo-mandibular, fractura ósea y cualquier otra condición que requiera la aplicación de alguna clase de medicamento en el conducto auditivo de una persona en particular.

50 **[0039]** En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno ótico está en el oído interno, incluidos síntomas de la enfermedad de Meniere, que pueden tratarse aplicando la composición del invento en el oído externo y medio.

55 **[0040]** En modalidades específicas, los trastornos óticos se seleccionan de entre una infección ótica, tumor y otalgia (dolor de oído).

60 **[0041]** En modalidades específicas, el trastorno es otalgia, causada por una causa física, química o biológica. En una modalidad, la causa de la otalgia se seleccionó de entre un bloqueo, una infección del oído externo, del oído medio, una reacción alérgica, un absceso dental y una infección del tracto superior de las vías respiratorias.

65 **[0042]** En ciertas modalidades del invento, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los siguientes agentes farmacéuticos seleccionados de entre un agente antibacteriano, antibiótico, antifúngico, antivírico, esteroide, antiinflamatorio y un agente analgésico o una mezcla de al menos dos de dichos agentes.

- 5 **[0043]** En una de las modalidades del invento, el agente farmacéutico activo es un agente antibiótico. Puede ser, por ejemplo, amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomycin, netimicina, ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina, enoxacina, sulfonamidas, polimexina, cloranfenicol, neomicina, paramomicina, colistimetato, bacitracina, vancomicina, tetraciclinas, rifampicinas, cicloserinas, beta-lactatos, cefalosporinas y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. En modalidades específicas, el agente farmacéutico es un antibiótico seleccionado entre neomicina, ofloxacina y ciprofloxacina.
- 10 **[0044]** En algunas modalidades el agente farmacéuticamente activo es un agente antibacteriano seleccionado de entre zinc, ácido acético o ácido bórico o una mezcla de ellos.
- 15 **[0045]** En ciertas modalidades el agente farmacéuticamente activo es un agente antiinflamatorio seleccionado de entre un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) y un esteroide. El esteroide puede seleccionarse de entre un grupo consistente en betametasona, dipropionato de betametasona, fluocinonida, acetona, hidrocortisona, metilprednisolona, clobetasol, beclometasona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. En modalidades específicas, el esteroide se selecciona entre hidrocortisona, betametasona y dexametasona.
- 20 **[0046]** En algunas modalidades el agente farmacéuticamente activo es un agente antifúngico seleccionado de un grupo consistente en amfotericinas, fluconazol, flucitosina, natamicina, miconazol, ketokonazol, anfotericina B, nistatina, cromolina, iodoxamida, levocabastina, nafazolina, feniramimane y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 25 **[0047]** En algunas modalidades, el agente farmacéuticamente activo es un agente anestésico local seleccionado de un grupo consistente en benzocaína, benzilbenzoato, bupivacaina, calamina, cloroprocaina, cloroxileno, cincocaina, cocaína, dexivacaina, diamocaina, dibucaina, diclonina, etidocaína, hexilcaína, ketamina, levobupivacaina, lidocaína, mentol, epivacaina, oxetazaína, fenol, pramoxina, prilocaína, ametocaina, tetracaína, proparacaina, propoxicaína, pirrocaína, resorcinol, risocaína, rodocaína, ropivacaina, y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 **[0048]** En ciertas modalidades, la composición farmacéutica comprende más de un agente farmacéuticamente activo. En modalidades específicas, el medicamento comprende neomicina, polimixina B e hidrocortisona. En otras modalidades, la composición farmacéutica comprende cloroxileno (fenol halogenado), clorhidrato de pramoxina e hidrocortisona.
- 35 **[0049]** Se entiende explícitamente que la composición farmacéutica y métodos del invento son adecuados para agentes farmacológicamente activos, tanto solubles en agua, poco o nada solubles en agua. En ciertas modalidades el agente farmacéuticamente activo no es soluble en portadores o medios acuosos ni lipídicos. La elección juiciosa de ingredientes permitirá la aplicación de la espuma tanto si los ingredientes son solubles en agua como sino. También pueden practicarse, según este invento, combinaciones de ingredientes activos que sean individual e independientemente solubles en agua o insolubles. Existen muchas soluciones disponibles al problema de la formulación de ingredientes poco solubles para mejorar la biodisponibilidad del fármaco, incluido el uso de tensioactivos, soluciones micelares, emulsiones, microemulsiones y cosolventes orgánicos, así como formulaciones bien conocidas en el campo farmacéutico.
- 40 **[0050]** En algunas modalidades, el portador o medio farmacéuticamente aceptable es hidrofílico. En ciertas modalidades, la composición del invento es una espuma acuosa. En algunas modalidades, la composición comprende una emulsión de aceite en agua, o microemulsión.
- 45 **[0051]** En otras de las modalidades, el portador o medio farmacéuticamente aceptable es lipofílico. En ciertas modalidades, la composición es una mousse con base lipídica. En algunas modalidades la composición comprende una emulsión de aceite en agua.
- 50 **[0052]** Según varias modalidades, al menos uno de los agentes dispersores que es un agente formador de la espuma, está seleccionado de entre el grupo consistente en agentes naturales o sintéticos, incluido un tensioactivo, un ester del colesterol, un ácido graso, un fosfolípido, un carbohidrato, y una proteína. En ciertas modalidades el portador o medio farmacéuticamente aceptable comprende, además, al menos un tensioactivo seleccionado de entre uno iónico natural o sintético o no iónico o una mezcla de ambos.
- 55 **[0053]** La composición farmacéutica proporcionada por el invento, puede aplicarse al oído del sujeto tratado, gracias a un dispositivo en el que las composiciones están envasadas a presión, indicado para aplicar a la persona tratada, en forma de espuma o mousse. En una modalidad preferida, el dispositivo se selecciona entre uno con aerosol y uno que no contiene aerosol. Según otro aspecto, el invento proporciona un dispositivo o aparato para aplicar el medicamento en el oído de un sujeto en forma de espuma o mousse, en el que hay un recipiente que contiene la composición farmacéutica y una extensión, normalmente un tubo que se extiende a partir del recipiente, y adaptado para acceder al oído externo de forma suave. Preferiblemente, el medicamento está formulado como una composición en espuma, lo que, al añadir un gas propulsor en un aerosol, produce una composición espumosa que
- 60
- 65

es adecuada para aplicar en el meato auditivo externo (conducto auditivo). De forma alternativa, la composición espumosa se aplica usando un dispensador sin aerosol.

5 [0054] Según otro aspecto, el invento proporciona un método para el tratamiento de los trastornos auditivos en sujetos que lo necesitan, aplicando una cantidad de composición farmacéutica entre una forma seleccionada desde una espuma y mousse a través del meato auditivo externo del sujeto, para así tratar el trastorno auditivo.

10 [0055] En otro aspecto, el invento además proporciona un método para preparar una composición para el tratamiento de los trastornos auditivos, a seleccionar entre una espuma y una mousse. El método comprende las siguientes etapas:

- 15 a) Proporcionar un agente farmacéutico conocido que afecta a un trastorno auditivo;
b) Aplicar el agente farmacéutico de la etapa a) con un portador (medio) farmacéuticamente aceptable y adecuado que contenga al menos un agente dispersante que forme una espuma; y
c) Introducir la mezcla de b) en un dispositivo dispensador adaptado para aplicar la composición en el meato auditivo externo en forma de espuma o mousse.

20 [0056] Aún, en otro aspecto, el invento proporciona un método para el tratamiento de un trastorno auditivo en un sujeto que necesite este tratamiento, y el método comprende las siguientes etapas:

- 25 a) Proporcionar un agente farmacéutico conocido que afecta a un trastorno auditivo;
b) Aplica el agente farmacéutico de la etapa a) junto con un portador (medio) farmacéuticamente aceptable y que contenga al menos un agente dispersante que forme una espuma;
c) Introducir la formulación de la etapa b) en un portador (medio) que permita la dispersión de dicha mezcla en una de las formas seleccionadas entre espuma y mousse; y
d) Aplicar la formulación de la etapa c) en el meato auditivo externo del sujeto de forma que se le trate del trastorno auditivo.

30 [0057] En una de las modalidades preferidas del invento, la composición farmacéutica se aplica al sujeto tratado mediante un dispositivo dispensador que proporciona una dosis exacta. Preferiblemente, cada dosis de la formulación proporciona una dosificación terapéutica aceptable en un volumen final, que es adecuado para llenar el conducto auditivo del sujeto tratado.

35 [0058] Además, el invento proporciona el uso de una composición farmacéutica entre una forma seleccionada entre una espuma y una mousse para el tratamiento de cualquier trastorno auditivo que necesite la aplicación de una composición farmacéutica a través de meato auditivo externo de un sujeto, y así tratar el trastorno auditivo.

