

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 200**

51 Int. Cl.:

A61P 27/16 (2006.01)
A61K 31/75 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/6615 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2010 PCT/US2010/056255**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011 WO11060083**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2010 E 10830669 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2498792**

54 Título: **Composiciones que comprenden portadores de fosfolípidos para el tratamiento de la otitis externa**

30 Prioridad:

11.11.2009 US 260309 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2017

73 Titular/es:

**BAYER HEALTHCARE LLC (100.0%)
100 Bayer Boulevard
Whippany, NJ 07981, US**

72 Inventor/es:

**CAMPBELL, WILLIAM, R.;
PAULSEN, NEIL, E.;
JOHNSON, ROLAND, H. y
HEPLER, DOUGLAS, I.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 645 200 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 que comprenden portadores de fosfolípidos para el tratamiento de la otitis externa

5 **Campo de la invención**

La presente divulgación se refiere a métodos no invasivos y a composiciones para el tratamiento de la otitis externa (una infección o una infestación y una inflamación del oído externo) sin el uso de una formulación basada en un componente de celulosa, un gel o un adhesivo potenciador de la viscosidad.

10

Antecedentes de la invención

Millones de animales y de personas, especialmente niños, se ven afectados cada año por una otitis externa; es decir, una infección y/o una infestación del oído externo, a menudo acompañada por una dolorosa inflamación del tejido afectado. Los animales con orejas colgantes, tales como muchas razas de perros, son especialmente susceptibles. Sus canales auditivos externos cubiertos proporcionan un entorno que invita a los microbios a reproducirse y aparece una inflamación, y los cuidadores pueden no darse cuenta de la afección tan rápido como en los animales con orejas erguidas.

15

20

25

30

Existen diversas bacterias, virus y hongos que pueden ser responsables de causar una otitis externa. A menudo, el tratamiento de primera línea está limitado a antibióticos por vía oral o tópica. El uso de medicamentos administrados por vía oral puede estar diluido por la distribución sistémica del fármaco, y podría poner al paciente en riesgo de efectos secundarios asociados con la administración sistémica (por ejemplo, infecciones por levaduras en las hembras). Además, el riesgo de un sobrecrecimiento fúngico en los canales auditivos de los pacientes tratados únicamente con antibióticos tópicos para las infecciones bacterianas enfatiza la necesidad de un cuidadoso diagnóstico y tratamiento de todos los agentes causales asociados con la otitis externa y sus secuelas (Schraeder e Issacson, *Pediatrics*, 111 (5): 1123, 2003). Como tal, está apareciendo una preferencia por el tratamiento con múltiples agentes tópicos de la otitis externa, especialmente en niños y en animales, en los que el cumplimiento de un régimen de administración por vía oral a largo plazo puede ser difícil de obtener.

35

Cuando se aplican por vía tópica uno o múltiples agentes activos para el tratamiento de la otitis externa, la eficacia depende a menudo de cuánto tiempo pueda mantenerse la medicación en contacto con el tejido afectado, especialmente cuando hay presente una infestación fúngica o parasitaria (por ejemplo, ácaros del oído). Las gotas óticas convencionales son problemáticas debido a que los tejidos con los que entran en contacto están directamente afectados por la posición de la cabeza del paciente, y las gotas pueden fluir fácilmente fuera del oído con el movimiento. Las estrategias para aumentar el tiempo de permanencia de los medicamentos tópicos en el canal auditivo externo han incluido el uso de geles fluidos hechos más adhesivos con una celulosa (por ejemplo, hidroxipropil metil celulosa), tapones de gel, *mousses*, espumas u otras formulaciones con propiedades adhesivas.

40

45

Además, el cumplimiento de los regímenes de dosificación que usan dichas formulaciones es de nuevo un problema, ya que su tacto espeso y/o pegajoso en el oído puede ser una fuente de frustración, especialmente en los animales y en los niños pequeños. Si no es posible la aceptación de una formulación tópica retenible, la otra opción es a menudo más frecuente, y menos conveniente, el tratamiento con soluciones menos viscosas, tales como las gotas óticas convencionales. Por lo tanto, existe en la necesidad de una estrategia para el tratamiento tópico de la otitis externa que no se base en el uso de geles, composiciones adhesivas o basadas en celulosa, y que puedan ser aplicadas ocasionalmente (es decir, una o dos veces como un tratamiento completo) para mejorar (reducir significativamente los síntomas) o resolver la afección.

50

Sumario de la invención

La invención proporciona una composición de agentes múltiples para el tratamiento de infecciones antibióticas o parasitarias, de infestaciones fúngicas y de la inflamación, que pueda ser ubicada y retenida en el oído durante un tiempo suficiente para el tratamiento de la otitis externa sin el uso de un gel, de celulosa ni de otra formulación adhesiva. Sorprendentemente, se ha averiguado que las formulaciones de la invención pueden ser aplicadas tan ocasionalmente como una vez, con una dosis complementaria opcional, para resolver completamente la afección tratada.

