

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 447**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2002 PCT/US2002/38367**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.07.2003 WO03055410**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2002 E 02791351 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 1460967**

54 Título: **Composición y método para el tratamiento de otitis externa**

30 Prioridad:

11.12.2001 US 11626

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

14.07.2017

73 Titular/es:

**SCIENTIFIC DEVELOPMENT & RESEARCH, INC.
(100.0%)
286 UNION AVENUE
BELLEVILLE, NJ 07109-2053, US**

72 Inventor/es:

MAUTONE, ALAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

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

ES 2 624 447 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

Composición y método para el tratamiento de otitis externa

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo de composiciones farmacológicas y a métodos de utilización de tales composiciones tanto para tratar como para prevenir la aparición de otitis externa. Más específicamente, la presente invención se refiere a un medio para formar una barrera sobre el revestimiento epitelial del conducto auditivo externo, con el fin de evitar su alcalinización o la introducción de bacterias en su interior, proporcionando al mismo tiempo un medio de distribución y suministro de agentes terapéuticamente activos, efectivos en el tratamiento de la otitis externa, al revestimiento epitelial de dicho conducto.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las condiciones patológicas pueden surgir de, y pueden causar cambios en los valores de tensión superficial de las interfases aire/líquido que residen sobre las superficies de los tejidos, especialmente los tejidos superficiales epiteliales, pertenecientes a y dentro de diversos órganos de la anatomía de los mamíferos. Se sabe que el "sistema tensioactivo" natural que se secreta sobre el revestimiento epitelial del pulmón que es deficiente en los casos de R.D.S., está compuesto por una mezcla compleja de lípidos, proteínas y carbohidratos (como se describe en: Surfactants and the Lining of the Lung, The John Hopkins University Press, Baltimore, 1988).

La función principal del sistema tensioactivo es estabilizar los alvéolos y las vías respiratorias pequeñas asociadas contra el colapso disminuyendo la tensión superficial en la interfase aire/líquido. Se cree ahora que la acción del componente fosfolípido del sistema tensioactivo es la fuente principal del poderoso efecto de reducción de la tensión superficial del sistema tensioactivo natural del pulmón. Más específicamente, se sabe que los diacilfosfolípidos totalmente saturados, principalmente la dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC), proporcionan propiedades de equilibrio líquido y anticlapso al revestimiento epitelial del pulmón y a los alvéolos. Además de la DPPC, los agentes de dispersión, también encontrados dentro del sistema tensioactivo natural, ayudan a la DPPC a formar rápidamente una película de extensión uniforme sobre las superficies aire/líquido del pulmón. Tales agentes de dispersión incluyen ésteres de colesterol tales como, por ejemplo, palmitato de colesterol (CP); fosfolípidos tales como, por ejemplo, diacilfosfatidilgliceroles (PG), diacilfosfatidiletanolaminas (PE), diacilfosfatidilserinas (PS), diacilfosfatidilinositoles (PI), esfingomielina (Sph) y cardiolipina (Card) y virtualmente cualquier otro fosfolípido y los lisofosfolípidos; o cualquiera de los plasmalógenos, dialquilfosfolípidos, fosfonolípidos; carbohidratos y proteínas, tales como, por ejemplo, albúmina, proteínas tensioactivas pulmonares A, B, C y D. El sistema tensioactivo natural se describe adicionalmente en la Patente de Estados Unidos No. 5.306.483.

La DPPC se ha administrado a los lactantes con síndrome de dificultad respiratoria como una medida terapéutica con el fin de restaurar niveles deficientes o bajos de tensoactivo natural. Para este propósito, se ha administrado DPPC por medio de un generador de aerosol acuoso (utilizado con una incubadora en la que el infante residió durante el tratamiento). También se ha utilizado la administración endotraqueal. La terapia con DPPC ha sido tipificada como la utilización de tensioactivos naturales (recolectados de pulmones porcinos o bovinos), o compuestos artificiales sintetizados comercialmente.

También hasta el momento se ha descrito la utilización de agentes terapéuticos, en combinación con agentes tensioactivos/dispersores para administrar eficazmente la terapia de fármacos uniformemente a lo largo del revestimiento epitelial del pulmón. La Patente de Estados Unidos No. 5.306.483 (la patente "483") describe un procedimiento para preparar estructuras cristalinas de lípidos en propelentes de fluorocarbono para el suministro de sustancias terapéuticamente activas que forman fluidos amorfos durante el suministro en la interfase aire/líquido del pulmón y que pueden ser utilizados como un sistema eficaz de suministro de fármacos. Más específicamente, dicha patente describe un procedimiento que comprende (a) preparar una mezcla de uno o más lípidos del grupo de fosfolípidos conocidos como fosfatidilcolinas y uno o más agentes de dispersión, en forma de polvo y una sustancia terapéuticamente activa y uno o más propelentes de fluorocarbono, siendo dichos lípidos, agentes de dispersión y sustancias terapéuticamente activas insolubles en los propelentes; y (b) evaporar los propelentes de la mezcla. La patente '483 enseña la combinación de dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC) o cualquiera de los otros fosfolípidos de la cadena de acilo totalmente saturados, 80,0 a 99,5% en peso, y otros agentes de dispersión, por ejemplo, fosfolípidos tales como, pero sin limitarse a, PG, PE, PS, PI, lisofosfolípidos, plasmalógenos, dialquilfosfolípidos, diéter fosfonolípidos, cardiolipina, esfingomielina, 0,5 a 20,0% en peso; lípidos neutros tales como ésteres de colesterol tales como, pero sin limitarse a, palmitato de colesterol, oleato de colesterol, estearato de colesterol, 0,5 a 10% en peso, carbohidratos, tales como, pero sin limitarse a, glucosa, fructosa, galactosa, pneumogalactano, dextrosa, 0,5 a 10% en peso; y proteínas, tales como, pero sin limitación, albúmina, proteínas específicas de tensioactivo pulmonar A, B, C y D, de 0,5 a 10% en peso, produciendo estructuras lipídicas cristalinas en propelentes de fluorocarbono (tanto cloro como hidrofluorocarbono) en los que agentes terapéuticamente activos, los fármacos y otros materiales pueden ser transportados a los pulmones después de la liberación desde y a través de un nebulizador de dosis regulada. Los agentes de dispersión a los que se hace referencia en la patente '483 son compuestos tales como los fosfolípidos, lisofosfolípidos, plasmalógenos, dialquilfosfolípidos, fosfonolípidos, carbohidratos y proteínas anteriormente descritos. La función del agente de dispersión es asistir a la DPPC, u otros fosfolípidos tales como,

por ejemplo, DPPG, en adsorberse rápidamente y formar una película de dispersión sobre las superficies aire/líquido de los pulmones. Además, la patente '483 también describe un procedimiento para preparar tales estructuras cristalinas de lípidos en propelentes de fluorocarbono sin una sustancia terapéuticamente activa para uso como una lágrima (por ejemplo para el ojo).

5 El conducto del oído externo, o, como también se conoce, el conducto auditivo externo, está revestido de epitelio. Es susceptible al mismo tipo de enfermedades de la piel que afectan la piel en otras partes de la anatomía de los mamíferos, incluyendo, por ejemplo, eczema y psoriasis. Las glándulas dentro del canal secretan un exudado ceroso conocido como cerumen, que ayuda a atrapar desechos arrastrados por el aire, así como a acidificar la superficie
10 epitelial. Esta acidificación, a su vez, minimiza el crecimiento excesivo de bacterias. Sin embargo, tras la exposición a cantidades abundantes de agua exógena tal como, por ejemplo, durante la natación, el recubrimiento epitelial puede volverse más alcalino, dando lugar a un crecimiento aumentado y un crecimiento excesivo de bacterias. Las cepas de especies de Staphylococcus, Streptococcus y Pseudomonas a menudo capitalizan en tales condiciones alcalinas que conducen a la infección y la respuesta inflamatoria resultante característica de la otitis infecciosa
15 externa, hinchazón inmunomediada, enrojecimiento, calor y dolor, a menudo asociada con una secreción que contiene glóbulos blancos. Las molestias causadas por esta condición van desde una leve picazón hasta un dolor intenso. También puede producirse una sordera temporal, ya que la hinchazón y la descarga cierran físicamente el conducto auditivo y evitan la conducción del sonido ambiental al tímpano. Además de las bacterias, los organismos fúngicos y virales son también causantes de la otitis externa infecciosa. El material antigénico no microbiano es
20 causante de otra forma de otitis externa, específicamente, de otitis alérgica externa.

El exudado de cerumen, normalmente secretado sobre el tejido epitelial que recubre el conducto auditivo externo, imparte una tensión superficial particularmente alta, que es útil para evitar que la materia extraña llegue a la membrana timpánica y afecte el oído medio e interno. Los subproductos inflamatorios, discutidos con mayor detalle
25 a continuación, pueden aumentar aún más dicha tensión superficial. El aumento de la tensión superficial es un factor importante tanto en los síntomas como en el tratamiento de la otitis externa. La pared epitelial que recubre el conducto auditivo externo presenta una tensión superficial mayor que la habitual durante la otitis externa debido a la secreción de material de desecho inflamatorio proteínico resultante de la lisis, fagocitosis y necrosis del material antigénico. Además, la producción de cerumen aumenta en respuesta a la inflamación del revestimiento epitelial del
30 conducto auditivo externo. Este material es de naturaleza altamente viscosa. Además, y también como resultado del proceso inflamatorio, el epitelio puede llegar a estar extremadamente hinchado, haciendo con ello que las paredes proximales y/o opuestas del conducto auditivo entren en una aproximación cercana entre sí. Dado que tales paredes cargadas de exudado se encuentran muy próximas, la elevada tensión superficial de las mismas puede provocar la adhesión de dichas paredes opuestas y/o proximales para cerrar completamente el conducto auditivo externo.