40 [0059] En modalidades específicas, el sujeto tratado es un mamífero, preferiblemente un ser humano. En otras modalidades el mamífero es un animal doméstico.

45 [0060] Estas y otras características del invento se entenderán mejor junto con los dibujos, la descripción detallada, los ejemplos y reivindicaciones que siguen.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

45 [0061]

50 La Fig. 1 representa una vista lateral de una modalidad de aplicación de la composición farmacéutica del invento en forma de espuma o mousse en el conducto auditivo. La figura está etiquetada como sigue: (1) marca la parte del oído externo, la aurícula; (2) identifica el conducto auditivo (meato auditivo externo); (3) identifica el tímpano (membrana timpánica).

55 La Fig. 2 representa una vista lateral de una modalidad consistente en un dispositivo de aplicación para una dosis exacta de composición farmacéutica. (1) marca la parte del oído externo, la aurícula; (2) ilustra una dosis exacta de espuma o mousse tras la aplicación en el conducto auditivo (meato auditivo externo); (3) identifica el tímpano (membrana timpánica).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

60 [0062] De acuerdo con este invento, se presentan una serie de medicamentos para el cuidado del oído basados en espumas. Más específicamente, este invento proporciona un método para el tratamiento de trastornos auditivos en un sujeto que necesite este tratamiento, y que comprende la aplicación de una cantidad de composición farmacéutica en forma de espuma dentro del meato auditivo externo del sujeto, para poder tratarlo.

65 [0063] Tal como se usa aquí, el término “espuma” o “mousse” define a cualquier material ligero en forma celular, que esté hecho a base de introducir burbujas de gas en una fase líquida.

[0064] Tal como se usa aquí, el término “agente espumoso” sirve para incluir agentes que forman espumas y compuestos que pueden generar una composición espumosa al mezclarlos con una composición en forma de líquido o gel. El compuesto en forma de espuma genera una espuma en el dispositivo dispensador o al aplicarlo. En ciertas modalidades, el invento proporciona una espuma estable, es decir, cuando se expulsa la espuma.

[0065] Las formulaciones a base de espuma, en contrade lo que ocurre con las gotas óticas, ofrecen un rendimiento mejor, es decir, la forma en espuma podría no necesitar aplicarse con tanta frecuencia en la zona trata (por ejemplo, una o dos veces al día) en vez de las aplicaciones más frecuentes de las gotas normalmente disponibles (de 2 a 6 veces al día). La fórmula a base de espuma proporciona una aplicación mejor al sujeto tratado, especialmente a niños o animales, ya que la espuma no necesita de una posición en especial, como por ejemplo ladear la cabeza durante varios minutos. Además, la formulación en forma de espuma permite una mejor aplicación del medicamento, ya que la espuma se evapora espontáneamente después de un período de tiempo predeterminado (por la formulación), fuera del oído sin resbalar. Además, cuando se aplica la espuma en el oído, no deja ningún residuo, mancha u olor cuando se seca. Además, la singularidad de la formulación en forma de espuma es que hay una concentración relativamente uniforme de ingredientes activos en toda la zona de la superficie de la espuma, con lo que la zona de contacto del ingrediente activo dentro del conducto auditivo aumenta eficazmente. Además, la fórmula en forma de espuma permite que los agentes terapéuticos activos contacten rápidamente con la zona tratada con un 100% de cubrimiento, y puede mejorarla penetración en la zona afectada.

[0066] Entre otras ventajas, el uso de formulaciones basadas en espumas, impide la necesidad y el peligro de los algodones, con lo que prescinde del uso de tales algodones, que son molestos y pueden dar lugar a que se inserten profundamente, y a la necesidad de un cirujano para sacarlo. Otra ventaja es la dosificación exacta o bien medida, acompañada por el dispositivo de aplicación. Una dosis premedida evita las incertitudes asociadas con la aplicación de la cantidad correcta de medicamento.

[0067] En un aspecto, este invento proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno auditivo en una forma seleccionada de entre espuma y mousse, que comprende:

- a) Al menos un agente farmacéutico conocido por afectar a un trastorno auditivo;
- b) Un portador (medio) farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un agente espumoso;
- c) Un dispositivo aplicador adaptado para aplicar el agente de a) con el agente de b) al meato auditivo externo.

[0068] En una modalidad del invento, el trastorno auditivo tratado es cualquier condición que requiere la aplicación de una composición farmacéutica en el conducto auditivo del sujeto tratado, de forma que se trate el trastorno auditivo. Tales condiciones incluyen sin limitaciones, otitis externa, incluida la otitis aguda externa, otitis aguda media, otitis supurativa media, infecciones del oído interno, mastoiditis, perforación de la membrana timpánica, ruptura timpánica, otalgia causada por cualquier causa física o biológica, tal como se detallaba previamente, incluido pero no limitado a: reacciones alérgicas, sinusitis aguda, sinusitis crónica, absceso dental, dolor de garganta con dolor de oído, enfermedad de Meniere, tumores y el síndrome de la articulación temporo-mandibular.

[0069] En otra modalidad, la composición farmacéutica del invento se utiliza para fabricar un medicamento para el tratamiento de trastornos auditivos, que se administra al sujeto que necesita el tratamiento en forma de espuma o mousse.

Agentes farmacéuticos

[0070] En otra modalidad, la composición farmacéutica del invento comprende al menos un agente terapéuticamente activo.

[0071] Tal como se usa aquí, el término “composición farmacéutica” o “medicamento” o “agente terapéuticamente activo” o “agente activo” o “agente”, todos se usan ampliamente para nombrar a cualquier material o químico que se desea aplicar o utilizar para tratar trastornos auditivos y pueden incluir, mediante ilustraciones y sin limitarse, cualquier sustancia que sea capaz de alterar una función biológica, fisiológica y/o inmunológica, y también sustancias a las que se refiere generalmente como agentes farmacológicos y medicinas, incluidos agentes antibióticos, antibacterianos, antifúngicos, esteroides, antiinflamatorios y anestésicos locales. El invento quiere incluir una composición farmacéutica que comprenda al menos un agente terapéuticamente activo.

[0072] En otra modalidad del invento, el agente terapéuticamente activo es un agente antibiótico. Este puede ser, por ejemplo, neomicina, amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomycin, netilmicina, kanamicina, ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina, enoxacina, sulfonamidas, polimixina, cloranfenicol, paramomicina, colistimetato, bacitracina, vancomicina, tetraciclinas, rifampicinas, cicloserina, beta-lactatos, cefalosporinas y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. En modalidades específicas, el agente farmacéutico es un antibiótico seleccionado de entre neomicina, ofloxacina y ciprofloxacina.

[0073] En una modalidad distinta, el agente activo utilizado en el método proporcionado es un agente antibacteriano o bacteriostático. Dicho agente puede ser, por ejemplo, zinc, ácido acético o ácido bórico, o una mezcla de ambos.

[0074] Aún en otra modalidad del invento, el agente activo es un esteroide o derivado del mismo. Tal esteroide incluye, sin limitarse, betametasona, dipropionato de betametasona, flucinonida, acetona de fluocinolona, hidrocortisona, metilprednisolona, clobetasol, beclometasona, dexametasona, fosfato de sodio, triamcinolona, y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0075] En otra modalidad, el agente terapéuticamente activo es un agente antifúngico. Este puede seleccionarse de entre un grupo que consiste en amfotericinas, fluconazol, flucitosina, natimicina, miconazol, ketoconazol, amfotericina B, nistatina, cromolina, lodoxamida, levocabastina, nafazolina, antazolina, feniramina y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0076] En otra aplicación, el agente terapéuticamente activo es un agente antiinflamatorio. Tal agente puede ser, por ejemplo, un agente antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), antipirético y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), que se administran de forma ventajosa como formulaciones del invento, y que incluyen derivados del ácido salicílico, tales como por ejemplo, aspirina; ácidos heteroarilacéticos, como por ejemplo, tolmetina, diclofenaco, ketorolac; ácidos arilpropiónicos, tales como por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, oxaprozino; ácidos antranílicos (fenamatos), tales como por ejemplo ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico; ácidos enólicos, como por ejemplo, nabumetasona. Entre estos, especialmente preferidos, basados en el actual conocimiento del campo farmacológico, están el ibuprofeno, diclofenaco, ketorolaco, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno y piroxicam. No obstante, de forma más general, cualquiera de los NSAID aprobados por el gobierno, como los que se encuentran en la lista de, por ejemplo, la edición más actual del Index Merck, pueden usarse de forma ventajosa.