55

60

Los medicamentos preferidos para la administración según la invención son aquellos útiles en el tratamiento o la prevención de la otitis externa y de sus secuelas (tales como el prurito). La invención es particularmente adecuada para la administración de medicamentos tales como agentes antibióticos o antivíricos (dependiendo del origen de la infección presente), agentes antifúngicos y agentes antiinflamatorios u otros analgésicos. Para la prevención de infecciones del oído externo recurrentes crónicamente también pueden utilizarse los métodos de la invención entre las infecciones activas para proporcionar agentes profilácticos al canal auditivo externo.

65

El sumario de la invención descrito anteriormente no es limitante, y otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas, así como de las

reivindicaciones. La invención está definida por las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

5 A. Métodos para el tratamiento tópico de la otitis externa

La presente divulgación proporciona métodos para el tratamiento tópico y la prevención de la otitis externa a través de la administración de múltiples agentes activos, preferentemente de al menos dos, y lo más preferentemente de al menos tres agentes activos, que son útiles en la profilaxis o el tratamiento de infecciones, de infestaciones y de la inflamación en el oído externo. Por "administración tópica" se entiende que una composición de la invención es aplicada en el canal auditivo externo; es decir, en el lado del oído externo de la membrana timpánica (tímpano). Las composiciones de la invención no contienen agentes gelificantes, metil celulosa ni otros elementos adhesivos, pero son lo suficientemente potentes como para mejorar o resolver una otitis externa a través de un tratamiento de dosis única.

La administración tópica en el canal auditivo externo se consigue a través de, por ejemplo, la introducción de la composición de la invención en el canal auditivo externo a través de cualquier medio médicamente aceptable; por ejemplo, mediante la aplicación de la composición portadora en la membrana mediante la inserción de una jeringa sin aguja, un cuentagotas o un hisopo en el canal auditivo. La administración se repite según sea necesario para conseguir el nivel de dosis terapéuticamente eficaz para el compuesto antibiótico dado. Sin embargo, una ventaja particular ofrecida por la invención es que permite la mejora (una reducción sustancial de los síntomas) o la resolución (la eliminación de los síntomas) de la otitis externa con un tratamiento que consiste en tan poco como una dosis.

Si la otitis externa resulta ser inusualmente resistente al tratamiento, pero los síntomas clínicos de la afección mejoran después de la primera dosis administrada, puede administrarse una dosis de seguimiento después de un periodo de tiempo médicamente adecuado. Por ejemplo, como se muestra en el Ejemplo 1, pueden administrarse entre 10 y 20 gotas de una composición portadora tópica una vez, con una dosis de seguimiento el día 14 después del tratamiento, o el día 7 en el caso de síntomas graves, si las observaciones clínicas del estado del paciente indican que la primera dosis administrada no resolvió completamente la afección. Los expertos habituales en la materia estarán familiarizados con, y serán fácilmente capaces de seleccionar, los regímenes de dosificación adecuados para la continuación del tratamiento de una infección en particular.

35 B. Portadores basados en lípidos para su uso en la invención

Actualmente, los portadores tópicos preferidos para los principios activos aplicados según la invención son aquellos que están basados en lípidos, tales como emulsiones lipídicas (incluyendo microemulsiones y emulsiones de aceite en agua), así como vesículas lipídicas, tales como liposomas, liosomas, micelas y transfersomas (unas vesículas lipídicas ultraflexibles). Actualmente se prefieren las formulaciones basadas en fosfolípidos, especialmente para las formulaciones no vesiculares útiles en la invención.

Lo más preferentemente, el medicamento administrado según la invención es portado preferentemente en una fase lipídica (por ejemplo, en la bicapa lipídica de un liposoma) en lugar de en una fase acuosa (por ejemplo, en el núcleo de un liposoma). Por lo tanto, se prefieren los medicamentos solubles en lípidos (que generalmente pueden ser proporcionados a una concentración mayor en la capa lipídica de una vesícula de lo que puede serlo un medicamento soluble en agua dispersado en una fase acuosa), aunque no son necesarios, para su uso en la invención.

Los métodos para la preparación de emulsiones y de vesículas lipídicas son bien conocidos en la materia, y por lo tanto aquí solo se describirán brevemente con respecto a la realización actualmente más preferida de la composición portadora tópica para su uso en la invención, un liposoma preparado sin ningún estabilizante estérico, y sin ningún agente mejorador de la viscosidad, gelificante ni/o adhesivo.

Por "liposoma" se entiende una vesícula lipídica esférica unida por una bicapa lipídica ordenada y que encierra una fase acuosa. La bicapa lipídica de los liposomas está formada habitualmente por fosfolípidos naturales o sintéticos, pero también puede estar formada por no fosfolípidos. La bicapa lipídica de los liposomas es una bicapa ordenada, lo que significa que las estructuras moleculares de "cabeza" y "cola" de los lípidos están alineadas una a continuación de otra.

Los liposomas utilizados en la presente invención pueden ser unilamelares (que tienen una bicapa lipídica) o más preferentemente son multilamelares. Los liposomas que son "multilamelares" tienen múltiples capas o membranas. Este tipo de liposoma tiene capas de bicapas lipídicas con un líquido acuoso ubicado entre las bicapas lipídicas. Los liposomas multilamelares tienen al menos dos capas de lípidos.