35 El cierre del conducto auditivo externo es altamente problemático ya que tanto el tratamiento como los síntomas de la otitis externa son afectados negativamente ya que tal cierre: i. bloquea la transmisión del sonido al oído medio; ii. puede dar lugar a una presión dolorosa aumentada contra el tímpano; y iii. inhibe y resiste la aplicación de medicina, a través del meato auditivo externo, a los tejidos afectados. Además, e incluso en ausencia del cierre del canal, las tensiones superficiales aumentadas anteriormente mencionadas que residen en el revestimiento epitelial del
40 conducto auditivo externo, tienden a inhibir la aplicación uniforme y/o efectiva de agentes terapéuticos efectivos en el tratamiento de la afección inflamatoria así como tales agentes eficaces en el tratamiento de los desencadenantes antigénicos causantes subyacentes.

45 Como se describe con más detalle a continuación, el material antigénico puede inducir, a través de la respuesta inflamatoria, un marcado incremento en la secreción de cerumen del revestimiento epitelial del conducto auditivo externo. Además, la respuesta inflamatoria a cantidades crecientes de material antigénico da lugar a menudo a una mayor permeabilidad de los capilares situados cerca del revestimiento epitelial. Dicha permeabilidad aumentada da como resultado un edema localizado o inflamación del revestimiento epitelial del conducto auditivo externo discutido
50 anteriormente. Dicho edema es el resultado directo, en parte, de varios componentes de la sangre que se filtran en los espacios epiteliales intersticiales, incluyendo la migración de células blancas cargadas de anticuerpos en las mismas, donde los polimorfonucleares pueden formar un complejo con el estímulo antigénico de la reacción inflamatoria. Una cantidad sustancial del material residual resultante se excreta a menudo sobre el revestimiento epitelial del conducto auditivo externo cubierto de cerumen en el que dicho material, de naturaleza altamente
55 viscosa, eleva en gran medida la tensión superficial del revestimiento epitelial.

El edema localizado, observado como hinchazón sustancial de las paredes epiteliales del conducto auditivo externo, tiende a estrechar este conducto entre el extremo lateral del meato auditivo externo y la membrana timpánica. Al mismo tiempo, los restos proteínicos de fagocitosis inflamatoria, lisis y destrucción enzimática, discutidos
60 anteriormente, se combinan con el aumento de la cantidad de cerumen para formar una capa sobre el revestimiento epitelial del conducto auditivo externo con valores de tensión superficial sustancialmente incrementados.

Por ejemplo, durante el curso de un ejemplo común de otitis externa, a menudo denominado "oído de nadador", el conducto auditivo externo está lleno de agua. El efecto del agua sobre el revestimiento epitelial normalmente ácido
65 del conducto auditivo externo es superar las condiciones bacteriostáticas de bajo pH proporcionadas por la producción sana de cerumen, y provocar la alcalinización. El aumento del nivel de pH del conducto externo permite

que bacterias, como por ejemplo especies de estafilococos, estreptococos y pseudomonas se multipliquen, abrumen e invadan el epitelio. La exposición al agua puede actuar también como un vector en la introducción de productos químicos tóxicos y/o irritantes en el conducto auditivo, en donde dichos productos químicos actúan como antígenos y/o rompen la integridad del revestimiento epitelial del canal externo y permiten la entrada de bacterias, hongos y otros agentes microbianos en el tejido epitelial.

Dentro del epitelio, las proteínas antigénicas de tales bacterias, o en otros casos, hongos, virus u otros materiales antigénicos, pueden entrar en contacto con macrófagos presentes en dicho tejido. Tales macrófagos pueden inducir una respuesta inmune inicial presentando tal material antigénico a linfocitos T tales como, por ejemplo, un linfocito T CD4+. Tras esta presentación, los linfocitos CD4+ responden, en parte, liberando una multitud de interleucinas y citocinas que, a su vez, promueven la producción de mayores cantidades de cerumen. Además, la presentación del antígeno a los linfocitos conduce a una cascada de actividad inflamatoria en la que los polimorfonucleares, con anticuerpo activado, se extraen de los capilares que se han hecho permeables a la histamina, en el epitelio en el que forman un complejo con el antígeno para actividades fagocíticas, líticas y macrofágicas. La liberación de ácido araquidónico a partir de tales mastocitos activados, macrófagos y polimorfonucleares puede conducir, por ejemplo, a la producción de leucotrienos. Los leucotrienos, tienen efectos inflamatorios similares a la histamina. Sin embargo, los leucotrienos tienen un efecto de quimiotaxis y aumento de la producción de moco en un grado mucho mayor que la histamina.

Dos efectos inflamatorios, edema localizado y aumento de la tensión superficial del exudado actúan, conjuntamente, para promover y permitir la atracción y adhesión entre sí de las superficies epiteliales proximales descritas anteriormente, conduciendo a un mayor bloqueo del conducto auditivo externo. Sin embargo, son las propiedades de alta tensión superficial de las secreciones que permiten y promueven los tejidos proximales inflamados del oído externo para permanecer adherentes entre sí. Además, antes de la respuesta inflamatoria antes mencionada, a menudo es el efecto del agua: i. causar la proliferación bacteriana inducida por alcalinización, ii. actuar como un vector para toxinas/irritantes químicos, o iii. actuar directamente en la interrupción de la barrera epitelial del conducto auditivo externo que permite que el contacto con el antígeno inicie la cascada inflamatoria descrita anteriormente que comprende la otitis externa.

En el pasado, la otitis externa se ha tratado con la aplicación tópica de agentes terapéuticos que demuestran actividad antimicrobiana así como acción antiinflamatoria. Para destruir bacterias causantes de infección, se han utilizado suspensiones óticas de antibióticos de eficacia tópica de amplio espectro que contienen agentes antibacterianos tales como, por ejemplo, sulfato de neomicina, sulfato de colistina, polimixina b, o combinaciones de los mismos, todos de amplio espectro en efecto. Se han empleado agentes antimicóticos de acción tópica tales como, por ejemplo, nistatina y clotrimazol para destruir la enfermedad fúngica subyacente.

Se han empleado agentes antiinflamatorios, a menudo incluidos en las suspensiones de acción tópica identificadas anteriormente, para controlar el proceso inflamatorio de la otitis externa, incluyendo, por ejemplo, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona y fosfato sódico de dexametasona. Muy a menudo, los agentes terapéuticamente activos anteriormente descritos se utilizan en combinación para tratar tanto el trastorno desencadenante causante, por ejemplo, infección bacteriana, así como el propio proceso inflamatorio. También se utilizan con mayor frecuencia en forma de gota para administración tópica a la oreja afectada. Con el fin de mejorar un suministro más uniforme de tales medicamentos al revestimiento epitelial del conducto auditivo externo, se utilizan mechas, compuestas de material absorbente tal como, por ejemplo, algodón, para llevar las suspensiones adentro del conducto auditivo para una administración tan completa como sea posible. Sin embargo, debido al exudado descrito anteriormente en las formas purulentas de otitis externa y al cerumen presente en virtualmente todas las condiciones inflamatorias, la alta tensión superficial dentro del conducto es resistente a la distribución uniforme de cualquiera de dichos agentes terapéuticos en todo el conducto auditivo externo.

Lo que se necesita es una composición, un procedimiento y un método para proporcionar una barrera sobre el revestimiento epitelial del conducto auditivo externo para protegerlo de los efectos deletéreos anteriormente descritos de toxinas, irritantes y materiales antigénicos de agua y transmitidos por el agua. Sería más ventajoso si se proporcionaba tal composición, procedimiento y método para disminuir las altas tensiones superficiales asociadas con la otitis externa para promover la permeabilidad del conducto auditivo externo. Sería aún más ventajoso si se proporciona una composición y un método para suministrar agentes terapéuticamente activos, eficaces en el tratamiento de la otitis externa, a lo largo del revestimiento epitelial del oído externo mientras que simultáneamente se reduzca la tensión superficial del mismo.

RESUMEN DE LA INVENCION

Ahora, de acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición para prevenir la otitis externa en la que se administra una mezcla de cristales lipídicos en aerosol al revestimiento epitelial del conducto auditivo externo, después de lo cual dicha mezcla de cristales forma, al contacto, una barrera de líquido para evitar el contacto de dicho revestimiento epitelial con fluidos exógenos mientras simultáneamente se reduce la tensión superficial de la interfase aire/líquido residente en el mismo.

Una primera realización de la presente invención es una composición de aerosol para usar en un método para aumentar la permeabilidad del conducto auditivo externo, proporcionando simultáneamente protección contra la ocurrencia de otitis externa en su interior, comprendiendo dicha composición una mezcla de al menos un tensioactivo lipídico y uno o más agentes de dispersión seleccionados de la clase que consta de diacilfosfatidilserinas, esfingomelina, cardiopina, ésteres de colesterol, lisofosfolípidos, plasmalógenos, dialquilfosfolípidos, carbohidratos de dieter fosfolípidos y proteínas, todas en forma de polvo, y uno o más propelentes preparados. El propelente se selecciona para que sea uno en el que uno o más tensioactivos lipídicos y uno o más agentes de dispersión no sean solubles para permitir, en parte, la formación de los cristales lipídicos descritos a continuación. Por ejemplo, pueden seleccionarse ventajosamente propelentes fluorocarbonados. El lípido y los agentes de dispersión se seleccionan ventajosamente de manera que sean insolubles en los propelentes.