[0077] Aún, en otra modalidad del invento, el agente activo es un anestésico local. Tal agente puede seleccionarse, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en benzocaína, benzilbenzoato, bupivacaína, calamina, cloroprocaína, cloroxileno, cincocaína, cocaína, dexivacaína, diamocaína, dibucaína, diclonina, etidocaína, hexilcaína, ketamina, levobupivacaína, lidocaína, mentol, mepivacaína, oxetazaína, fenol, pramoxina, prilocaína, ametocaína, tetracaína, proparacaina, propoxicaína, pirrocaína, resorcinol, risocaína, rodocaína, ropivacaína, tetracaína y los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las composiciones según el presente invento puede comprender cualquier portador (medio) convencional, excipientes o coadyuvantes utilizados en farmacia, formulaciones de cuidado personal y composiciones de formulaciones veterinarias. Estos portadores, excipientes y coadyuvantes incluyen, pero no están limitados a los siguientes:

- i. Agentes acidificantes tales como ácido bórico, ácido acético, ácido acético glacial, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido hidroclorhídrico, ácido hidroclorhídrico diluido, ácido málico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido tartárico.
- ii. Alcoholes desnaturalizados, tales como benzoato de denatonio, metil-isobutil-cetona y octacetato de sacarosa.
- iii. Agentes alcalinizantes, incluidos la solución de amonio, carbonato de amonio, dietilamina, diisopropanolamina, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, borato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico o trolamina.
- iv. Conservantes antimicrobianos, tales como cloruro de benzalconio, solución de cloruro, cloruro de benciltonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, butilparabeno, cloruro de acetilpiridinio, clorobutanol, clorocresol, cresol, ácido dehidroacético, etilparabeno, metilparabeno, metilparabeno sódico, fenol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, propilparabeno, propilparabeno sódico, benzoato sódico, dehidroacetato sódico, propionato sódico, ácido sórbico, timerosal y timol.
- v. Antioxidantes, tales como el ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, sulfoxilato de formaldehído sódico, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, dióxido sulfúrico, alfa-tocoferol y otros tocoferoles y derivados del tocoferol.
- vi. Agentes de tamponamiento, incluido el ácido acético, carbonato de amonio, fosfato de amonio, ácido bórico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fosfórico, citrato potásico, metafosfato potásico, fosfato potásico monobásico, acetato de sodio, citrato de sodio, solución de lactato de sodio, fosfato sódico dibásico y fosfato sódico monobásico.
- vii. Bases de pomadas, incluidas lanolina, lanolina anhidra, pomada hidrofílica, pomada blanca, amarilla o pomada a base de polietilenglicol, petrolato, petrolato hidrofílico, petrolato blanco, pomada de agua de rosas, esqualona.
- viii. Plastificantes, por ejemplo, aceite de castor, monoglicéridos diacetilados, dietilftalato, glicerina, mono y diacetilatos monoglicéridos, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina y citrato de triacetina.

- 5 ix. Solventes, por ejemplo, acetona, alcohol, alcohol diluido, hidrato de amileno, bencilbenzoato, alcohol butílico, tetraclorhidrato de carbono, cloroformo, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, etilacetato, glicerina, glicohexileno, alcohol isopropílico, alcohol metílico, cloruro de metileno, metilisobuticetona, aceite mineral, aceite de cacahuete, polietilenglicol, carbonato de propileno, propilenglicol, aceite de sésamo, agua para inyectar, agua estéril para inyectar, agua estéril para irrigar y agua purificada.
- 10 x. Absorbentes, tales como celulosa en polvo, alquitrán, tierra de silicato purificada o absorbentes de dióxido de carbono (por ejemplo, lima de hidróxido de bario, lima sódica).
- 15 xi. Agentes de endurecimiento, por ejemplo, aceite hidrogenado de castor, alcohol cetosteárico, alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, grasa dura, cera de parafina, excipiente de polietileno, alcohol esterarílico, cera emulsificante, cera blanca y amarilla.
- 20 xii. Agentes de suspensión y/o de aumento de la viscosidad y coadyuvantes para un líquido espumoso o que incluya una base de gel, como acacia, agar, ácido algínico, monoestearato de aluminio, bentonita, bentonita purificada, magma de bentonita, carbómero 940 o 980, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polímeros bloqueantes del polioxietileno-polipropileno, hidroxipropil-metilcelulosa, silicato aluminico de magnesio, metilcelulosa, pectina, óxido de polietileno, polietilenglicol, cera de madera, alcoholes, alcohol polivinílico, povidona, alginato de glicolpropileno, dióxido de silicón, dióxido de silicón coloidal, alginato de sodio, tragacanto y goma xantana, mantequilla de coco, grasa dura y polietilenglicol.
- 25 xiii. Agentes que promuevan la penetración, incluida urea, detergentes no-iónicos, como por ejemplo NP-40, Triton X-100, detergentes iónicos, como sulfato dodecil sódico, sulfato decil laurilo y sales caotróficas.

Composiciones en forma de espuma y mousse

30 **[0078]** Las composiciones farmacéuticas del invento, así como los medicamentos preparados usando estas composiciones, pueden ser alteradas en forma de espuma o mousse por cualquier método conocido en el campo de la fabricación de espuma o mousse. Para una descripción detallada de tales métodos véase por ejemplo: aplicaciones de patentes US 20040057922; 20020018812 y las patentes US 6,730,288; 5,369,131, la publicación de aplicación internacional de patentes WO 2004/037225. En algunas modalidades de la composición espumosa, cuando se coloca en un contenedor de aerosol y se combina con un propulsor de gas licuado, libera un producto terapéuticamente beneficioso en forma de espuma o mousse, por ejemplo en un aplicador libre de propulsor.

40 **[0079]** Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por este invento, pueden ser aplicadas al oído de un sujeto tratado, gracias a un dispositivo en el que las composiciones podrían rellenarse bajo presión, preparadas para aplicar al objeto tratado en forma de espuma, mediante una extensión, boquilla o tubo, dicha extensión se ajustaría para acceder al oído externo de forma fácil y manejable para el usuario (Figuras 1 y 2).

45 **[0080]** En una modalidad, la espuma sale gracias a un accionador que se ha alargado unos centímetros con una parte más estrecha, que termina en un orificio redondeado y más ancho, que impide la entrada y que no dañe el conducto auditivo. A la luz del extremo redondeado y más ancho de la boquilla, es difícil, sino imposible insertarlo profundamente en el conducto auditivo. Cuando sale la espuma en el conducto auditivo, se expande y llena todo el conducto auditivo, con lo que contacta con toda la zona del conducto. Esto tiene muchas ventajas ya que permite el contacto del compuesto activo (farmacéutico) durante largos periodos de tiempo en las paredes del conducto auditivo y, así, ejercer su efecto. Las figuras 1 y 2 ilustran un ejemplo no limitado de un dispositivo para aplicar la composición del invento. En la figura 1, las partes de la oreja se nombran como sigue: (1) marca parte del oído externo (aurícula); (2) identifica el conducto auditivo (meato auditivo externo); (3) identifica el tímpano (membrana timpánica).

50 **[0081]** Según una modalidad preferida, la espuma sale del dispositivo eyector en una cantidad determinada. En la Figura 2 se ilustra una dosis exacta. En la figura 2 (2) se ilustra un ejemplo no limitado de una dosis exacta de espuma o mousse en el conducto auditivo, tras la administración.

55 **[0082]** En otra modalidad, el dispositivo es un aerosol. Tal como se usa aquí, el término "aerosol" se refiere a un envase que contiene un líquido con gas a presión para aplicarlo en forma de espuma. El uso del aerosol es bien conocido en el campo de la fabricación de espuma. Un envase en aerosol está compuesto de una lata de aerosol estándar (como aluminio o hojalata), que puede contener presiones superiores a la presión atmosférica. En el aerosol normalmente hay un líquido o gel en solución monofásica (es decir, solución homogénea) o bifásica (es decir, solución acuosa y solución en aceite). El envase está herméticamente cerrado con un orificio en forma de válvula. Después de esto, se inserta un propulsor (es decir, un gas licuado) como el butano, propano o cualquier otro propulsor conocido, lo que crea la presión dentro del envase. La forma en que el producto se aplica como espuma (mousse o gel) está directamente influido por la mezcla de la solución, el tipo de propulsor y el diseño técnico de la válvula del aerosol y el activador. Dentro del envase hay una presión elevada (por ejemplo, 3 atmósferas) y cuando

se agita el envase, aunque sea sólo un poco, el gas y el líquido se mezclan. Más descripciones de dispositivos en aerosol y la creación de espuma y procesos de dispersión se explican por medio de ejemplos en las patentes US 5,397,564; y 6,730,288.