65 Los liposomas preferidos son los descritos en el presente documento, y en la Solicitud de Patente de propiedad común de EE.UU. con nº de serie 10/366.584, presentada el 12 de febrero de 2003. Sin embargo, los expertos

habituales en la materia reconocerán que pueden utilizarse otras formulaciones de liposomas, incluyendo compuestos de fosfatidilo, tales como fosfatidilglicerol, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, esfingolípidos, cerebrósidos y gangliósidos. Son particularmente útiles los diacilfosfatidilgliceroles, en los que la fracción lipídica contiene entre 14-18 átomos de carbono, particularmente entre 16-18 átomos de carbono, y está saturada. Algunos fosfolípidos ilustrativos incluyen fosfatidilcolina de huevo, dipalmitoilfosfatidilcolina y diestearoilfosfatidilcolina. Dichos lípidos también serán útiles en las composiciones portadoras tóxicas no vesiculares de la invención.

El tamaño de los liposomas y de las vesículas lipídicas utilizados en la presente invención, si los hubiera, puede ser variable, pero dichas vesículas tienen preferentemente un tamaño uniforme en cada preparación del lote. Los liposomas pueden tener hasta 20 μm , 25 μm o incluso 30 μm . Pero en las realizaciones preferidas, aproximadamente un 95 % de los liposomas tendrán entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 10 μm de diámetro. En una realización, al menos el 80 % de los liposomas en una composición preferida elaborada según los métodos descritos en el presente documento tiene entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 5 μm . A este respecto, el término "aproximadamente" engloba un intervalo del 5 % hacia arriba o hacia abajo del valor establecido. Los diámetros reales de los liposomas estarán en función de la curva de enfriamiento seguida y de la longitud y el vigor de la agitación o la hidratación vorticial, cuando se usen esos procesos en la elaboración de los liposomas. En otras realizaciones más, los liposomas pueden ser liposomas multilamelares en los que un único liposoma mayor encapsula uno o más liposomas más pequeños.

En la invención pueden usarse los liposomas convencionales elaborados según los métodos bien conocidos en la materia, pero los liposomas preferidos de la presente invención no contienen un conservante soluble en lípidos, como se encuentra en los liposomas de la técnica anterior (véanse, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. nº 4.761.288 y 4.897.269, ambas a favor de Mezei. De hecho, las composiciones de la invención estarán preferentemente exentas de un conservante, aunque, si fuera necesario por las condiciones de almacenamiento, puede utilizarse un conservante soluble en agua, tal como ácido benzoico o una sal de bencetonio (por ejemplo, cloruro de bencetonio) o, lo más preferentemente, un producto insoluble en aceite tal como DOWCIL™ 200 (cloruro de cis 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano, insoluble en aceite al 96 %, de Dow Biocides) o productos similares conocidos en la materia, incluyendo otros productos de la marca DOWCIL™.

Como quiera que se preparen, las composiciones de la invención no incluyen ninguna metil celulosa ni ningún otro agente mejorador de la viscosidad ni gelificante. Por "agentes mejoradores de la viscosidad o gelificantes" se entiende un agente que es añadido a la composición para aumentar la viscosidad. Un agente mejorador de la viscosidad aumentará la viscosidad de una composición en al menos 10.000 centipoises a 25 °C. Algunos agentes mejoradores de la viscosidad incluyen, pero no se limitan a, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa (HPMC), ácido alginico, gelatina, acacia (goma arábica), carbómero y alcohol cetosteárico. Los fosfolípidos no se consideran agentes mejoradores de la viscosidad en esta definición.

Si el liposoma es una vesícula basada en un fosfolípido, un lípido preferido será Phospholipon 90H, que se obtiene y se purifica a partir de la lecitina de soja y tiene el nombre químico 1,2-diacil-5N-glicero-3-fosfatidil colina. Tiene un mínimo del 90 % de fosfatidil colina y está completamente hidrogenado. Pero la persona experta en la materia se dará cuenta de que también pueden usarse otros lípidos en la presente invención. Por ejemplo, la fosfatidilcolina puede tener una pureza menor, o puede contener otros lípidos o materiales portadores tales como, por ejemplo, propilenglicol/etanol, triglicéridos de cadena media, aceite/etanol, ácido fosfatídico, colesterol y fosfatidilinositol. El fosfolípido puede ser cualquier fosfolípido natural o sintético, por ejemplo, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, lisofosfolípidos, un fosfolípido de huevo o de soja o una combinación de los mismos. El fosfolípido puede estar salado o desalado, hidrogenado o parcialmente hidrogenado, ser natural, sintético o semisintético. Algunos ejemplos de fosfolípidos disponibles comercialmente incluyen, pero no se limitan a, los fosfolípidos de huevo P123 (Pfanstiehl, Waukegen, Ill.), Lipoid E80 (Lipoid, Ludwigshafen, Alemania); y los fosfolípidos de soja hidrogenados Phospholipon 80H®, 80G®, 90H® y 100H® (Nattermann, Múnich, Alemania) y fosfatidil colina de soja pura al 99 % (Avanti Polar Lipids, Alabaster, Ala.).