El tensioactivo lipídico utilizado en la práctica de la presente invención es 1,2 dipalmitoil fosfatidilcolina, que está presente en dicha mezcla en una cantidad suficiente para reducir eficazmente la tensión superficial de la interfase líquido/aire del revestimiento epitelial del conducto auditivo externo al que son aplicados, mientras que los agentes de dispersión se seleccionan para que estén presentes en una cantidad suficiente para distribuir eficazmente los tensioactivos lipídicos sobre dicha interfase. El término "reducir eficazmente la tensión superficial" tal como se utiliza a lo largo de esta solicitud y en las reivindicaciones, se refiere a ese intervalo porcentual en peso de tensioactivo lipídico que, cuando está presente en dicha mezcla de cristales lipídicos, proporciona una disminución clínicamente significativa de la tensión superficial de la interfase aire/líquido sobre el revestimiento del epitelio de la tensión superficial del conducto auditivo externo, por ejemplo, para permitir la evacuación de fluidos retenidos o "bloqueados" en el conducto debido a elevadas tensiones superficiales y/o permitir la separación de paredes proximales del conducto auditivo externo también debido a tales valores elevados de tensión superficial.

El término "distribuir eficazmente los lípidos sobre dicha superficie" se refiere a ese intervalo porcentual en peso del agente de dispersión que se requiere para proporcionar una dispersión y distribución adecuadas de los lípidos sobre la interfase residente sobre el revestimiento epitelial del conducto auditivo externo para formar, junto con el tensioactivo lipídico, una película de dispersión amorfa y, de este modo, facilitar la reducción antes mencionada de la tensión superficial proporcionada por el tensioactivo.

Se ha encontrado que la disminución clínicamente significativa descrita anteriormente de la tensión superficial y la distribución efectiva de lípidos sobre el revestimiento epitelial del conducto auditivo externo puede efectuarse mediante una mezcla comprendida entre aproximadamente 99,99 a aproximadamente 30 por ciento en peso de tensioactivo lipídico y de aproximadamente 70 a aproximadamente 0,01 de agente de dispersión. Se proporciona eficacia aumentada mediante una mezcla preferida comprendida entre aproximadamente 99,99 y aproximadamente 50 por ciento en peso de tensioactivo lipídico y entre aproximadamente 50 y aproximadamente 0,01 por ciento en peso de agente de dispersión, ambos basados en el peso total de la mezcla. Sin embargo, se prefiere aún más que los tensioactivos lipídicos utilizados en la práctica del método de la presente invención estén presentes en una cantidad de aproximadamente 80 a 99,5 por ciento en peso y los agentes de dispersión estén presentes en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 por ciento por peso, ambos basados en el peso total de la mezcla. La combinación de uno o más lípidos, uno o más agentes de dispersión y uno o más propelentes da como resultado la formación de cristales lipídicos en aerosol como se describe con más detalle a continuación. Se administra entonces una dosis regulada de la mezcla de cristales lipídicos, por medio de un dispensador de aerosol, al conducto auditivo externo de un mamífero sobre el que se practica el presente método. Se puede seleccionar ventajosamente un adaptador de administración óptica para dicha administración.

Tras la administración, el propelente(s) se evapora a partir de una mezcla en aerosol de cristales lipídicos que luego se depositan sobre la interfase aire/líquido que reside en el revestimiento epitelial del conducto auditivo externo, después de lo cual dichos cristales lipídicos forman una película dispersa amorfa en el mismo, para disminuir eficazmente la tensión superficial de los mismos así como para formar una barrera contra fluidos exógenos tales como, por ejemplo, agua.

Los cristales lipídicos depositados sobre las superficies epiteliales que recubren el conducto auditivo externo y la interfase aire/líquido en el mismo están constituidos por uno o más lípidos que se seleccionan ventajosamente para demostrar una potente actividad tensioactiva. Además, el agente de dispersión combinado con tensioactivo proporciona una distribución completa, a través del conducto auditivo externo, del tensioactivo sobre y en la interfase aire/líquido residente sobre dicho revestimiento. A su vez, la disminución de la tensión superficial producida por este medio tiende a separar las paredes epiteliales del conducto auditivo externo proximales y opuestas, adherentes una sobre la otra, con el fin de aumentar la permeabilidad de dicho conducto y promover la conducción del sonido a través del mismo cuando dichas paredes están, antes de tal administración, en tal contacto. Además, dicha disminución de la tensión superficial también minimiza y, en algunos casos, libera fluidos bloqueados dentro del conducto debido a una alta tensión superficial en el mismo que, de otro modo, también podría servir para ocluir u ocluir parcialmente el conducto auditivo externo. La administración de los cristales lipídicos aerosolizados a través del meato auditivo externo da lugar a la deposición de dichos cristales sobre el revestimiento epitelial del conducto auditivo externo sin necesidad de utilizar dispositivos de conducción tales como, por ejemplo, mechas. Una segunda realización de la presente invención es una composición de aerosol como se define en la reivindicación 2.

También se describe un método de administración de agentes terapéuticamente activos eficaces en el tratamiento de la otitis externa, incluyendo tanto agentes eficaces en el tratamiento de la inflamación como agentes eficaces en el tratamiento de los agentes causantes de la misma, directamente al revestimiento epitelial afectado, así como también un procedimiento para preparar medicamentos de otitis externa. En dicho método, se prepara una mezcla de uno o más lípidos, uno o más agentes de dispersión, uno o más agente(s) terapéuticamente activos, eficaces en el tratamiento de la otitis externa, y/o la causa subyacente de la misma, y uno o más propelentes, en el que dicho agente tensioactivo lipídico, agente de dispersión y agentes terapéuticamente activos no son solubles. Uno o más lípidos y agentes de dispersión se seleccionan ventajosamente del grupo que consiste en esteroides, lípidos, ácidos grasos, ésteres de colesterol, fosfolípidos, carbohidratos y proteínas. Uno o más lípidos, agentes de dispersión y agente(s) terapéuticamente activo(s) se seleccionan ventajosamente para estar en forma de polvo. Además, los propelentes se seleccionan de manera que los lípidos, agentes de dispersión y agentes terapéuticos sean insolubles en el mismo. Como todas las realizaciones de la presente invención, los tensioactivos lipídicos utilizados en la práctica del método de la segunda realización preferida de la presente invención se seleccionan para estar presentes en una cantidad suficiente para reducir eficazmente la tensión superficial de la interfase líquido/aire del revestimiento epitelial a los que se aplican, mientras que los agentes de dispersión están presentes en una cantidad suficiente para distribuir eficazmente los lípidos y forman una película de dispersión amorfa sobre dicha superficie.

La disminución clínicamente significativa descrita anteriormente de la tensión superficial del conducto auditivo externo, la formación de una película dispersa amorfa y la administración del agente terapéuticamente activo puede efectuarse mediante una mezcla comprendida entre aproximadamente 99,99 y aproximadamente 30 por ciento en peso de tensioactivo lipídico y de aproximadamente 70 a aproximadamente 0,01 de agente dispersante. Sin embargo, se prefiere y se proporciona una eficacia aumentada mediante una mezcla comprendida entre aproximadamente 99,99 y aproximadamente 50 por ciento en peso de tensioactivo lipídico y entre aproximadamente 50 y aproximadamente 0,01 por ciento en peso de agente de dispersión, ambos con base en el peso total de la mezcla. Sin embargo, se prefiere todavía que en la práctica del método anterior, los tensioactivos lipídicos estén presentes en una cantidad de aproximadamente 80 a 99,5 por ciento en peso y los agentes de dispersión estén presentes en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 por ciento en peso, ambos con base en el peso total de dicha mezcla. La mezcla resultante de la combinación de agentes tensioactivos lipídicos y agente(s) terapéuticamente activo(s) y propelente forma cristales lipídicos que actúan como vehículos para dicho agente terapéuticamente activo. Una dosis regulada de la mezcla de cristales de lípidos en aerosol se administra entonces directamente en el conducto auditivo externo de un mamífero sobre el que se practica el método. Para este propósito se utiliza ventajosamente una botella adecuada equipada con una válvula de dosis regulada y un adaptador de administración óptica.

Tras la administración de la mezcla de cristales lipídicos, los propelentes transportan los cristales lipídicos en combinación con agente(s) terapéuticamente activo(s) eficaces en el tratamiento de la inflamación así como aquellos agentes efectivos en el tratamiento de sus causas subyacentes directamente a y sobre el revestimiento epitelial del conducto auditivo externo. Los cristales lipídicos y el agente(s) terapéuticamente activo(s) se depositan entonces sobre dicho revestimiento de tejido epitelial donde la mezcla forma una película de dispersión amorfa que lleva efectivamente dicho agente terapéuticamente activo eficaz en el tratamiento de la inflamación característica de la otitis externa y/o la causa subyacente de la misma, a través del mismo y en el mismo.

Durante la administración de la mezcla de cristales lipídicos, los propelentes transportan los cristales lipídicos en combinación con agente(s) terapéuticamente activo(s) eficaces en el tratamiento de la inflamación así como aquellos agentes efectivos en el tratamiento de las causas subyacentes del mismo, directamente a y sobre el revestimiento epitelial del conducto auditivo externo. Los cristales lipídicos y el agente(s) terapéuticamente activo(s) se depositan entonces sobre dicho revestimiento de tejido epitelial con lo cual la mezcla forma una película de dispersión amorfa que lleva efectivamente dicho agente terapéuticamente activo eficaz en el tratamiento de la inflamación característica de la otitis externa y/o la causa subyacente del mismo, a través del mismo y en el mismo.