5 **[0083]** En otras modalidades la composición se administra en forma de espuma o mousse usando un dispositivo no aerosol. Para ciertas composiciones, los no-aerosoles pueden ser una ventaja y algunos conocidos en este campo se describen en ejemplos en las patentes US 5,635,469; 6,660,282; y 6,030,931.

10 **[0084]** La patente US 6,030,931 describe una composición espumosa sin aerosol, libre de emolientes insolubles en agua. Los sistemas transparentes alcanzan una espuma lujosa generada por la utilización de tensioactivos anfotéricos selectos y agentes densificadores. Otro ejemplo no limitante de aplicador de espuma sin aerosol se describe en la patente US D456,260.

15 **[0085]** Se entiende explícitamente, que la composición farmacéutica y los métodos del invento son adecuados para los agentes farmacológicamente activos, tanto solubles en agua, poco solubles como insolubles. La elección adecuada de ingredientes permitirá el uso de aplicación de la espuma, tanto si los ingredientes activos son o no solubles en agua. Las combinaciones de ingredientes activos que son solubles o insolubles en agua, también pueden practicarse según este invento. Hay muchas soluciones al problema de la formulación de ingredientes poco
20 solubles, para una biodisponibilidad farmacológica mejorada, incluido el uso de tensioactivos, soluciones micelares, emulsiones, microemulsiones y cosolventes orgánicos, que son bien conocidos en el campo de la formulación farmacéutica.

25 **[0086]** En algunas modalidades, el portador (medio) farmacéuticamente aceptable es hidrofílico. En ciertas modalidades, la composición del invento es una espuma con base acuosa. En algunas modalidades, la composición comprende una emulsión de aceite en agua, o microemulsión.

30 **[0087]** En otras modalidades, el portador (medio) farmacéuticamente aceptable es lipofílico. En ciertas modalidades, la composición es una mousse con base lipídica. En algunas modalidades, la composición comprende una emulsión de agua en aceite. En ciertas modalidades, el lípido se selecciona entre un lípido sintético, semisintético y natural.

35 **[0088]** La composición del invento comprende un portador (medio) farmacéutico que comprende al menos un agente dispersante que sea una espuma. Este puede seleccionarse de entre al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable entre los aniónicos, catiónicos, noiónico, zwitterónico, anfotérico y amfólitico, así como una mezcla de dichos tensioactivos. Ejemplos no limitadores de posibles tensioactivos incluyen polisorbatos tales como polioxietileno (20), sorbitan monoestearato (polisorbato 60); polioxietileno (20) sorbitan monolaurato (polisorbato 20); polioxietileno (20) sorbitan monooleato (polisorbato 80); ésteres de ácidos grasos, tales como Myri 45, Myri 49 y Myri 59; polioxietileno éteres alcalil, tales como poli (oxietileno) etil éter, poli (oxietileno) palmitil éter, polietilenoóxido hexadecil éter, polietileno glicol cetil éter, brij 38, brij 52, brij 56 y brij W1; ésteres de la sacarosa, ésteres parciales del sorbitol y sus anhídridos, tales como sorbitan monolaurato; mono o diglicéridos, isocetel-20, sodio metilcocoilaurato, sodio metil oleilaurato; trietanolamina laurilsulfato y betaínas.

45 **[0089]** Otros tensioactivos útiles incluyen alcalisulfatos con álcalis de cadena metálica larga, donde el grupo álcali tiene de 9 a 15 carbonos, sodio laurilsulfato (SLS), sodio dodecibenceno sulfonato, sodio cocomonoglicérido sulfonato, sodio lauroilsarcosinato y otros parecidos, potasio y trietanolaminosulfatos, sulfonatos y sarcosinatos. Entre los tensioactivos no aniónicos y anfotéricos útiles aquí preferidos están los seleccionados de entre un grupo consistente en laurilpoliglucósido, decilpoliglucósido, coco alquil N-metil glucosamida, oleil betaína, cocamidopropil betaína, cocamidopropil hidroxisultaina, sodio lauril sarcosinato, coamdiopropil PG-dimonium fosfatode cloruro, ceteth-2, ceteth-6, esterareth-2, esteareth-6, PEG-2 estearato, PPG-10 gliceril estearato, y otras mezclas de los mismos. Se prefieren más los seleccionados de entre el grupo consistente en lauril poliglucósido, decil poliglucósido, oleil betaína, cocamidopropil betaina, cocamidopropil hidroxisultaina, sodio lauril sarcosinato, coamdiopropil PG-dimonium cloruro de fosfato y otras mezclas de ellos.

50 **[0090]** Los tensioactivos aniónicos empleados ventajosamente en la composición del invento incluyen polihexámeros (poli (oxietileno)-poli (oxipropileno) copolímeros bloqueadores).

55 **[0091]** Otros agentes que forman espumaincluyen alcoholes grasos con 12 carbonos o más en su cadena de carbonos, tales como alcohol cetílico y alcohol esteárico, alcohol araquídico, alcohol behénico, 1-triacontanol, y alcoholes grasos con cadenas más largas.

60 **[0092]** En ciertas modalidades del invento, el agente que forma la espuma es un ácido graso que tiene 16 carbonos o más en su cadena, y se seleccionan de entre el ácido hexadecanoico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido octacosanoico, y ácidos grasos con cadenas de carbono más largas o mezclas de ellos.

65 **[0093]** En algunas modalidades del invento, el agente que forma la espuma comprende una mezcla de alcoholes grasos, ácidos grasos y hidroxiaácidos grasos y sus derivados en cualquier proporción.

- 5 [0094] En una modalidad actualmente preferida del invento, la composición farmacéutica del mismo se administra a un sujeto tratado en una dosis medida con exactitud. Se prefiere que la formulación del aerosol esté dispuesta de forma que cada dosis exacta o "pulsación" del aerosol expulse un volumen determinado de espuma que pueda llenar el conducto auditivo. La ventaja de un método de dosificación exacto es que la espuma no se perderá ni irá más allá del conducto auditivo, y se introducirá una dosis precisa de medicamento.
- 10 [0095] En una modalidad preferida, se expulsa una cantidad de alrededor de 0,1 a 2,0 cc de formulación en aerosol por cada pulsación. Preferentemente, se expulsa una cantidad de entre 0,2 a 1cc de la formulación en aerosol por pulsación del dispositivo. La cantidad expulsada viene determinada por la edad del sujeto tratado, lo que afecta al volumen del conducto auditivo. Por ejemplo, el conducto auditivo de un recién nacido hasta un bebe de un mes es alrededor de 0,2 cc, para un niño de seis meses es normalmente de 0,5cc y alrededor de 2,0cc para niños de más de veinticuatro meses y adultos.
- 15 [0096] También es bien conocido en este campo el uso de dispositivos con dosis medidas con exactitud, y se describen los detalles de los mismos en las patentes US 6,032,836; 5,697,532; 5,502,076; 6,702,155; Solicitud de la Patente US 20030178022.
- 20 [0097] En una modalidad distinta, el dispositivo de aplicación del invento para la formulación basada en espuma puede contener dos partes: una parte sirve como un envase que almacena la fórmula del medicamento, y a presionar el medicamento, éste se expulsa dentro del oído, en una dosificación medida con exactitud, en forma de espuma. La segunda parte es una extensión del tubo que conduce la espuma hasta el conducto auditivo.
- 25 [0098] El sujeto tratado por el método de este invento puede ser un mamífero. En una modalidad preferida, el sujeto tratado es un ser humano. El método proporcionado es aplicable a cualquier edad, y puede utilizarse en recién nacidos y en adultos. En una modalidad distinta, el sujeto tratado es un animal, preferiblemente un mamífero doméstico, incluidos pero no limitados a mascotas caseras.
- 30 [0099] Dentro del ámbito de este invento, es donde se utiliza una composición farmacéutica en forma de espuma para tratar cualquier trastorno auditivo que requiera la aplicación de una composición farmacéutica en el meato auditivo externo de un sujeto tratado, para así tratar al sujeto. El trastorno auditivo puede incluir cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados.
- 35 [0100] Este invento también está dirigido a composiciones farmacéuticas utilizadas para tratar los trastornos auditivos en forma de espuma o mousse que contengan un ingrediente activo o más de un agente antibiótico, antibacteriano, antifúngico, esteroide, antiinflamatorio, anestésico local o una mezcla de ellos, junto con un portador (medio) farmacéuticamente aceptable.
- Métodos**
- 40 [0101] Este invento también proporciona un proceso de preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos auditivos en forma de espuma o mousse para, así, tratar a un sujeto que necesite de este tratamiento, y que comprende:
- 45 a. proporcionar un agente farmacéutico conocido que afecte al trastorno auditivo; y
- b. mezclar el agente farmacéutico de la etapa (a) junto con un portador (medio) farmacéuticamente aceptable que comprenda un agente dispersante que forme una espuma;
- 50 c. introducir la mezcla de (b) en un envase de aplicación.
- [0102] Según una modalidad, el dispositivo de aplicación no es en forma de aerosol. Según otra modalidad, el dispositivo de aplicación sí lo es.
- 55 [0103] El portador (medio) farmacéuticamente aceptable incluye un medio acuoso, otro no acuoso o una mezcla de ambos, incluidas emulsiones de aceite en agua y emulsiones de agua en aceite.
- [0104] Este invento proporciona además un método para tratar trastornos auditivos en un sujeto que necesite de este tratamiento, y comprende:
- 60 a. proporcionar un agente farmacéutico conocido que afecte al trastorno auditivo; y
- b. mezclar el agente farmacéutico de la etapa (a) junto con un portador (medio) farmacéuticamente aceptable que comprenda un agente dispersante que forme una espuma;
- 65 c. introducir la mezcla en un envase que permita la dispersión de dicha mezcla en forma de espuma; y

d. aplicar la formulación de la etapa c) al meato auditivo externo del sujeto, de forma que así se trate al mismo.