Opcionalmente, puede usarse un alcohol deshidratado y propilenglicol como cosolventes de la fase lipídica, y puede incluirse acetato de vitamina E como antioxidante. En varias realizaciones se usan otros lípidos o sustancias de tipo lípido en la invención, tales como ceramidas, lecitinas, fosfatidil etanolaminas, fosfatidil serinas, cardiolipinas, trilinoleínas y compuestos similares. También pueden usarse no fosfolípidos en la presente invención. Por ejemplo, algunos materiales no fosfolípidos que pueden ser útiles incluyen ésteres grasos de polioxietileno formadores de vesículas lipídicas, éteres de ácidos grasos de polioxietileno, dietanolaminas, acil amidas de cadena larga, aminoácido acil amidas de cadena larga, acil amidas de cadena larga, oleatos de polioxietileno sorbitano, monoestearatos de polioxietileno glicerol, monoestearatos de glicerol y mezclas, análogos y derivados de los mismos. Las vesículas también pueden incluir un esteroide y un agente productor de carga. Algunos esteroides preferidos incluyen colesterol, hidrocortisona y análogos, derivados y mezclas de los mismos. Algunos materiales productores de carga negativa preferidos son ácido oleico, fosfato de dicetilo, ácido palmítico, sulfato de cetilo, ácido retinoico, ácido fosfatídico, fosfatidil serina y mezclas de los mismos. Con objeto de proporcionar una carga positiva neta a las vesículas cuando se desee pueden usarse aminas de cadena larga, por ejemplo, estearil aminas u oleil aminas, compuestos de piridinio de cadena larga, por ejemplo, cloruro de cetil piridinio, compuestos de amonio

cuaternario, o mezclas de estos, siempre que la vesícula lipídica pueda portar una cantidad suficiente de la fase acuosa.

5 En la invención pueden utilizarse otras formulaciones liposomales, incluyendo liposomas no fosfolípidos. Para una referencia general, el sistema liposomal multifásico de administración de fármacos divulgado en la Patente de EE.UU. n° 4.761.288, concedida el 2 de agosto de 1988 a favor de Mezei, es un ejemplo representativo de las composiciones de liposomas que pueden ser utilizadas en la invención. Para su uso como un portador tópico, la modificación del liposoma (o de otra vesícula lipídica utilizada en la invención) para estabilizar estéricamente la vesícula, o para proporcionar un direccionamiento, o para proporcionar a la vesícula (o a otro portador basado en lípidos utilizado) unas propiedades de liberación lenta, puede interferir en la actividad tópica de la composición, y por lo tanto no se prefiere.

15 No existe un límite teórico para el número de compuestos que pueden ser incorporados en un portador basado en lípidos para su uso en la invención. Sin embargo, como es consciente el experto habitual en la materia, la eficacia de la encapsulación generalmente es mayor en las composiciones liposomales que tienen un contenido relativamente alto de lípido:agua y un fármaco soluble en lípidos portado en una fase lipídica puede ser proporcionado generalmente a una concentración mayor que un fármaco soluble en agua portado en una fase acuosa.

20 Por ejemplo, pueden encapsularse dos o más ingredientes en la misma vesícula, o si los compuestos activos son incompatibles, los compuestos pueden ser encapsulados por separado y pueden combinarse las composiciones portadoras tópicas para proporcionar una composición con dos o más indicaciones, o que trata una única indicación con múltiples compuestos activos.

25 También es posible tratar de forma simultánea el canal auditivo externo mediante la administración de una composición portadora tópica que incluye uno o más compuestos activos para el tratamiento del canal auditivo externo encapsulados en una vesícula, y un segundo conjunto de uno o más compuestos activos para el tratamiento del canal auditivo dispersados en una forma no encapsulada en una fase acuosa circundante. O, como alternativa, puede haber presentes lípidos no vesiculares, y no estar encapsulados todos los principios activos.

30 Preferiblemente, las composiciones de la invención se proporcionan en una forma de liberación lenta, tal como en los liposomas elaborados para resistir la degradación. Los expertos habituales en la materia estarán familiarizados con los métodos de elaboración que consiguen este objetivo, incluyendo, sin limitación, la adición de colesterol a la fase lipídica (véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. n° 6.352.716).

35 Puede esperarse que dichas vesículas lipídicas relativamente insolubles permanezcan donde son administradas hasta liberar lentamente uno o más de los agentes activos. Dichas vesículas también tienen unas propiedades desinfectantes u otras que son de ayuda en el tratamiento o el control de la tasa de infección en el oído externo; por ejemplo, si se utiliza bromuro de hexadecil trimetilamonio, un potente desinfectante, como material productor de la carga positiva en las vesículas, se proporciona una ventaja secundaria. En dichas realizaciones, las vesículas actúan como una formulación de liberación sostenida según se van deteriorando.