Como se indica con más detalle a continuación, el agente terapéuticamente activo se selecciona ventajosamente para ser eficaz en el tratamiento de la otitis externa así como agentes eficaces en el tratamiento de las causas subyacentes del mismo que provocan dichas respuestas inmunes que conducen a las respuestas inflamatorias descritas anteriormente. Por ejemplo, dichos agentes pueden seleccionarse para ser eficaces en el tratamiento de infecciones micóticas, virales o bacterianas (así como combinaciones de las mismas) subyacentes y causantes de dichas reacciones inflamatorias. Por lo tanto, el segundo método preferido de la presente invención proporciona un método de administración de agentes terapéuticamente activos directamente al revestimiento epitelial del conducto auditivo externo, en el que dichos agentes terapéuticamente activos proporcionan un tratamiento eficaz para la afección inflamatoria tal como, por ejemplo, edema, como también las causas subyacentes del mismo, mientras que, simultáneamente, la mezcla de cristales lipídicos actúa para disminuir directa y eficazmente la tensión superficial del cerumen y, especialmente en casos de otitis externa purulenta, el exudado mucoso viscoso en el mismo.

Se describe adicionalmente un método de administración de agentes terapéuticamente activos efectivos en el tratamiento de la otitis externa directamente al revestimiento epitelial del conducto auditivo externo, incluyendo tanto agentes eficaces en el tratamiento de la inflamación como agentes eficaces en el tratamiento de los agentes

causantes de la misma, mientras se disminuye simultáneamente la tensión superficial de una interfase aire/líquido residente en la misma. También se describe un procedimiento para preparar un medicamento de otitis externa para realizar las funciones antes mencionadas.

5 En la práctica del método y procedimiento anteriores, se prepara una mezcla de uno o más tensioactivos lipídicos, uno o más agente(s) terapéuticamente activo(s), eficaces en el tratamiento de la otitis externa y/o la causa subyacente de la misma, y uno o más propelentes, en el que dicho tensioactivo lipídico y agentes terapéuticamente activos no son solubles. El tensioactivo lipídico se selecciona del grupo que consiste en esteroides, lípidos, ácidos grasos, ésteres de colesteroil, fosfolípidos, carbohidratos y proteínas. El agente terapéutico puede seleccionarse de cualquiera de los agentes terapéuticamente activos antes mencionados o mencionados a continuación, de manera que proporcione los efectos terapéuticos deseados (con respecto al tratamiento de estados inflamatorios y sus agentes causales). En tales realizaciones, la mezcla de lípidos está compuesta por un agente tensioactivo lipídico y un agente terapéutico y el tensioactivo lipídico y el agente terapéutico se seleccionan para que estén presentes en las mismas proporciones en peso que las descritas anteriormente y más abajo con respecto a aquellas realizaciones que incorporan componentes del agente tensioactivo/dispersión, el agente terapéutico está presente en el mismo intervalo de porcentaje en peso que el agente de dispersión en tales realizaciones. Por ejemplo, puede proporcionarse un resultado efectivo mediante una mezcla comprendida entre aproximadamente 99,99 y aproximadamente 30 por ciento en peso de tensioactivo lipídico y de aproximadamente 70 a aproximadamente 0,01 del agente terapéutico. Se proporciona una eficacia aumentada mediante una mezcla preferida comprendida entre aproximadamente 99,99 y aproximadamente 50 por ciento en peso de tensioactivo lipídico y entre aproximadamente 50 y aproximadamente 0,01 por ciento en peso de agente terapéuticamente activo, ambos con base en el peso total de la mezcla. Sin embargo, se prefiere aún más que dicha mezcla pueda estar compuesta de aproximadamente 80 a aproximadamente 99,5 por ciento en peso de tensioactivo lipídico y de aproximadamente 20 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de agente terapéuticamente activo, con base en el peso total de dicha mezcla.

25 En la práctica de la segunda realización anterior, el agente terapéuticamente activo puede seleccionarse como un agente farmacológico que se selecciona del grupo que consiste en esteroides, lípidos, ácidos grasos, ésteres de colesteroil, fosfolípidos, carbohidratos y proteínas. En tales realizaciones, el agente terapéuticamente activo actúa de acuerdo con su propia función farmacológica, así como proporcionando una función de agente de dispersión.

30 Como se ha descrito anteriormente, el agente terapéutico se selecciona para que esté presente dentro de los rangos de peso anteriormente descritos y en una cantidad suficiente para tratar la condición inflamatoria y/o agentes causales antes mencionados. El resto de la mezcla está compuesto por uno o más de los tensioactivos lipídicos descritos anteriormente, con la condición de que se incluya 1,2-dipalmitoil fosfatidilcolina, que actúa para reducir la tensión superficial de la interfaz líquido/aire del revestimiento epitelial al cual se aplica la mezcla de cristales lipídicos, mientras que el agente terapéuticamente activo proporciona tratamiento de la afección inflamatoria que afecta al conducto auditivo externo y/o sus agentes causales. Tras la evaporación del propelente, se forma una mezcla en aerosol de cristales lipídicos.

40 Tras la administración de la mezcla de cristales lipídicos y agente terapéutico al conducto auditivo externo a través, por ejemplo, de una botella de dosificación regulada, el cristal lipídico entra en contacto y forma una película de dispersión amorfa sobre el conducto auditivo externo. La película de dispersión de tensioactivo reduce la tensión superficial del conducto mientras que simultáneamente suministra el agente terapéutico al mismo.

45 En algunos casos, más de un agente de este tipo puede llevarse por medio de los cristales de lípidos al conducto auditivo externo. Se considera que tales agentes son antibióticos, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios (esteroides y no esteroideos), antihistamínicos y descongestionantes, así como combinaciones de los mismos. Tales agentes también se contemplan para incluir modalidades de terapia génica que incluyen, por ejemplo, ácidos nucleicos y vectores de los mismos.

50 El tensioactivo lipídico utilizado en la presente invención es 1,2-dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC) en forma de polvo.

Se describen otros lípidos que se pueden seleccionar ventajosamente para ser esteroides vegetales o animales. Por ejemplo, se pueden seleccionar colesterol, colecalciferol y ergosterol. Además, también se pueden seleccionar ácidos grasos, tales como, por ejemplo, ácido palmítico y ácido oleico.

60 Los ésteres de colesteroil utilizados en la presente invención pueden seleccionarse ventajosamente para ser, por ejemplo, palmitato de colesteroil, oleato de colesteroil o estearato de colesteroil. Los carbohidratos utilizados en la presente invención pueden seleccionarse ventajosamente para ser, por ejemplo, glucosa, fructosa, galactosa, neumogalactano o dextrosa. Las proteínas especialmente adecuadas y ventajosamente seleccionadas para su uso en la presente invención incluyen albúmina, proteínas A o B o C o D específicas para tensioactivos pulmonares, sus análogos sintéticos y mezclas de los mismos.

65 Los propelentes pueden seleccionarse ventajosamente para ser un fluorocarbono tal como, por ejemplo, propelentes clorofluorocarbonados, hidrofurocarbonos o mezclas de los mismos. Además, la presente invención contempla el dióxido de carbono como un propelente adecuado. La presente invención contempla el uso de dióxido de carbono

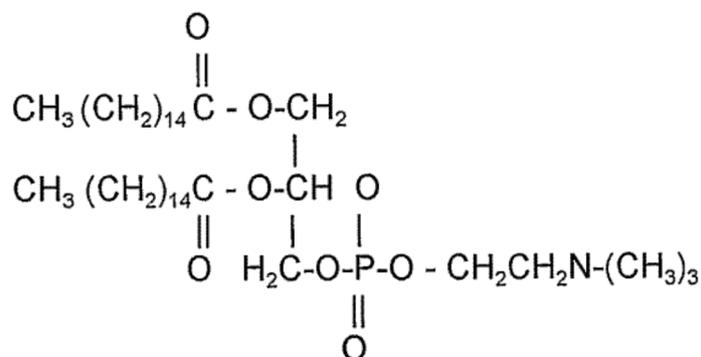
como un propelente adecuado. También se contempla que la presente invención puede incorporar y seleccionar cualquier propelente hipoalergénico de grado farmacéutico en el que los otros componentes de la mezcla no sean solubles, el propelente, los lípidos, los agentes de dispersión y los agentes terapéuticamente activos deben seleccionarse de modo que ninguno de los agentes tensioactivos, agentes dispersantes o agentes terapéuticamente activos mencionados anteriormente sean solubles, y por lo tanto sean disueltos, dentro del propelente. El propelente se selecciona así para permitir la formación de la mezcla aerosolizada de cristales lipídicos, que se discute a continuación. La mezcla se prepara ventajosamente para producir formas cristalinas que muestren un tamaño de partícula igual o menor de 16 micras de diámetro. La naturaleza diminuta de las partículas cristalinas es, como se explica en detalle a continuación, muy ventajosa para permitir la dispersión y la aplicación de la mezcla en aerosol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

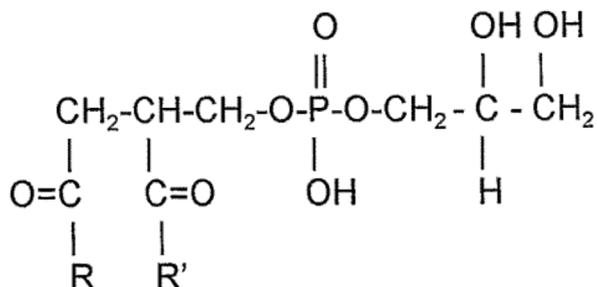
A lo largo de esta especificación y reivindicaciones, la frase "agente terapéuticamente activo" incluye cualquier sustancia que sea capaz de alterar una función biológica, fisiológica y/o inmunológica, en naturaleza o grado e incluye aquellas sustancias denominadas generalmente como agentes farmacológicos y fármacos, incluyendo agentes de terapia génica y sus vectores, con el fin de proporcionar tratamiento de los síntomas o causas subyacentes de la inflamación del sujeto; el término propelente incluye todos los propelentes no tóxicos así como hipoalergénicos en los que los tensioactivos, agentes de dispersión y agentes terapéuticos antes mencionados no son solubles, como por ejemplo "fluorocarbonos" y dióxido de carbono. El término "fluorocarbonos" incluye la clase de clorofluorocarbonos e hidrofluorocarbonos; el término lípidos incluye la clase de fosfolípidos que incluye, pero no se limita a PC, PG, PE, PI y Cardiolipina; y la expresión "agente(s) de dispersión" se refiere a e incluye PG, PE, PS, PI, Sph., Card., lisofosfolípidos, plasmalógenos, dialquilfosfolípidos y todos los demás en la clase fosfolípido así como ésteres de colesterilo (como CP), proteínas y carbohidratos.