5 **[0105]** En una modalidad del invento, la composición farmacéutica utilizada para el tratamiento de trastornos auditivos en forma de espuma puede comprender como agente activo, al menos un agente farmacéutico seleccionado de entre un agente antibiótico, antibactericida, antifúngico, esteroide, antiinflamatorio, anestésico local o una mezcla de ellos, junto con un portador (medio) farmacéuticamente aceptable. El trastorno tratado por el método explicado para su tratamiento, puede ser cualquiera de los mencionados anteriormente.

10 **[0106]** En algunas modalidades, el portador (medio) farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre uno hidrofílico y uno lipofílico. En ciertas modalidades, el portador farmacéuticamente aceptable comprende, además, un tensioactivo lipídico. Según varias modalidades, el tensioactivo lipídico y el agente dispersante de la etapa (b) se seleccionan de entre un grupo consistente en ésteres del colesterol, fosfolípidos, carbohidratos y proteínas.

15 **[0107]** La espuma se aplica preferiblemente en una dosis medida con exactitud. Cada dosis exacta de formulación contiene una dosificación terapéuticamente aceptable y expulsa un volumen final que es el adecuado para llenar el conducto auditivo del sujeto a tratar. En otra modalidad, la composición farmacéutica se usa para fabricar un medicamento.

20 **[0108]** Durante la fabricación de la composición, según este invento, puede añadirse un estabilizador o agente dispersante fisiológicamente aceptable. De los ejemplos de los mismos, y no limitados a estos, se incluyen el propilenglicol, glicerina, polietilenglicol, gelatina, dextrano, polivinilpirrolidona, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, ésteres de ácidos grasos de la sacarosa, polioxietileno hidrogenado de aceite de castor, esteroides, fosfolípidos, ácidos grasos, azúcares, etc.

25 **[0109]** Además, la composición según el invento puede contener ciertos aditivos fisiológicamente aceptables, que se deseen. Por ejemplo, aditivos aceptables incluyen antioxidantes, antisépticos, estabilizadores, agentes isotónicos, agentes de tamponamiento, etc. Las cantidades necesarias y óptimas de estas sustancias pueden variar según el objeto.

30 **[0110]** Las siguientes son descripciones no limitadoras de enfermedades y trastornos que pueden ser susceptibles de tratar con las composiciones y métodos del invento.

Trastornos del oído externo

35 **[0111]** El oído externo es una zona comúnmente sujeta a condiciones inflamatorias crónicas y agudas. Consiste en la aurícula y el meato auditivo externo. La aurícula está compuesta principalmente de cartílago fibroelástico, al que se adhieren la piel y una pequeña porción de tejido subcutáneo, y de grasa en el lóbulo. El meato auditivo externo (MAE) es un canal recubierto de piel, de aproximadamente 2,5 cm de longitud y que termina en la zona media en la membrana timpánica. Trastornos del oído externo incluyen bloqueos, infecciones (otitis externa y pericondritis), eczema, y tumores. El oído externo también es propenso a cierto tipo de lesiones. Manual Merck, Second Home Edition, Chapter 219-220, Biology of the Ears, Nose and Throat.

Bloqueos

45 **[0112]** El cerumen puede bloquear el conducto auditivo. Incluso grandes cantidades de cera a menudo no dan lugar a síntomas. Dichos síntomas pueden variar desde dolor a pérdida auditiva. Otros bloqueos pueden producirse cuando la gente, normalmente los niños, se introducen cuerpos extraños, como semillas, gomas y alubias, en el conducto auditivo, insectos, en especial cucarachas, que también pueden bloquear el conducto auditivo.

Otitis externa

50 **[0113]** La otitis externa es una infección del conducto auditivo. Puede afectar a todo el conducto, como en la otitis externa generalizada, o sólo a una zona pequeña, como en un forúnculo o grano. Una cierta variedad de bacterias o, raramente, hongos, pueden causar una otitis externa generalizada. Ciertas personas, incluidas aquellas que sufren alergias, psoriasis, eczema o dermatitis escamosa, son particularmente propensas a otitis externas. Lesionarse el conducto auditivo mientras se limpia o se introduce agua o irritantes como laca o tinte para el pelo en el conducto auditivo, a menudo da lugar a otitis externa. La otitis externa es particularmente común después de nadar en piscinas, en dicho caso se le llama "oído del nadador". Los tapones y otras ayudas auditivas pueden ser causa probable de otitis externa, en especial, si estos dispositivos no están bien limpios.

60 **[0114]** Otitis aguda externa (OAE) afecta a cuatro de cada mil americanos anualmente (Hannley MT, Dennery JC, Holzer SS. El uso de antibióticos ototópicos para tratar 3 enfermedades del oído. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;116: 934-940) y se ha informado de que es una de las causas principales de las visitas a los médicos por dolor de oído (LaRosa S. Primary Care Management of otitis externa. Nurse Pract. 1998; 23: 125-133).

65

5 [0115] Algunos factores de riesgo asociados con OAE incluyen el vivir en climas húmedos o tropicales, verano y nadadores, o aquellos que disfrutaban con los deportes acuáticos (Pelton SI, Klein JO. The draining ear. Otitis media and otitis externa, Infect Dis Clin North Am. 1988 :2 117-129 ; Biedlingmaier JF. Dos problemas de oídos a los que no hace falta referirse. Postgrad Med 1994, 96:141-148). El entorno cálido y húmedo en el conducto auditivo lo hace un lugar ideal para que vivan y proliferen bacterias. Otros factores de riesgo adicionales como los que se han citado anteriormente, incluyen el insertarse cuerpos extraños en el conducto auditivo, acumulación de cerumen, ayudas auditivas, y ciertas condiciones cutáneas (seborrea, psoriasis o eczema) (Biedlingmaier JF, ibid, 1994). Los cuerpos extraños, como palitos de algodón o cualquier cosa utilizada para limpiar el oído puede dañar y rascar el conducto auditivo, haciendo la zona susceptible de infecciones. El que se forme cera y el uso de ayudas auditivas también hacen disminuir la ventilación de la oreja y conservar el conducto húmedo, lo que da lugar a más posibilidades de desarrollar OAE. Medidas preventivas para evitar el riesgo de OAE incluyen el conservar el conducto auditivo limpio y seco, usar tapones al nadar, evitar limpiar o rascar las orejas con palitos de algodón y evitar duchas de oídos con chorros de agua dirigidos al conducto auditivo (LaRosa S. Primary Care Management of otitis externa. Nurse Pract. 1998; 23:125-133).

15 [0116] Los patógenos más comunes aislados son pseudomonas aeruginosa y estafilococos aureus. Otros patógenos menos comunes cultivados incluyen Proteus mirabilis, especies de estreptococos, coagulasa de estafilococos negativos, y varios bacilos gram negativos.

20 [0117] Los síntomas de la otitis externa generalizada son picor y dolor. A veces una supuración blanca o amarilla de olor desagradable sale del oído. El conducto auditivo no debe hincharse, ni ligeramente, o en casos graves, estar completamente cerrado. Si el conducto auditivo se hincha o se llena de pus y residuos, la audición se ve alterada. Normalmente, el conducto auditivo es blando y duele si se estira de la oreja (pabellón de la oreja) o si se hace presión en la piel que hay delante del conducto auditivo. Para un médico que mire dentro del conducto auditivo con un otoscopio (dispositivo para ver el conducto y el tímpano), la piel de conducto aparece roja e hinchada y puede estar llena de pus y residuos

25 [0118] El tratamiento de la otitis externa implica limpieza frecuente y no traumática del conducto, el uso de antibióticos tópicos locales, y tratamiento del dolor e inflamación que van asociados. Los tratamientos tópicos tienen la ventaja de evitar efectos secundarios sistémicos, aumentan la cooperación del paciente y maximizan el éxito del tratamiento.