C. Agentes activos útiles para el tratamiento y la profilaxis de la otitis externa

45 Por "agente activo" se entiende cualquier compuesto biológicamente activo útil en el tratamiento y/o la prevención de la otitis externa y de sus secuelas, así como del dolor y de la inflamación asociados. A este respecto, por lo tanto, particularmente los medicamentos preferidos son los antibióticos útiles en el tratamiento o la prevención de la otitis externa en mamíferos, especialmente en seres humanos. Dependiendo de la gravedad de la afección y de su causa, dichos antibióticos incluyen, sin limitación, amoxicilina (y otras penicilinas), ciprofloxacino (y otros antibióticos quinolonas, tales como ofloxacino), clavulanato (y otros inhibidores de la beta-lactamasa), cefaclor (y otras cefalosporinas, tales como cefixima), azitromicina (y otros antibióticos macrólidos, tales como claritromicina) y sulfisoxazol (así como otros fármacos sulfa, tales como sulfametoxazol). De los antibióticos útiles en la invención, se prefieren aquellos que son muy solubles en lípidos, que pueden ser insolubles en agua, siendo especialmente preferido el tianfenicol y sus análogos (por ejemplo, cloranfenicol).

55 Preferiblemente, las composiciones de la invención contendrán múltiples agentes útiles en el tratamiento de la otitis externa que incluyen, sin limitación, compuestos antifúngicos y antiinflamatorios. Algunos compuestos antiinflamatorios útiles para su administración conjunta o uso independiente en una terapia antibiótica incluyen aquellos que a menudo son menos eficaces o bien tolerados en una administración oral; por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como diclofenaco, naproxeno, ketoprofeno, celecoxib, indometacina y los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos esteroideos pueden ser administrados como una alternativa o además de un AINE cuando está indicado clínicamente (por ejemplo, en casos crónicos de otitis externa con prurito), pero no son necesarios para su uso en la invención. Cuando está presente, el esteroide puede ser betametasona, dipropionato de betametasona, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, hidrocortisona, metilprednisolona, clobetasol, beclometasona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona y los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En las realizaciones preferidas, los agentes farmacéuticamente activos proporcionados incluirán un agente antifúngico. Algunos agentes antifúngicos adecuados incluyen principalmente aquellos que actúan sobre la pared o la membrana celular de los hongos, aunque otros (por ejemplo, los agentes que actúan intracelularmente) también pueden ser adecuados cuando están indicados clínicamente. En general, algunos antifúngicos activos sobre la pared/membrana celular incluyen las alilaminas, los azoles, los antimicóticos polienos y las equinocandinas. Algunos ejemplos específicos no limitantes incluyen terbinafina, miconazol, ketoconazol, anfotericinas, fluconazol, flucitosina, natamicina, anfotericina B, nistatina, cromolin, Iodoxamida, levocabastina, nafazolina, antazolina, feniramimano y los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Salvo que su uso esté contraindicado (por ejemplo, en algunos pacientes con lupus), la terbinafina es actualmente el agente antifúngico preferido para su uso en la invención.

En algunas realizaciones, el agente farmacéuticamente activo también puede incluir un agente anestésico o analgésico local. Algunos ejemplos de agentes adecuados incluyen benzocaína, benzoato de bencilo, bupivacaína, calamina, clorprocaína, cloroxilenol, cinchocaína, cocaína, dexivacaína, diamocaína, dibucaína, diclonina, etidocaína, hexilcaína, ketamina, levobupivacaína, lidocaína, mentol, mepivacaína, oxetazaína, fenol, pramoxina, prilocaína, ametocaína, tetracaína, proparacaína, propoxicaína, pirrocaína, resorcinol, risocaína, rodocaína, ropivacaína, tetracaína y los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Debido a la rápida acción de las composiciones de la invención en la resolución de la otitis externa tratada, el uso de dichos anestésicos o analgésicos puede ser innecesario.

En los animales, especialmente, la otitis externa está a menudo relacionada con una infestación parasitaria, lo más a menudo una otocariosis o infestación por *Otodectes cynotis* (ácaros del oído). El tratamiento tópico con ácaros del oído a menudo se ha llevado a cabo con unos tratamientos relativamente largos con insecticidas tópicos, por ejemplo, con una composición que contiene piretrina. Sin embargo, recientemente se han obtenido unos tratamientos más cortos con compuestos de mectina y micina; por ejemplo, las avermectinas (tales como la ivermectina y la selamectina) y la milbemicina, administrados por vía ótica, mediante una inyección o sobre la piel. Si está indicado clínicamente, dichos compuestos anti-parasiticidas pueden ser administrados conjuntamente con, o como un coadyuvante individual de, las composiciones de la invención. Además, cuando esté indicado clínicamente pueden administrarse compuestos antivíricos, tales como aciclovir, en lugar, o como coadyuvante, de los compuestos antibióticos.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y el uso de una composición preferida de la invención para el tratamiento de la otitis externa en perros. Como se demuestra, la afección se resolvió en la mayoría de los animales con un tratamiento de dosis única. Los animales que continuaron mostrando signos de la afección el día 14 después del tratamiento recibieron otra dosis, y la afección se resolvió.