A lo largo de esta especificación y reivindicaciones, la expresión "agente(s) dispersor(es)" se refiere a compuestos, como se han enumerado anteriormente, que ayudan al DPPC a adsorber rápidamente y formar una película amorfa dispersa sobre interfases aire/líquido tales como la encontrada en el lumen de revestimiento epitelial del conducto auditivo externo. Además, los compuestos llamados "agente(s) dispersor(es)", junto con uno o más lípidos, son responsables de conseguir y mantener propiedades biofísicas incluyendo, pero no limitándose a, reducción de fuerzas de atracción intermoleculares, tensión superficial y las fuerzas de atracción resultantes generadas de ese modo, que tienden a hacer que las superficies opuestas, tales como las paredes de revestimiento epitelial proximales y opuestas del conducto auditivo externo, se adhieran entre sí.

El componente lipídico utilizado en la práctica de la presente invención es el fosfolípido 1,2-dipalmitoil, fosfatidilcolina (DPPC). El DPPC es el más activo en superficie de los fosfolípidos o cualquiera de la subclase de fosfolípidos de cadena de acilo totalmente saturados. Es decir que el DPPC, en combinación con cualquier agente o agentes de dispersión descritos aquí, tiene un efecto máximo en la reducción de la tensión superficial en una interfase aire/líquido. Un componente lipídico que también actúa como un agente de dispersión para el DPPC es diacilfosfatidilglicerol (PG). El número de átomos de carbono en las cadenas de acilo R y R' (véase la fórmula PG a continuación) puede variar entre 8 y 22 y puede o no estar completamente saturado. El DPPC y el PG se pueden sintetizar. Sin embargo, puesto que el DPPC y el PG son los constituyentes fosfolípidos principales de las células, también son fácilmente extraíbles a partir de tales células mediante disolventes no polares, es decir, cloroformo, éter, acetona. La fórmula estructural del DPPC es:



y la fórmula estructural del PG es:



Los fosfolípidos tales como el DPPC y el CP se pueden obtener comercialmente, en una forma altamente purificada de Fluka Chemical Co. de Ronkonkoma, N.Y.; Sigma Chemical CO. de San Louis Mo.; y Avanti Polar Lipids de Birmingham, Ala. y Primedica de Cambridge, Mass.

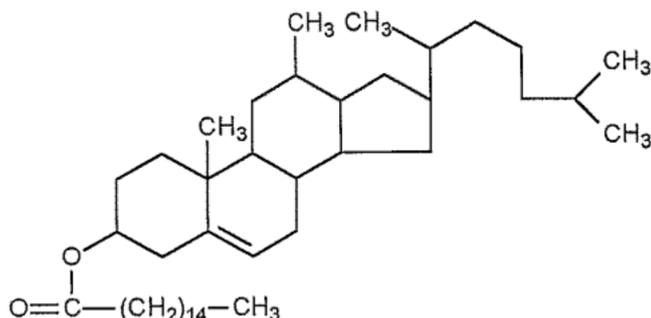
El DPPC y el PG son componente(s) que se pueden utilizar ventajosamente en procedimientos para administrar agentes terapéuticamente activos al conducto auditivo externo. Además, estos lípidos aumentan la permeabilidad del conducto auditivo por acción directa de sus cualidades tensioactivas. Los constituyentes pueden seleccionarse para estar presentes en la composición en un intervalo bastante amplio de 99,99 a aproximadamente 30 por ciento en peso del DPPC y de aproximadamente 70 a aproximadamente 0,01 del PG con base en peso total de la mezcla. Se proporciona una eficacia aumentada mediante una mezcla preferida comprendida entre aproximadamente 99,99 y aproximadamente 50 por ciento en peso del DPPC y entre aproximadamente 50 y aproximadamente 0,01 por ciento en peso del PG, ambos con base en el peso total de la mezcla. Sin embargo, se prefiere aún más que se seleccionen porcentajes en peso de aproximadamente 80% a aproximadamente 99,5% del DPPC y de 20% a 0,5% del PG.

A lo largo de esta especificación y dentro de las reivindicaciones, los términos "aumento de la permeabilidad del conducto auditivo externo", "reducción de la obstrucción del conducto auditivo externo" y "reducción de la resistencia a la conducción sonora", todos se refieren a la apertura y eliminación de bloqueo del conducto auditivo externo para formar un conducto abierto entre el meato auditivo externo y la membrana timpánica. La resistencia mencionada proviene de: la reducción del volumen, la obstrucción parcial o la completa oclusión del conducto auditivo externo debido al hinchamiento de las paredes epiteliales del mismo como resultado de la inflamación; reducción del volumen, obstrucción parcial u obstrucción completa de dichas vías aéreas y espacios aéreos debido a la acumulación de cantidades incrementadas de cerumen secretadas en el mismo; y la reducción del volumen, la obstrucción parcial o la obstrucción completa de dicho canal de aire exterior debido a la acumulación de fluidos en su interior, incluyendo fluidos que contienen los productos de desecho de la respuesta inmune o agua exógena.

En las realizaciones de la presente invención en las que la mezcla aerosolizada de cristales lipídicos no incluye o actúa como un vehículo para un agente o agentes terapéuticamente activos, la reducción descrita anteriormente de la obstrucción del conducto auditivo externo es provocada por la separación de las superficies epiteliales proximales y/o opuestas que recubren el canal y la recolección de fluidos entre ellas por medio de la disminución de la tensión superficial sobre el mismo. Los términos "superficies epiteliales proximales que recubren el conducto auditivo externo" y "superficies epiteliales proximales que recubren el conducto auditivo externo" y "paredes epiteliales opuestas" tal como se utilizan a lo largo de esta especificación y en todas las reivindicaciones, se refieren a porciones de la superficie epitelial que recubren el canal auditivo externo que, debido a su proximidad y/o oposición entre sí, puede entrar en contacto como resultado de, por ejemplo, edema epitelial o subepitelial, exceso de secreción superficial de cerumen, productos de desecho inflamatorios o una combinación de los mismos; alta tensión superficial o cualquier combinación de los mismos.

En aquellos casos de la presente invención en los que un antiinflamatorio es el agente terapéuticamente activo, las paredes proximales del revestimiento epitelial del conducto auditivo externo que son adherentes entre sí se separan y se abren por medio tanto de la reducción de la tensión superficial mediada por el cristal lipídico, como por medio de la acción de dicho antiinflamatorio, reducción de edema, reducción de cerumen y disminución de su naturaleza viscosa.

Otro lípido que puede utilizarse para preparar la composición de la presente invención además del DPPC es palmitato de coleslerilo (CP), que también sirve como agente de dispersión. Este éster de coleslerilo es un lípido neutro que pertenece a una clase de compuestos orgánicos que también son constituyentes celulares y son extraíbles por disolventes no polares tales como cloroformo, metanol, éter, etc. La fórmula estructural del CP es:



El CP puede obtenerse comercialmente en una forma altamente purificada de Fluka Chemical Co. y Sigma Chemical Co y Primedica. El componente CP constituye una porción menor de la composición. Como es cierto con todos los agentes de dispersión utilizados en la práctica de la presente invención, el CP se selecciona para que esté presente en un porcentaje en peso suficiente para permitir la propagación y distribución eficaces del lípido sobre las superficies mucosas. Los constituyentes pueden seleccionarse para que estén presentes en la composición en un intervalo bastante amplio desde 99,99 a aproximadamente 30 por ciento en peso de DPPC y de aproximadamente 70 a aproximadamente 0,01 de CP con base en el peso total de la mezcla.

Se proporciona una eficacia aumentada mediante una mezcla preferida comprendida entre aproximadamente 99,99 y aproximadamente 50 por ciento en peso de DPPC y entre aproximadamente 50 y aproximadamente 0,01 por ciento en peso de CP, ambos con base en el peso total de la mezcla. Sin embargo, se prefiere además que el componente CP sea seleccionado para estar presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a 20% en peso y el DPPC se selecciona para que esté presente desde aproximadamente 99,5% a aproximadamente 80%, con base en el peso total de la mezcla.

El término "agentes terapéuticamente activos eficaces en el tratamiento de la otitis externa" tal como se utiliza en y a lo largo de esta especificación y reivindicaciones, se refiere a aquellos fármacos eficaces en el tratamiento directo de la respuesta inflamatoria descrita anteriormente, así como los fármacos eficaces en el tratamiento de la causa subyacente o precipitante de dicha inflamación. En el caso de la otitis externa infecciosa, se puede seleccionar un agente terapéuticamente activo por su eficacia particular frente a organismos virales, protozoicos, bacterianos, fúngicos y/o parasitarios. En casos de otitis externa alérgica, tales agentes terapéuticos eficaces pueden seleccionarse para efecto directo sobre la inflamación ya que no hay ningún organismo precipitante responsable de dicha afección. Por lo tanto, la presente invención contempla realizaciones que incluyen como agente terapéutico, solo o en combinación: fármacos eficaces en el tratamiento directo de la inflamación tales como, por ejemplo, corticosteroides que incluyen, por ejemplo, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona y fosfato de sodio de dexametasona, betametasona, dipropionato de betametasona y valerato de betametasona, así como todas las demás formulaciones eficaces. También se contempla que las realizaciones de la presente invención incluyan, como agente terapéuticamente activo, agentes antivirales tales como, por ejemplo, zovirax; antibióticos que incluyen, por ejemplo, sulfato de neomicina, sulfato de colistina, polimixina b, y preparaciones antimicóticas tales como nistatina y clotrimazol. Se contempla además que ciertas realizaciones de la presente invención incluyan combinaciones de agentes antiinflamatorios y agentes antimicrobianos, se determina la inclusión de un antibiótico único o múltiple por la sensibilidad de un microorganismo patógeno subyacente identificado, determinado por cultivo y estudios de sensibilidad.