Otitis crónica externa

35 [0119] La otitis crónica externa (OCE) es un proceso antiinflamatorio del conducto auditivo debido a trastornos bacterianos, fúngicos o dermatológicos. La OCE puede ser resultado de una otitis externa recurrente, otitis media purulenta crónica con perforación, o dermatitis eczematosa. La enfermedad puede definirse por tener síntomas persistentes durante más de 2 meses, que incluye prurito incesante, molestias suaves y piel escamosa seca en la CAE. A menudo se necesitan tratamientos tópicos con múltiples agentes y limpiezas frecuentes. La aplicación tópica de esteroides puede ayudar a aliviar el picor crónico y las excoriaciones resultantes que a menudo acompañan a este estado.

Otomycosis

45 [0120] La otomicosis es una infección fúngica de la CAE. Los hongos pueden ser el patógeno primario o superpuestos a infecciones bacterianas. Los hongos más comunes implicados en la otomicosis son aspergillus y candida. Los síntomas normales de la otomicosis son prurito en el fondo de oído y necesidad urgente de rascarse. También es muy común quejarse de tinitus. El tratamiento va dirigido a limpiar y secar el conducto, seguido de la aplicación de al menos una medicación tópica antifúngica.

Miringitis granular

50 [0121] La miringitis granular es el resultado de una inflamación crónica localizada de la superficie lateral de la parte tensa de la membrana timpánica y se caracteriza por un tejido granular epitelial incompleto, persistente, sobre dicha zona. Los bacilos gram negativos son los organismos cultivados más comunes, en especial, pseudomonas y especies de proteus. El tratamiento incluye el desbridamiento cuidadoso y frecuente del oído con la aplicación de antibióticos tópicos, ocasionalmente combinados con esteroides.

Pericondritis

60 [0122] La pericondritis es una infección del cartílago del oído externo. Lesiones, mordeduras de insectos, piercings o un grano en el oído pueden causar pericondritis. La infección también tiende a ocurrir en personas cuyo sistema inmunitario está debilitado y en personas con diabetes. Los primeros síntomas eran rojeces, dolor, hinchazón del oído y, a veces, fiebre. El pus se acumula entre el cartílago y la barrera del tejido conjuntivo de su alrededor (pericondrio). A veces el pus corta el suministro de sangre al cartílago, destruyéndolo y dando lugar a un oído deformado. Aunque destructiva y de larga duración, la pericondritis tiende a producir solamente un ligero malestar.

Miringitis bullosa

5 **[0123]** Se trata de una infección vírica a menudo limitada a la membrana timpánica y que afecta principalmente a niños. Los síntomas que presenta es de dolor agudo sin fiebre y pérdida auditiva. El tratamiento va dirigido a aliviar el dolor y los antibióticos tópicos y sistémicos a impedir una infección bacteriana.

Tumores

10 **[0124]** Los tumores del oído pueden ser no cancerígenos (benignos) o cancerígenos (malignos). Los tumores no cancerígenos pueden desarrollarse en el conducto auditivo, bloqueándolo y causando pérdida auditiva y formación de cera. Dichos tumores incluyen pequeños sacos llenos de secreciones epiteliales (quistes sebáceos), osteomas (tumores óseos) y crecimiento de un exceso de tejido cicatrizante tras una lesión (queloides). Los carcinomas de células basales y escamosas son carcinomas comunes de piel que, a menudo se desarrollan en el oído externo después de exposiciones repetidas y prolongadas al sol. El ceruminoma (cáncer de las células que producen el cerumen) se desarrolla en el tercio exterior del conducto auditivo y se puede propagar. Ciertos agentes quimioterápicos pueden ser útiles para tratar o reducir los síntomas asociados con estos trastornos.

Lesiones

20 **[0125]** Hay un gran número de lesiones distintas que pueden afectar al oído externo. Un golpe contundente al oído externo puede causar hematomas entre el cartílago y la pared de tejido conjuntivo a su alrededor (pericondrío). Cuando la sangre se acumula en esta zona, el oído externo se hincha y se pone púrpura. La sangre recogida (hematoma) puede cortar el suministro de sangre al cartílago, lo que hace que esa porción de cartílago muera, y con el tiempo da lugar a un oído deformado. Esta deformidad, llamada oreja en coliflor, es común entre luchadores, boxeadores y jugadores de rugby. Un golpe fuerte a la mandíbula puede fracturar los huesos que rodean el conducto auditivo y distorsionar su forma, a menudo haciéndolo más estrecho.

Trastornos de oído medio e interno

30 **[0126]** Los trastornos del oído medio e interno producen muchos síntomas iguales, y un trastorno del oído medio puede afectar al oído interno y viceversa.

Otitis media aguda

35 **[0127]** La otitis media aguda es una infección bacteriana o vírica del oído medio. La otitis media aguda es el resultado de una infección por virus o bacterias, a menudo como complicación de un resfriado común o alergia. La otitis media aguda es más frecuente en niños que en adultos. El oído infectado es doloroso, con el tímpano enrojecido e hinchado. Se trata normalmente con antibióticos, tales como amoxicilina. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o acetaminofeno (NSAID) pueden aliviar el dolor. Los descongestivos que contienen fenilefrina pueden ayudar, y los antihistamínicos son útiles para personas que sufren alergias.

40 **[0128]** De forma ocasional, la otitis media aguda se complica con una supuración purulenta por las vías de ventilación (por el tímpano) o perforándolo, lo que se denomina otitis media supurativa, que puede ser aguda o crónica. Actualmente, la otitis media supurativa se trata principalmente con gotas antibióticas para el oído.

Otitis media serosa

45 **[0129]** La otitis media serosa es una acumulación de fluido en el oído medio. Puede desarrollarse como consecuencia de una otitis media aguda que no se haya curado completamente o por una trompa de Eustaquio bloqueada. Las alergias son la causa más común de bloqueo de la trompa de Eustaquio. La otitis media serosa puede ocurrir a cualquier edad, pero es particularmente común en niños.

Otitis crónica

55 **[0130]** La otitis media crónica es una infección de larga duración del oído medio. Está causada por un agujero permanente (perforación) del tímpano o un crecimiento no cancerígeno de material epitelial blanco (coleostoma). Las personas pueden sufrir una perforación sin tener ningún síntoma, pero a veces desarrollan infecciones bacterianas crónicas. La otitis media crónica puede surgir tras una infección de nariz y garganta, como en el resfriado común, o después de que haya entrado agua en el oído medio tras bañarse o nadar. Normalmente, cuando surge da lugar a una descarga de pus que no duele, y que puede tener un olor desagradable, en el oído. Las apariciones repetitivas dan lugar a la formación de crecimientos llamados pólipos, que se extienden desde el oído medio a través de la perforación y dentro del conducto auditivo. Una infección persistente puede destruir partes de los huesecillos, los diminutos huesos del oído medio que conectan el tímpano con el oído interno y los sonidos que van desde el oído externo al interno, causando una pérdida del sentido del oído. Otras complicaciones serias incluyen la inflamación del oído interno, parálisis facial e infecciones cerebrales. Algunas personas con otitis media crónica desarrollan

colestectomas en el oído medio. Estos destruyen hueso, y aumentan en gran medida la aparición de otras serias complicaciones.

Mastoiditis

5 **[0131]** La mastoiditis es una infección bacteriana en el proceso mastoideo, el hueso prominente que hay detrás de la oreja. Este trastorno ocurre normalmente cuando una otitis media aguda no se ha tratado, o se ha tratado inadecuadamente, y se extiende desde el oído medio hasta el hueso circundante, el proceso mastoideo.

10 Perforación del tímpano

15 **[0132]** Una perforación es un agujero en el tímpano. Una infección del oído medio (otitis media) es la causa más común de perforación del tímpano. Este también puede perforarse por un cambio brusco de presión, tanto por un aumento, como el causado por una explosión, golpe o bucear, como por una disminución, como ocurre cuando se viaja en avión. Otra causa es una explosión por calor o química. El tímpano también puede perforarse por objetos colocados en el oído, como bastoncillos de algodón u objetos que entren accidentalmente, como una ramita baja o si lanzan un lápiz. Un objeto que penetre en el tímpano puede dislocar o fracturar la cadena de huesecillos que conecta el tímpano con el oído interno. Las partes de los huesecillos que se han roto o el objeto en cuestión pueden incluso penetrar en el oído interno. Una trompa de Eustaquio bloqueada puede conducir a una perforación, debida a un desequilibrio grave de presión (barotrauma). La perforación del tímpano causa un dolor agudo súbito, a veces seguido de sangrado de oído, pérdida auditiva y ruidos en el oído (tinitus). Este invento incluye, además, métodos para tratar este trastorno.