Por supuesto, se apreciará que la invención puede ser utilizada para el tratamiento de la otitis externa en cualquier mamífero, en el que las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención, exentas de celulosa, no gelificadas, se aplicarán por vía tópica en el canal auditivo externo en una dosis suficiente para mejorar clínicamente (mejorar significativamente los síntomas a la susceptibilidad a la resolución con una repetición del tratamiento, preferentemente una única dosis de repetición del tratamiento) o para resolver la afección tratada. Aunque los médicos y los veterinarios estarán por supuesto familiarizados con las apropiadas concentraciones para la dosificación de los agentes activos individuales, se espera que las concentraciones y los intervalos de dosificación que sean eficaces en la mayoría de las situaciones clínicas y especies sean de entre el 0,1 y el 2,0 % de principio activo p/p, administrado en dosis unitarias de hasta aproximadamente 1 ml, o 10-20 gotas dependiendo del criterio del especialista clínico sobre el tratamiento apropiado y la potencia de la dosis administrada.

Habiendo sido descrita completamente la invención, los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos, no limitantes, del ámbito de la invención, que está definida por las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

COMPOSICIÓN ANTIBIÓTICA Y ANTIFÚNGICA QUE CONTIENE UN AINE DE LA INVENCION

El portador lipídico se preparó con phospholipon 90H, y los principios activos/inactivos indicados se mezclaron con el mismo hasta un volumen de 100 g como sigue.

Para la preparación de la fase acuosa se añadió agua a un mezclador vórtex encamisado de acero inoxidable para hidratación. La cámara del recipiente se recubrió para evitar la evaporación de agua y se equipó con un puerto y una válvula inferior para regular el flujo del material saliente del recipiente. Para la Formulación 1B, se añadió el DOWCIL™ 200 y se disolvió en el agua. Para ambas formulaciones se añadió la mitad del tianfenicol y se disolvió en el agua, y se aplicó calor a la mezcla a 50 °C ± 2 °C. Se llevó a cabo una mezcla a baja velocidad para evitar la formación de espuma. Según se calentaba la mezcla, se añadió el diclofenaco y se mezcló hasta su disolución. Una vez que la mezcla alcanzó una temperatura de 50 °C ± 2 °C, se añadió lentamente la goma xántica al vórtex según continuaba la mezcla hasta que todos los ingredientes se disolvieron o (en lo que se refiere a la goma) se hidrataron completamente. La temperatura se elevó y la mezcla se completó cuando la mezcla alcanzó una temperatura de

entre 55 °C y 60 °C.

Para la preparación de la fase lipídica se utilizó un segundo recipiente mezclador encamisado de acero inoxidable en estrecha proximidad del primero. En este segundo recipiente se llevó a cabo inicialmente la mezcla del propilenglicol, el alcohol, el colesterol, el acetato de vitamina E, la terbinafina y la mitad restante del tianfenicol con el phospholipon 90H, lentamente para evitar la formación de espuma o de burbujas en la superficie. Se puso en marcha un mezclador suspendido y se aplicó calor para elevar la temperatura de la mezcla hasta entre 55 °C y 60 °C hasta que todos se disolvieron. Se usó una tapa en la cámara para impedir la evaporación del alcohol durante el procedimiento.

La fase lipídica se añadió rápidamente a la fase acuosa a una velocidad de mezcla media. En particular, se abrieron las válvulas de los puertos inferiores de las cámaras, y se reguló el flujo de ambos recipientes. La fase acuosa y la fase oleosa fluyeron y se encontraron en una conexión reguladora en T en línea, y la bomba de dispersión empujó las dos fases conjuntamente. La mezcla se hizo circular a través de un tamiz de dispersión de 60 de malla para optimizar la hidratación de la fase lipídica. La mezcla se dirigió después a la parte superior de la cámara, y la totalidad del proceso se hizo circular a través de la bomba, de nuevo hacia la cámara durante 10 minutos.

Después de la circulación, el revestimiento de la cámara se dejó enfriar con una lenta mezcla continua hasta que la temperatura del producto fue de 40 °C, completando el proceso. La combinación de los materiales es preferentemente lo suficientemente rápida como para mezclar concienzudamente sin provocar la formación de espuma o de burbujas en la superficie. El proceso de enfriamiento es preferentemente bajo, con una refrigeración más preferible de aproximadamente 6 °C por hora, vertiendo o bombeando rápidamente la primera en la última para mezclarlas usando los puertos inferiores y las conexiones en T. No se aplicó calor a la mezcla. Las formulaciones preparadas eran como sigue.

FORMULACIÓN 1A

Ingrediente	Volumen, % p/p	Comentarios
Terbinafina HCL	1,5	
Tianfenicol	1,0	1/2 disuelto en aceite, 1/2 en agua antes de la mezcla
Diclofenaco de sodio	0,5	
Phospholipon 90H	4,5	
Colesterol	0,2	
Acetato de vitamina E	1,0	
Propilenglicol	5,0	
Agua	80,18	
Alcohol	6,0	
Goma xántica	0,1	

La siguiente composición, que incluía un conservante y una menor concentración de terbinafina, es ligeramente menos eficaz, lo que sugiere que pueden utilizarse unas concentraciones menores del agente antifúngico, permitiendo aún una resolución con una dosis única en los oídos tratados.