El término "agente terapéuticamente activo" también se refiere a agentes de terapia génica. Tales agentes de terapia génica, como se usa el término aquí, se refieren a una sustancia bioquímica, así como a sus vectores, seleccionada del grupo que incluye, pero no se limita a, proteínas, péptidos o aminoácidos; ácidos nucleicos tales como ADN, incluyendo genes de longitud completa o fragmentos de los mismos derivados de secuencias codificantes genómicas, de cDNA o secuencias codificantes artificiales, elementos reguladores de genes, ARN incluyendo ARNm, ARNt, ARN ribosómico, ribozimas y ARN antisentido, oligonucleótidos, oligoribonucleótidos, desoxirribonucleótidos y ribonucleótidos como tales agentes pueden existir como compuestos aislados y purificados o en mezclas no purificadas, tales como tejidos, células o lisados celulares. Además, tales agentes pueden ser naturales, sintéticos, o una mezcla de los mismos. El término "todas sus formulaciones efectivas" tal como se utiliza a lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones se refiere a las especies específicas de un agente terapéutico particular efectivo en el tratamiento de la inflamación descrita anteriormente y/o el agente causante subyacente.

La combinación de componente(s) lipídico(s) y componente(s) de agente(s) de dispersión descritos aquí, se puede denominar, colectivamente, como el "vehículo" cuando dicha combinación se mezcla con un agente terapéuticamente activo para actuar por lo tanto como un vehículo. Cuando se practica el método en el que los agentes terapéuticamente activos se administran directamente al revestimiento epitelial del conducto auditivo externo, se prefiere que el vehículo, la mezcla de uno o más lípidos y uno o más agentes de dispersión, esté

compuesto por una mezcla de DPPC y CP en una proporción 200:1 (en peso). Sin embargo, se ha encontrado que un intervalo de proporciones de 5:1 a 300:1 (DPPC/CP) también producirá un vehículo eficaz para esta realización particular. Si, por ejemplo, el agente terapéutico se selecciona para ser betametasona, la proporción en peso de betametasona a vehículo (DPPC/CP) se selecciona ventajosamente para ser de 1 microgramo de betametasona/5 miligramos de vehículo. Sin embargo, se ha encontrado que un intervalo de proporción en peso de 0,5 a 1000 microgramos de betametasona/5 miligramos de vehículo produce una mezcla eficaz y funcional.

Como se ha mencionado anteriormente, en ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, el agente terapéuticamente activo también puede actuar como el componente de agente dispersante. En tales casos, el agente terapéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en esteroides, lípidos, ácidos grasos, ésteres de colesterol, fosfolípidos, carbohidratos y proteínas. En tales casos, el componente tensioactivo/agente terapéuticamente activo se selecciona para que esté presente en los mismos intervalos de proporción en peso respectivos que se han discutido anteriormente con respecto al agente tensioactivo/dispersante.

Cuando se practica el método de la presente invención en el que el agente terapéuticamente activo se selecciona para ser acetato de hidrocortisona, se prefiere seleccionar la proporción en peso de hidrocortisona a vehículo de 1,0 miligramo/4,0 miligramos. Sin embargo, también se ha encontrado que un intervalo de proporción en peso de 0,005 a 1,5 miligramos (hidrocortisona):4,995 a 3,5 miligramos de vehículo, respectivamente, forma una mezcla eficaz y una mezcla funcional. El término "mezcla eficaz y funcional" tal como se utiliza a lo largo de esta solicitud y en las reivindicaciones se refiere a la eficacia de la mezcla de cristales lipídicos en combinación con dicho agente terapéuticamente activo resultante de las combinaciones descritas aquí en: (a) alcanzar el tejido objetivo del epitelio del conducto auditivo externo; (b) reducir la tensión superficial en el mismo; y (c) administrar una dosis de agente terapéutico directamente a y dispersar eficazmente el agente tensioactivo y el agente terapéuticamente activo a través del conducto auditivo externo de manera que traiga efectivamente alivio y/o resolución sintomática de las condiciones patológicas antes mencionadas subyacentes a la otitis externa así como actuando, por medio de dichos cristales lipídicos, para abrir y aumentar la permeabilidad de dicho conducto por reducción de la tensión superficial y eliminación de fluidos acumulados en su interior. Cuando se practica el método de la presente invención en el que el agente terapéuticamente activo se selecciona para ser el antibiótico sulfato de neomicina, la proporción de neomicina a vehículo puede seleccionarse ventajosamente de 0,4 mg de antibiótico a 4,6 mg de vehículo (DPPC/CP) en peso. Sin embargo, se ha encontrado que un intervalo de peso de 0,1 a 1 mg de neomicina:desde 4,9 a 4,0 mg de vehículo, respectivamente, es totalmente efectivo en la práctica del presente método.

Los propelentes fluorocarbonados se utilizan en la composición de la presente invención, específicamente: triclorodifluorometano, diclorodifluorometano y tetrafluorometano o mezclas de los mismos, que están comercialmente disponibles en Union Carbide Corp., Danbury, Conn y Laboratorios Armstrong, West Roxbury Mass. Son ventajosamente seleccionados para la formación de las estructuras cristalinas lipídicas de la presente invención. Los propelentes de fluorocarbono pueden seleccionarse ventajosamente para estar presentes en un intervalo de 2 a 30 veces la cantidad, en peso, de lípido, pero se necesitan componentes tanto de lípido como de propelentes para obtener las estructuras cristalinas lipídicas requeridas.

En la práctica de los métodos en los que los agentes terapéuticamente eficaces se administran directamente al revestimiento epitelial del conducto auditivo externo, el DPPC se selecciona ventajosamente como componente lipídico principal ya que la naturaleza anfótera de este fosfolípido permite que la molécula actúe como vehículo de cualquier fármaco o agente terapéutico. Sin embargo, la presencia de una carga sobre otros componentes lipídicos (una carga negativa sobre PG, por ejemplo) alteraría y mejoraría aún más la capacidad de carga de los cristales lipídicos para un agente terapéutico particular.

Debido a la naturaleza altamente anfótera del vehículo utilizado aquí, el uso de cualquier agente antibiótico así como antiviral o de terapia génica, actualmente conocidos y disponibles, o desarrollados en el futuro capaces de proporcionar un tratamiento eficaz de infecciones del conducto auditivo externo y membrana timpánica se contemplan y son totalmente funcionales con los métodos y composiciones de la presente invención.

Ejemplo 1

El sistema de administración de fármacos en aerosol de la presente invención se preparó a partir de DPPC y CP cromatográficamente puros (superior al 99%). Ambos materiales fueron comprados a proveedores en el mercado comercial donde están disponibles en varias casas de suministro químico. Específicamente, el DPPC y el CP se adquirieron de Sigma Chem., San Louis, Mo. Todos los materiales adquiridos se verificaron para determinar su pureza mediante análisis cromatográfico estándar. El acetato de hidrocortisona utilizado en este ejemplo también se adquirió de Sigma Chemical. El DPPC y CP se mezclaron entonces en forma de polvo seco en una proporción en peso de 200:1 (DPPC:CP). A 4 miligramos del vehículo resultante, se añadió 1 miligramo de acetato de hidrocortisona para dar una relación en peso de 4:1 (vehículo:acetato de hidrocortisona). A continuación, se suspendieron 5 gramos de esta mezcla en 55 gramos del primer propelente, tricloromonofluorometano (P11) y se subdividieron en botellas de vidrio Wheaton de 30 ml recubiertas de plástico con un acabado de cuello de 20 mm. Luego se acoplaron válvulas de dosis regulada Valois sobre cada botella a través de la cual se pasaron 40 gms del segundo propelente, diclorodifluorometano (P12). Las botellas llenas se agitaron entonces suavemente para

dispersar los sólidos que son insolubles en los propelentes. Las botellas se sumergieron a continuación en un baño de agua para comprobar si había fugas y luego se equiparon con un adaptador de administración. La suspensión era homogénea. Después de reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente tres días, se forma una película en la parte superior de los propelentes, pero se vuelve a suspender fácilmente mediante agitación suave. El tamaño de la válvula reguladora se puede variar para suministrar desde 1 mg hasta 5,4 mg de la mezcla en aerosol de DPPC:CP:acetato de hidrocortisona. Sin embargo, también se contemplan válvulas de dosis regulada que tienen un mayor intervalo de dosificación y pueden utilizarse en otras realizaciones de la presente invención.