25 Myringitis

30 **[0133]** La miringitis es una infección del tímpano causada por una variedad de virus y bacterias. La bacteria Mycoplasma es una causa común. El tímpano se inflama, y se forman una serie de vesículas llenas de fluido en su superficie. Estas vesículas también pueden presentarse en la otitis media; no obstante, en la miringitis no hay presencia de pus o fluido en el oído medio.

Enfermedad de Meniere

35 **[0134]** La enfermedad de Meniere es un trastorno caracterizado por ataques recurrentes de vértigo (sensación de giro), pérdida auditiva y tinitus. Se cree que la enfermedad de Meniere está causada por un desequilibrio en el fluido que normalmente está presente en el oído interno. Este fluido está continuamente secretándose y reabsorbiéndose, manteniendo siempre una cantidad constante. Un aumento en la producción de fluido en el oído interno o una disminución al reabsorberse puede dar lugar a un desequilibrio de dicho fluido.

40 Fractura del hueso temporal

45 **[0135]** El hueso temporal (el hueso del cráneo que contiene una parte del conducto auditivo, el oído medio y el oído interno) puede fracturarse por un golpe en la cabeza. Las fracturas del hueso temporal frecuentemente rompen el tímpano y pueden dañar los huesecillos y la cóclea. Los síntomas incluyen parálisis facial del lado de la fractura y una pérdida auditiva severa, que puede ser conductiva, sensorio-neural o ambas.

Tumores del nervio auditivo

50 **[0136]** Un tumor del nervio auditivo (neuroma acústico, neurinoma acústico, schwannoma vestibular, tumor del octavo nervio, es un tumor no cancerígeno (benigno) que se origina en las células que envuelven el nervio auditivo (células de Schwann).

Barotrauma

55 **[0137]** El barotrauma es una lesión del oído medio causada por una presión desigual de aire en ambos lados del tímpano.

EJEMPLOS

60 **[0138]** Se ofrecen los siguientes ejemplos, no limitante, de composiciones que concuerdan con los principios del invento, sólo a título ilustrativo.

EJEMPLO 1: espuma ótica analgésica

65 **[0139]** La Tabla 1 proporciona un ejemplo, no limitante, de una composición del invento para aplicar un analgésico al oído.

Método de preparación:

[0140]

- 5 A) Los componentes 03, 04 y 02 se disuelven en 07 en el orden establecido en un tanque de disolución de acero inoxidable, con capacidad adecuadamente preparada para el agitador del propulsor y el turboemulsificante.
- B) Se añaden los componentes 05, 06 y finalmente 01 mientras se agita, y a continuación se trabaja el turboemulsificante durante 15 minutos.
- 10 C) Con ayuda de una bomba de dosificación, se mide la suspensión en el volumen correspondiente al peso teórico de los envases de aerosol, mientras se está agitando.
- D) Cada envase se cierra inmediatamente remachando la válvula del aplicador y se presuriza mediante un propulsor, que se introduce a presión en la cantidad adecuada mediante una bomba.

15

Tabla 1:

	COMPONENTE	ACTIVIDAD	% COMPOSICIÓN (de líquido presurizado)	
20	01	Antipirina	Principio activo	5
	02	Tetracaína	Principio activo	0,5
	03	Metabisulfato de potasio	antioxidante	0,25
	04	Benzoato sódico	Agente antifúngico y antibacteriano	0,3
25	05	Polisorbato 20	Tensioactivo espumoso	4
	06	Isoestearato de poliglicol 300	Espesante espumoso	4
	07	Agua purificada		75,87
	08	propulsor		10

30 EJEMPLO 2: Espuma antibiótica para el oído

[0141] Las composiciones espumosas que comprenden al menos un agente antibiótico, son útiles para el tratamiento de trastornos óticos en los que esté indicado el uso de un antibiótico. La tabla 2 presenta un ejemplo, no limitante, de una composición que comprenda agentes antibióticos.

35

	COMPONENTE	ACTIVIDAD	% COMPOSICIÓN (de líquido presurizado)	
40	01	Principios activos	5	
			Polimixina B	10.000 unidades/ml
			Dexametasona	1
	02	Goma Xantana	Espesante del principio activo y agente en suspensión	0,2
	03	Metabisulfito potásico	Principio activo antioxidante	0,25
	04	Sal bisódica EDTA	Principio activo antioxidante	0,3
45	05	Polisorbato 20	Tensioactivo espumoso	4
	06	Isoestearato de poliglicol 300	Espesante espumoso	4
	07	Agua purificada		75,25
	08	propulsor		6,5

50 Método de preparación:

[0142]

- 55 A) Los componentes 03, 04, y 02 se disuelven en 07, en el orden establecido en un tanque de disolución de acero inoxidable con la capacidad adecuadamente preparada para el agitador del propulsor y el turboemulsificante.
- B) Se añaden los componentes 05, 06 y finalmente 01 mientras se agita, y luego se trabaja el turboemulsificante durante 15 minutos.
- 60 C) Con ayuda de una bomba de dosificación, se mide la suspensión en el volumen correspondiente al peso teórico de los envases de aerosol, mientras se está agitando.
- D) Cada envase se cierra inmediatamente remachando la válvula del aplicador y se presuriza mediante un propulsor, que se introduce a presión en la cantidad adecuada mediante una bomba.

EJEMPLO 3: Espuma antibiótica para el oído con 0,3% de ofloxacina

[0143] La tabla 3 proporciona un ejemplo de una composición del invento que comprende un antibiótico comúnmente administrado, la ofloxacina.

	COMPONENTE	ACTIVIDAD	% COMPOSICIÓN (de líquido presurizado)
5	Método de preparación: 01 Ofloxacina	Principio activo	0,3
10	02 Dexametasona	Esteroides como principio activo	1,0
	03 Polisorbato 20	Tensioactivo en espuma	4
	04 Isoestearato de poliglicol 300	Espesante en espuma	4
	05 propilenglicol		5
15	06 Agua purificada		75,7
	07 propulsor		10

[0144]

- A) Los componentes 01 y 02 se disuelven en 06 en el orden establecido en un tanque de disolución de acero inoxidable con la capacidad adecuadamente preparada para el agitador del propulsor y el turboemulsificante.
- B) Se añaden los componentes 03, 04, 05 y finalmente 01 mientras se agita, y luego se trabaja el turboemulsificante durante 15 minutos.
- C) Con ayuda de una bomba de dosificación, se mide la suspensión en el volumen correspondiente al peso teórico de los envases de aerosol, mientras se está agitando.
- D) Cada envase se cierra inmediatamente remachando la válvula del aplicador y se presuriza mediante un propulsor, que se introduce a presión en la cantidad adecuada mediante una bomba.

EJEMPLO 4: formulaciones de mousse con base lipídica

[0145] Las formulaciones con base lipídica son particularmente útiles para utilizar con agentes terapéuticos solubles en aceite. La tabla 4 presenta ejemplos, no limitantes, de dichas formulaciones.

Tabla 4:

	Ejemplo 4 A	Ejemplo 4 B	Ejemplo 4 C	Ejemplo 4 D
Petrolato	10 – 20%	10 – 20%	10 – 20%	10 – 20%
Neomicina	5%			
Polimixina B	10.000µ/ml			
Dexametasona	1%	1%		1%
Tetracaína			0,5%	
Antipirina			5%	
Ciprofloxacino				0,2%
Ofloxacino		0,3%		
Benzoato alquílico	10%	10%	10%	10%
Estearato de sorbitan	2,5 – 4,5%	2,5 – 4,5%	2,5 -4,5%	2,5 – 4,5%
Polisorbato 60	2,3 – 5,7%	2,3 – 5,7%	2,3 – 5,7%	2,3 – 5,7%
Agua	20 – 75%	20- 75%	20 – 75%	20 – 75%
Propulsor	5%	5%	5%	5%
Total	100%	100%	100%	100%