FORMULACIÓN 1B

Ingrediente	Volumen, p/p	Comentarios
Terbinafina HCL	1,0	Disuelta en aceite
Tianfenicol	1,0	1/2 disuelto en aceite, 1/2 en agua antes de la mezcla
Diclofenaco de sodio	0,5	Disuelto en agua
Phospholipon 90H	3,5	
Colesterol	0,2	
Acetato de vitamina E	1,0	
Propilenglicol	5,0	
Agua	81,58	
Alcohol	6,0	
Goma xántica	0,1	

Ingrediente	Volumen, p/p	Comentarios
DOWCIL™ 200	0,02	

Ejemplo 2

TRATAMIENTO DE LA OTITIS EXTERNA EN CÁNIDOS

5 Se trataron veintiséis perros de diversas razas con una otitis externa confirmada, que incluía una infección bacteriana, una infestación fúngica e inflamación, con una única dosis de las composiciones del Ejemplo 1 mediante la administración gota a gota de 20 gotas en cada oído. A los perros 1-16 se les administró la Formulación 1B, mientras que a los perros 17-26 se les administró la Formulación 1A. Se evaluaron los oídos tratados para observar
10 signos de la otitis externa los días 7 y 14 después del tratamiento.

El criterio de valoración de la eficacia era una mejora en la puntuación clínica de 2 o menor en ambos oídos, siendo una puntuación indicativa de al menos 6 por oído una condición para la admisión de un animal en el estudio. Las puntuaciones clínicas fueron asignadas y evaluadas objetivamente por un profesional clínico basándose en un
15 sistema de puntuación estándar para cada uno de los siguientes signos de otitis externa: dolor, eritema, exudado, hinchamiento, olor y ulceración. Las puntuaciones se asignaban como sigue: DOLOR: 0 = ninguno, 1 = leve/moderado - doloroso a la palpación, 2-grave - doloroso al elevar el pabellón auricular. ERITEMA: 0 = ninguno, 1 = leve/moderado - un enrojecimiento desde apenas apreciable hasta evidente en una evaluación otoscópica, 2 = grave - rojo oscuro o brillante en el análisis y/o un eritema que se extiende al tejido del pabellón auricular.
20 EXUDADO: 0 = ninguno, 1 = leve/moderado - pequeña cantidad visible en el canal auditivo, 2 = grave - se extiende fuera del canal auditivo y puede tener costra. HINCHAMIENTO: 0 = ninguno, 1 = leve/moderado - cierta oclusión del canal auditivo, 2 = grave - canal auditivo completamente ocluido. OLOR: 0 = ninguno, 1 = leve/moderado - mal olor detectable al elevar el pabellón auricular, 2 = grave - mal olor detectable sin elevar el pabellón auricular. ULCERACIÓN: 0 = ninguna, 1 = leve/moderada - leves abrasiones visibles, 2 = grave - amplias abrasiones y/o
25 puede haber hemorragia.

Un animal tratado con la Formulación 1B mostró signos de una infección particularmente significativa y fue tratado de nuevo el día 7. Se aprecia un sobrecrecimiento de levaduras en dos animales tratados con la Formulación 1B el día 14, por lo que se trataron de nuevo. No se requirió una repetición del tratamiento en ninguno de los animales que
30 recibió la Formulación 1A, aunque el tratamiento fue considerado un fracaso (no se produjo ninguna mejora significativa ni una recuperación completa) en uno de dichos animales.

Globalmente, la respuesta al tratamiento no era estadísticamente significativa en cuatro animales el día 14. Las posibles razones para el fracaso del tratamiento incluyen la presencia de bacterias o de hongos que no eran
35 susceptibles a los agentes activos implicados, u otros factores. En los cuatro animales, la otitis externa se presentó como muy grave, un 12 sobre una escala de 12.

En diecinueve de los animales, sin embargo, la otitis externa se resolvió completamente el día 14 después de la única dosis administrada. Todos esos animales mostraron unos signos significativos de mejora en la afección tratada
40 el día 7, incluyendo los animales en los que la afección presentada se calificó con una puntuación de 12 en la escala de 12 puntos.

		Puntuaciones aproximadamente en los días 0, 7 y 14 (Formulación 1A)							
		Consulta 1 (Día 0)		Consulta 2 (Día 7)		Consulta 3 (Día 14)			
nº	Nombre del perro	Fecha	Puntuación	Fecha	Puntuación	Fecha	Puntuación		
1	Puggles	3/30	8	4/8	2	4/20	2		
2	Sadie	3/31	12	4/8	3	4/30	11		*
3	Marley	4/13	10	4/21	1	4/27	0		
4	Lilly	4/15	10	4/23	2	4/30	1		
5	Cinder	4/15	12	4/22	3	4/29	2		
6	Talbert	4/28	12	5/5	4	5/12	7		*
7	Callie	4/30	11	5/7	2	5/14	2		
8	Sandy	5/5	12	5/14	6	R 5/21	6		R(I) *
9	Sasha	5/5	11	5/12	3	5/19	1		R(I)
10	Cinnamon	5/12	9	5/19	1	5/26	1		