Ejemplo II

El sistema de administración de fármacos en aerosol de la presente invención se preparó a partir de DPPC y CP purificados cromatográficamente (superior al 99%). Ambos materiales fueron comprados a proveedores en el mercado comercial donde están disponibles en varias casas de suministro químico. Específicamente, el DPPC y CP se adquirieron de Sigma Chem., San Louis, Mo. El sulfato de neomicina utilizado en este ejemplo puede adquirirse en la división Parke-Davis de Warner Lambert, Morris Plains, Nueva Jersey. Todos los materiales comprados se verificaron para determinar la pureza por análisis cromatográfico estándar. El DPPC y CP se mezclaron entonces en forma de polvo seco en una relación en peso de 200:1 (DPPC:CP). A continuación, a 4,6 miligramos del vehículo resultante, se añadieron 0,4 miligramos de sulfato de neomicina de manera que se obtuviera una proporción en peso aproximada de 11,5:1 de vehículo respecto al sulfato de neomicina. Luego se suspendieron 5 gramos de la mezcla resultante (DPPC/CP/fenilefrina) en 55 gramos del primer propelente, tricloromonofluorometano (P11) y se subdividieron en botellas de vidrio Wheaton de 30 ml recubiertas de plástico con un acabado de cuello de 20 mm. Luego se acoplaron válvulas de dosis regulada Valois sobre cada botella a través de la cual se pasaron 40 gms del segundo propelente, diclorodifluorometano (P12). Las botellas llenas se agitaron entonces suavemente para dispersar los sólidos que son insolubles en los propelentes. Las botellas se sumergieron en un baño de agua para comprobar si había fugas y luego se equiparon con un adaptador de administración. La suspensión era homogénea. Después de reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente tres días, se forma una película en la parte superior de los propelentes, pero se vuelve a suspender fácilmente mediante agitación suave. El tamaño de la válvula reguladora se puede variar para suministrar de 1 mg hasta 5,4 mg de la mezcla en aerosol de DPPC:CP:sulfato de neomicina. Sin embargo, también se contemplan válvulas de dosis regulada que tienen un mayor intervalo de dosificación y se pueden utilizar ventajosamente en la práctica de los métodos de la presente invención.

Ejemplo III

La DPPC y el CP puros cromatográficamente (99% de pureza) se obtuvieron de Avanti Polar Lipids Co. de Birmingham, Ala. y Sigma Chemical Co. de San Louis, MO.

El DPPC y CP se mezclaron en una relación en peso de 200:1 (DPPC:CP). A continuación, se suspendieron 5 gramos de esta mezcla en 55 gramos del primer propelente, tricloromonofluorometano (P11) y se subdividieron en botellas de vidrio Wheaton de 30 ml recubiertas de plástico con un acabado de cuello de 20 mm. Luego se acoplaron válvulas de dosis regulada Valois sobre cada botella a través de las cuales se pasaron 40 gms del segundo propelente, diclorodifluorometano (P12). Las botellas llenas se agitaron entonces suavemente para dispersar los sólidos que son insolubles en los propelentes. A continuación se sumergieron las botellas en un baño de agua para comprobar si había fugas y luego se les proporcionó un adaptador óptico. La suspensión era homogénea. Después de reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente tres días, se forma una película en la parte superior de los propelentes pero se resuspende fácilmente mediante agitación suave. El tamaño de la válvula reguladora se puede variar para suministrar desde 1 mg hasta 5,4 mg de la mezcla en aerosol de DPPC:CP.

Los ejemplos "I" y "II" anteriormente descritos son realizaciones específicas del sistema de suministro de fármacos en aerosol. Cada uno de los ejemplos antes mencionados "I" y "II" se administran liberando una dosis regulada de las mezclas, por medio de un adaptador de administración óptica, directamente a y a través del meato auditivo externo. La mezcla en aerosol, propulsada por los propelentes anteriormente descritos, se deposita entonces eficazmente sobre la interfase aire/líquido que reside en el revestimiento epitelial del conducto auditivo externo. Cuando las estructuras de lípido cristalino entran en contacto con el revestimiento de la superficie epitelial, se forma una capa de película dispersa amorfa sobre la interfase aire/líquido residente en la misma. Mediante dicho contacto, dicha mezcla de cristales lipídicos por medio de las propiedades tensioactivas mencionadas anteriormente, disminuye la tensión superficial de dicha interfase aire/líquido para permitir la apertura antes mencionada del conducto auditivo externo y la eliminación de obstrucciones líquidas acumuladas que pueden estar presentes en el mismo.

En el ejemplo "I" descrito anteriormente, en el que el agente terapéuticamente activo es el antiinflamatorio acetato de hidrocortisona, el agente actúa directamente sobre el proceso inflamatorio que se produce dentro del epitelio del conducto auditivo externo, reduciendo la producción del exceso de cerumen mencionado anteriormente y secreciones inflamatorias viscosas mientras que también disminuye el edema del tejido. Tanto el exceso de secreciones como el edema actúan para obstruir parcialmente o, en algunos casos, ocluir totalmente el conducto auditivo externo. Por lo tanto, los agentes terapéuticos de actividad antiinflamatoria aumentan la permeabilidad del

conducho auditivo aumentando el volumen del conducto. Sin embargo, además de dicha acción de agentes antiinflamatorios, los lípidos de DPPC y/o DPPC/PG de la presente invención actúan independientemente de agente(s) terapéutico(s) seleccionado(s) al promover la apertura del conducto auditivo externo por reducción de la tensión superficial del revestimiento epitelial del mismo, reduciendo las cargas intermoleculares y superficiales encontradas en la interfase de aire/del lumen cubierto por la secreción viscosa, así, los lípidos DPPC y/o DPPC/PG de la presente invención son capaces de aumentar la permeabilidad de la membrana auditiva externa independiente de la acción de cualquier agente terapéutico transportado de ese modo.

La presente invención también contempla el uso de antibióticos tales como, por ejemplo, sulfato de neomicina (ejemplo "II"), nistatina b y sulfato de colistina, así como cualquier otro agente antibiótico eficaz en el tratamiento de la infección bacteriana subyacente. Además, se contempla que tanto los agentes antimicóticos como los antivirales se emplean ventajosamente para el tratamiento de aquellos casos de otitis infecciosa externa en los que una infección fúngica o viral es el factor causante. En tales realizaciones, el DPPC y/o DPPC/PG actúan para introducir tales fármacos en el epitelio auditivo externo de la misma manera que se describe inmediatamente antes con respecto a agentes antiinflamatorios. Tales agentes antibióticos, antivirales y antimicóticos actúan indirectamente sobre el proceso inflamatorio provocado por la presencia de proteínas microbianas antigénicas actuando para reducir o eliminar la presencia de las mismas. A medida que el desafío antigénico de tales microbios se reduce por la acción de tales agentes terapéuticos, se reduce el grado y la intensidad de la inflamación, el edema y el exceso de cerumen. Sin embargo, mientras que las mezclas aerosolizadas de DPPC y DPPC/PG actúan como vehículos para tales fármacos, también continúan proporcionando la permeabilidad independiente y más expeditiva del conducto auditivo discutido anteriormente efectuando, al contacto, una disminución en la tensión superficial de la interfaz aire/líquido residente en el mismo. Por lo tanto, en los casos en los que el método de la presente invención se utiliza para tratar una infección microbiana subyacente del conducto auditivo externo, se lleva a cabo la aplicación directa de terapia antibiótica a los tejidos objetivo, lo que conduce a una disminución de la actividad microbiana o su muerte. Dicho efecto antimicrobiano reduce indirectamente la obstrucción del conducto auditivo externo causada por inflamación reduciendo y/o eliminando la presencia de tales proteínas antigénicas.

En el ejemplo "III" anterior, se describe la preparación de una mezcla en aerosol de cristales lipídicos que se formula ventajosamente para formar una barrera contra agua exógena que entra en contacto con el revestimiento epitelial del conducto auditivo externo así como para aumentar su permeabilidad sin el uso de un agente terapéuticamente activo. La mezcla en aerosol, propulsada por los propelentes descritos anteriormente, se deposita sobre la interfase aire/líquido que reside en el revestimiento epitelial del conducto auditivo externo. Tras el contacto de las estructuras de cristales lipídicos con la interfase aire/líquido, se forma en el mismo una capa de película dispersa amorfa, difundiendo eficazmente por todo el conducto auditivo externo. Al contacto con la interfase aire/líquido, el aumento de las tensiones superficiales de la misma, asociado con la inflamación y el aumento de cerumen y exudado resultante, discutido con gran detalle anteriormente, se reduce sustancialmente. La reducción de dicha tensión superficial efectúa una apertura del conducto auditivo externo liberando superficies epiteliales proximales y/o opuestas adheridas o parcialmente adheridas, recubriendo dicho conducto, desde la adhesión, una a otra, así como reduciendo los fluidos acumulados que bloquean o bloquean parcialmente dicho conducto auditivo externo. En este ejemplo, no se incluye ningún agente terapéuticamente activo en la mezcla en aerosol ni se contempla en esta realización. El aumento de la permeabilidad y liberación de fluidos se proporciona solamente por medio de la interacción de la combinación agente tensioactivo/dispersante. En muchos casos, especialmente en ausencia de infección subyacente, tal como, por ejemplo, otitis alérgica externa, pueden preferirse realizaciones de la presente invención que no incorporan agentes terapéuticamente activos para controlar los efectos de tal inflamación mientras se minimizan los efectos sistémicos inherentes al uso de muchos de estos agentes.