REIVINDICACIONES

1. El uso de la composición comprende:
 - 5 a. Al menos un agente farmacéutico conocido que afecta a trastornos del oído;
 - b. Un portador farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un agente dispersante en forma de espuma;
 - 10 c. Un dispositivo aplicador adaptado para aplicar el agente de a) una mecha con el agente de b) al meato auditivo externo en forma de espuma o mousse, para la preparación del medicamento para el tratamiento de un trastorno auditivo, aplicando el medicamento en forma de espuma o mousse al meato auditivo externo del sujeto
2. El uso según la reivindicación 1, en la que el agente dispersante se selecciona entre un grupo que consiste en un tensioactivo, un éster del colesterol, un ácido graso, un fosfolípido, un carbohidrato y una proteína.
- 15 3. El uso según la reivindicación 2, en la que el tensioactivo se selecciona entre el grupo consistente en un tensioactivo iónico natural, uno iónico sintético, uno no iónico natural, uno no iónico sintético y una mezcla de ellos.
- 20 4. El uso según la reivindicación 1, en la que el dispositivo de aplicación es un aerosol o no aerosol, preferiblemente en el que el dispositivo aplicador es un aerosol, y que además comprende un propulsor en aerosol.
- 25 5. El uso según la reivindicación 1, en el que el dispositivo aplicador es un dispositivo con una medida determinada.
6. El uso según la reivindicación 1, en la que el trastorno auditivo puede ser un trastorno del oído externo, medio o interno.
- 30 7. El uso según la reivindicación 6, en la que el trastorno del oído externo puede seleccionarse entre otitis externa, otitis externa necrosante, otomicosis, pericondritis, timpanitis, herpes zoster ótico, dermatitis de contacto, eczema ótico, laercaciones del conducto auditivo externo, presencia de cuerpos extraños, quistes sebáceos, quistes epidérmicos, lesiones benignas incluyendo exostosis y malignas que incluyen epiteloma de células basales y carcinoma de células escamosas, preferiblemente en las que el trastorno auditivo externo se selecciona entre el grupo consistente en otitis externa y otitis externa aguda.
- 35 8. El uso según la reivindicación 6, en la que los trastornos del oído medio se seleccionan entre un grupo consistente en otitis media, otitis media crónica, otitis media serosa, otitis media supurativa crónica, mastoiditis crónica y aguda, hipertrofia adenoide, obstrucción intratubular, obstrucción del oído medio, perforación de la membrana timpánica, colesteatoma, timpanoesclerosis, fracturas del hueso temporal, barotrauma, tumores globulares y neoplasia maligna, preferiblemente en los que el trastorno del oído medio se selecciona entre un grupo consistente en otitis media aguda, otitis media supurativa y mastoiditis.
- 40 9. El uso según la reivindicación 6, en la que el trastorno es otalgia inducida por una causa física, química o biológica, preferiblemente en la que la causa de la otalgia se selecciona entre el grupo consistente en una reacción alérgica, sinusitis aguda, sinusitis crónica, absceso dental, dolor de garganta con dolor de oído y otitis media.
- 45 10. El uso según la reivindicación 1, en la que al menos uno de los agentes farmacéuticamente activos se selecciona de entre un grupo consistente en un agente antibiótico, antibacteriano, antifúngico, esteroide, antiinflamatorio, anestésico local y una mezcla de ellos, en cantidades terapéuticamente eficaces.
- 50 11. El uso según la reivindicación 10, en la que el agente antibiótico se selecciona entre el grupo consistente en amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomina, netilmicina, kanamicina, ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, trovafloxacino, lomefloxacino, levofloxacino, enoxacino, sulfonamidas, polimixino, cloranfenicol, neomicina, paramomicina, colistimetato, bacitracina, vancomicina, tetraciclinas, rifampicinas, cicloserinas, beta-lactamos y cefalosporinas.
- 55 12. El uso según la reivindicación 10, en la que el agente antibacteriano se selecciona entre el grupo consistente en zinc, ácido acético, ácido bórico y una mezcla de ellos.
- 60 13. El uso según la reivindicación 10, en la que el agente esteroideo se selecciona entre el grupo consistente en betametasona, betametasona dipropionato, fluocinonida, acetona de fluocinolona, hidrocortisona, metilprednisolona, clobetasol, beclometasona, fosfato sódico de dexametasona y triamcinolona.

65

- 5
14. El uso según la reivindicación 10, en la que el agente antifúngico se selecciona entre un grupo consistente en amfotericinas, fluconazol, flucitosina, natamicina, miconazol, ketoconazol, amfotericina B, nistatina, cromolin lodoxamida, levocabastina, nafazolina, antazolina y feniramimano.
15. El uso según la reivindicación 10, en la que el agente antiinflamatorio se selecciona entre un grupo consistente en agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y antipirina.
- 10
16. El uso según la reivindicación 10, en la que el agente anestésico local se selecciona entre el grupo consistente en benzocaína, benzil-benzoato, bupivacaína, calamina, cloroprocaína, cloroxilenol, cincocaína, cocaína, dexivacaína, diamocaína, dibucaína, diclonina, etidocaína, hexilcaína, ketamina, levobupivacaína, mentol, mepivacaína, oxetazaína, fenol, pramoxina, prilocaína, ametocaína, tetracaína, proparacaína, propoxicaína, pirrocaína, resorcinol, risocaína, rodocaína, ropivacaína y tetracaína.
- 15
17. El uso según la reivindicación 1, en la que el sujeto es un mamífero, preferiblemente un ser humano.

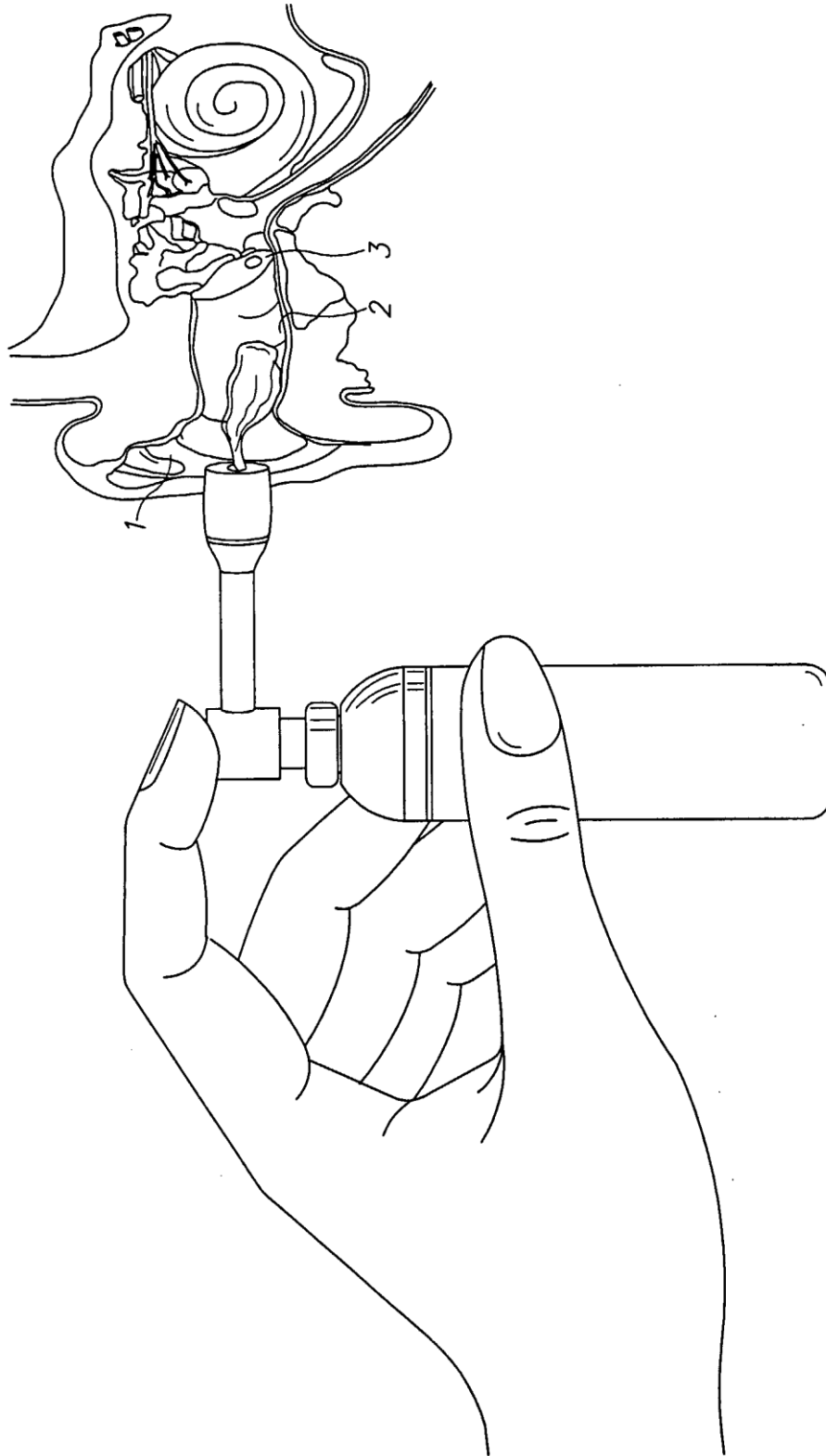


FIG.1