ES 2 645 200 T3

		Puntuaciones aproximadamente en los días 0, 7 y 14 (Formulación 1A)							
		Consulta 1 (Día 0)		Consulta 2 (Día 7)		Consulta 3 (Día 14)			
nº	Nombre del perro	Fecha	Puntuación	Fecha	Puntuación	Fecha	Puntuación		
11	Chuck	5/12	11	5/18	1	5/26	0		
12	Patches	5/14	12	5/20	2	5/28	0		
13	Brigley	5/18	9	5/28	1	6/3	0		
14	Blanca	5/21	9	5/29	2	6/15	2		
15	Angel	5/21	11	5/27	1	6/3	0		
16	Wiggles	5/26	12	6/2	3	6/9	6	*	
17	Sophia	6/9	9	6/16	2	6/23	0		
18	Nokie	6/10	8	6/15	2	6/22	0		
19	Sasha	6/15	9	6/23	0	7/1	0		
20	Tank	6/17	12	6/24	2	7/1	2		
21	Pearl	6/17	10	6/24	2	7/6	2		
22	Bosco	6/18	12	6/22	3	7/6	0		
23	Jasmine	6/22	12	6/29	0	7/8	0		
24	Lucky	6/24	11	7/1	2	7/8	4		
25	Kittie	6/29	11	7/6	2	7/13	0		
26	Marley	6/29	12	7/7	5	7/14	8	*	
R = repetición del tratamiento									
R(l) = levadura, repetición del tratamiento									
* = fracaso									

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéuticamente aceptable, en la que dicha composición no incluye
- 5 celulosas mejoradoras de la viscosidad o un agente mejorador de la viscosidad seleccionado entre ácido algínico, gelatina, carbómero de acacia y alcohol cetosteárico o componentes adhesivos, y no está en forma de un gel, y
- 10 en la que la composición comprende un portador lipídico y al menos dos agentes activos seleccionados entre el grupo que consiste en antibióticos, antifúngicos, antiparasitarios, antivíricos, antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, anestésicos y esteroides
- 15 para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección de una otitis externa y de las secuelas de la misma mediante la administración tópica de una composición farmacéuticamente aceptable en el canal auditivo externo, comprendiendo el tratamiento o la prevención la aplicación de la composición en el canal auditivo externo en una única dosis suficiente para mejorar clínicamente o resolver la afección tratada
- 20 y en la que el portador lipídico es una emulsión de aceite lipídico en agua, una microemulsión lipídica o una vesícula lipídica y
- en la que el lípido se selecciona entre fosfolípidos, en la que el lípido de la vesícula lipídica se selecciona entre
- 25 compuestos de fosfatidilo seleccionados entre fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina, preferentemente 1,2-diacil-5N-glicero-3-fosfatidil colina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, esfingolípidos, cerebrósidos y gangliósidos, preferentemente diacilfosfatidilgliceroles, en los que la fracción lipídica contiene entre 14-18 átomos de carbono, particularmente entre 16-18 átomos de carbono, y está saturada; cardiolipinas, trilinoleínas, lecitinas y ceramidas.
- 30 2. La composición para el uso según la reivindicación 1, en la que el portador lipídico es una vesícula lipídica.
3. La composición para el uso según la reivindicación 1, en la que un agente activo en dicha composición es un antibiótico.
- 35 4. La composición para el uso según la reivindicación 1, en la que un agente activo en dicha composición es un antifúngico.
5. La composición para el uso según la reivindicación 1, en la que un agente activo en dicha composición es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE).
- 40 6. La composición para el uso según la reivindicación 3, en la que el antibiótico se selecciona entre el grupo que consiste en antibióticos de quinolona, antibióticos de penicilina, antibióticos macrólidos, antibióticos de cefalosporina, antibióticos sulfa e inhibidores de la beta-lactamasa.
- 45 7. La composición para el uso según la reivindicación 6, en la que dicho antibiótico comprende tianfenicol.
8. La composición para el uso según la reivindicación 4, en la que dicho antifúngico es un agente antifúngico de alilamina.
- 50 9. La composición para el uso según la reivindicación 8, en la que la alilamina es terbinafina.
10. La composición para el uso según la reivindicación 5, en la que el AINE es diclofenaco.
11. La composición para el uso según la reivindicación 1, en la que los agentes activos son un antibiótico, un antifúngico y un AINE.
- 55 12. La composición para el uso según la reivindicación 1, en la que el antibiótico es tianfenicol, el antifúngico es terbinafina y el AINE es diclofenaco.
- 60 13. La composición para el uso según la reivindicación 12, en la que la terbinafina se proporciona en una concentración de entre el 1 y el 1,5 % p/p de la composición.
14. La composición para el uso según la reivindicación 12, en la que el diclofenaco se proporciona en una concentración del 0,5 % p/p de la composición.
- 65

15. La composición para el uso según la reivindicación 12, en la que la composición incluye adicionalmente un conservante insoluble en aceite.