Características estructurales

Tamaño de partícula y configuración global

El tamaño de partícula de los cristales en aerosol producidos y utilizados en la práctica de la presente invención es, como se describe más adelante, importante para la eficaz administración. Por lo tanto, se determinó el tamaño (diámetro) de los cristales lipídicos utilizando un impactador en cascada. El flujo a través del impactador se ajustó para ser sustancialmente idéntico al flujo desde un nebulizador utilizado en la práctica del método descrito. Se encontró que todos los cristales lipídicos tenían un diámetro igual o inferior a 16 micras. Se encontró que el diámetro de aproximadamente 95 por ciento de las partículas era igual o menor que 4 micras de diámetro. De las partículas encontradas a 4 micras o menos, la mitad eran, de hecho, de 1 micra de diámetro. El diámetro medio demostrado por los cristales lipídicos utilizados en el método de la presente invención fue 1,75 +/- 0,25 micras. La micronización se puede utilizar ventajosamente para asegurar un tamaño de partícula reducido. Por lo tanto, los métodos de la presente invención también contemplan el uso de un molino de micronización tal como, por ejemplo, el molino "DYNO", tipo KDL, fabricado por Glen Mills Inc., de Nueva Jersey en la preparación de la mezcla en aerosol. Por ejemplo, se pesaron aproximadamente 13,33 gramos de CP y 83 gramos de polvo de DPPC y se transfirieron a un molino de bolas dentro de la cámara de molienda de un molino DYNO (que tenía aproximadamente 480 cc de perlas de vidrio). La cámara se selló entonces. A continuación, se añadió 1 litro de HFC-134a y el sistema se enfrió a aproximadamente -10 °C a una presión de aproximadamente 65 psi. La molienda se logró en aproximadamente 1 hora. A continuación, se utilizó la suspensión resultante para llenar latas de aluminio revestidas con epoxifenoles de

15 mil (Safet Embamet, St. Florantine, Francia), equipadas con válvulas dosificadoras Valois (DFI/ACT/kematal, Valois, Le Neuborg, Francia con acuadores Micrón-4 (también Valois). También se utilizó un calibrador de partículas de láser, modelo 2600c, Malvern Instruments, Inc. para dimensionar las partículas resultantes como se muestra en la Tabla "1", a continuación. Estos datos indican que aproximadamente el 90% de las partículas emitidas por la

5 válvula y el sistema activador tienen un diámetro inferior a 7 μm o menos. El diámetro medio (media aritmética) es de aproximadamente 5 μm y el diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) es de aproximadamente 3,4 μm con una desviación estándar geométrica (GSD) de aproximadamente 0,5. Los resultados en dispersiones físicamente inestables deben cambiar drásticamente durante unos pocos días de almacenamiento no perturbado.

10

Tabla 1

Número de día	Resumen de tamaño de partícula				
	90 Por ciento	50 Por ciento	% $\leq 10 \mu\text{m}$	MMAD	GSD
1	6,9 μm	5,1 μm	100	3,4	0,5
2	6,8 μm	4,8 μm	99,9	3,5	0,5
3	7,3 μm	5,4 μm	100,0	3,5	0,5
4	6,5 μm	4,6 μm	99,9	3,2	0,5
5	6,8 μm	4,7 μm	100,0	3,4	0,5
Media	6,9 $\pm 0,3 \mu\text{m}$	4,9 $\pm 0,3 \mu\text{m}$	100,0	3,4 $\pm 0,1$	0,5

Las características estructurales de la mezcla de cristales lipídicos utilizados en la práctica de la presente invención se evaluaron adicionalmente capturando las partículas en aerosol en rejillas microscópicas electrónicas de barrido estándar fijadas a portaobjetos de vidrio a 22 °C (seco). Los lípidos se depositan sobre el vidrio tanto en forma de partículas secas como de gotitas coalescentes. Estas últimas se evaporaron inmediatamente dejando lípido seco. Los lípidos secos, fueron fijados en vapor de osmio (OsO_4), recubiertos y vistos con un microscopio electrónico de barrido. Se agruparon estructuras cristalinas de unos 100 angstroms de espesor, en agregados sobre la superficie seca. Esta es una configuración única.

15

20

Estructura cristalina

La mezcla de uno o más lípidos, uno o más dispersores y uno o más propelentes descritos en la presente invención, se formula y combina especialmente para formar una estructura cristalina única con dimensiones físicas altamente ventajosas para todas las realizaciones. Por esta razón, los propelentes deben seleccionarse de manera que el agente tensioactivo y los agentes dispersantes no sean solubles en el mismo. Por ejemplo, la estructura cristalina da como resultado, como se ha expuesto anteriormente, un tamaño medio de partícula de 1,75 micrómetros. Las dimensiones físicas diminutas de las partículas nebulizadas individuales permiten que el propelente utilizado en la práctica de la presente invención transfiera de manera fácil y eficaz la mezcla descrita a y a través del tejido objetivo deseado. Una configuración física más grande tal como, por ejemplo, un liposoma, no permitiría tal tamaño de partícula diminuto dentro de sí ni el transporte físico efectivo por el propelente.

25

30

Propiedades funcionales

La mezcla en aerosol de la presente invención es cristalina. La naturaleza cristalina de la mezcla imparte una mayor eficacia de la dispersión de partículas dentro de la niebla de aerosol aplicada por medio de un nebulizador de dosificación medida. Tras la aplicación, el medio de fluorocarbono, ya sea clorofluorocarbono o hidrofluorocarbono, se vaporiza rápidamente y los depósitos de dispersión de DPPC/CP, fármaco DPPC/CP, fármaco DPPC/PG o fármaco DPPC/PG/CP se depositan en una superficie acuosa a 37 °C, inicialmente en la forma cristalina, y luego, instantáneamente, se extienden sobre la superficie como una película de superficie amorfa. En realizaciones en las que se combina un agente terapéutico con el vehículo, el fármaco, de igual manera, se dispersa eficazmente sobre la superficie acuosa.

35

40

Las funciones del agente tensioactivo/dispersante y las características del método y la composición de la presente invención se ensayaron como sigue. Las estructuras cristalinas en aerosol de la presente invención se impactaron sobre una superficie líquida (solución salina normal, NSS) a 37 °C, 100% de humedad en un equilibrio superficial, produciendo un rápido esparcimiento de una película principalmente amorfa que cubría toda la superficie (18,1 cm^2). La tensión superficial de la película se midió durante la expansión y compresión a 37 °C, 100% de humedad. La expansión de la película a 110,4 cm^2 produjo una tensión superficial de 72 dinas/cm y la compresión a 18,1 cm^2 redujo la tensión superficial a menos de 1 dina/cm.

45

50

Los términos y expresiones que se han empleado en la especificación anterior se usan en ese respecto como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención, en el uso de tales términos y expresiones, de excluir equivalentes de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, reconociéndose que el alcance de la invención está definido y limitado solamente por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición en aerosol para uso en un método para aumentar la permeabilidad del conducto auditivo externo de mamíferos, proporcionando simultáneamente protección contra la aparición de otitis externa dentro del mismo, que comprende administrar una dosis de una mezcla de cristales lipídicos a través de un meato auditivo externo de un mamífero, estando compuesta dicha mezcla de por lo menos un agente tensioactivo lipídico en una cantidad eficaz para reducir la tensión superficial de una interfaz aire/líquido residente en el tejido epitelial que reviste dicho conducto auditivo externo, al menos un agente dispersante en una cantidad eficaz para la distribución de dicho tensioactivo sobre dicha interfase y al menos un propelente en el que dichos tensioactivos y agentes de dispersión no son solubles, siendo dichos agentes dispersantes seleccionados de la clase que consiste en diacilfosfatidilserinas, esfingomelina, cardiopina, ésteres de colesterol, lisofosfolípidos, plasmalógenos, dialquilfosfolípidos, dieter fosfolípidos, carbohidratos y proteínas, todos en forma de polvo y siendo dicho tensioactivo lipídico 1,2-dipalmitoil fosfatidilcolina, también en forma de polvo.
2. Una composición de aerosol para uso en el tratamiento de la otitis externa, que comprende administrar una dosis de una mezcla de cristales lipídicos a través de un meato auditivo externo de un mamífero, comprendiendo dicha mezcla al menos un tensioactivo lipídico en una cantidad eficaz para disminuir la tensión superficial de una interfase aire/líquido que reside en el tejido epitelial que recubre dicho conducto auditivo externo, al menos un agente terapéuticamente activo eficaz en el tratamiento de la otitis externa, al menos un propelente y al menos un agente de dispersión en una cantidad eficaz para distribuir dicho tensioactivo sobre dicha interfase, siendo dichos agentes dispersantes seleccionados de diacilfosfatidilserinas, esfingomelina, cardiopina, ésteres de colesterol, lisofosfolípidos, plasmalógenos, dialquilfosfolípidos, dieter fosfolípidos, carbohidratos y proteínas, estando dichos tensioactivos, agentes de dispersión y agentes terapéuticamente activos, todos ellos en forma de polvo e insolubles en los propelentes y siendo dicho tensioactivo lipídico 1,2-dipalmitoil fosfatidilcolina.
3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicho tensioactivo lipídico está presente en una cantidad de 99,99 a 50 por ciento en peso y en el que dicho agente dispersante está presente en una cantidad de 50 a 0,01 por ciento en peso.
4. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicho tensioactivo lipídico está presente en una cantidad de 80 a 99,5 por ciento en peso y en el que dicho agente dispersante está presente en una cantidad de 20 a 0,5 por ciento en peso.
5. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que los esteroides son colesterol, ergosterol, colesterciferol o mezclas de los mismos.
6. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que los ácidos grasos son ácido palmítico, ácido oleico o mezclas de los mismos.
7. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que los carbohidratos son glucosa, fructosa, galactosa, pneumogalactano, dextrosa o mezclas de los mismos.
8. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la proteína se selecciona de la albúmina y las proteínas A o B o C o D específicas del tensioactivo pulmonar o mezclas de las mismas.
9. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el éster de colesterol es palmitato de colesterol, oleato de colesterol, estearato de colesterol o una mezcla de los mismos.
10. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en la que dicho agente terapéuticamente activo es un agente antiinflamatorio, antibiótico, descongestionante o agente de terapia génica.
11. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho agente antiinflamatorio es betametasona.
12. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho antibiótico es eritromicina, amoxicilina, zitromax o augmentina.
13. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho descongestionante es fenilefrina.
14. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que los propelentes son fluorocarbonos.
15. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el fluorocarbono es un clorofluorocarbono, hidrofluorocarbono o mezclas de los mismos.

16. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que el propelente es dióxido de carbono.

5 17. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en la que el propelente es cualquier propelente hipoalergénico de calidad farmacéutica en el que ni el tensioactivo, ni el agente de dispersión o el agente terapéuticamente activo son solubles.

10 18. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en la que el 95 por ciento de dichos cristales demuestran un tamaño de partícula no mayor de 4 μm de diámetro.