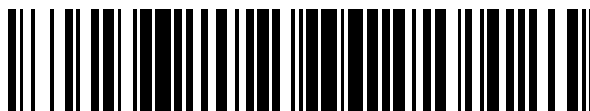


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 995**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12	(2006.01)	A61K 47/26	(2006.01)
A61P 27/16	(2006.01)	A61K 47/32	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	A61K 47/38	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)		
A61K 31/53	(2006.01)		
A61K 31/573	(2006.01)		
A61K 47/06	(2006.01)		
A61K 47/10	(2007.01)		
A61K 47/12	(2006.01)		
A61K 47/20	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2013 PCT/IL2013/051069**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14102788**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2013 E 13867062 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2938327**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas óticas espumables**

30 Prioridad:

26.12.2012 US 201261745820 P

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

13.03.2018

73 Titular/es:

**OTIC PHARMA LTD. (100.0%)
7 Oppenheimer Street
7670107 Rehovot, IL**

72 Inventor/es:

**LOZINSKY, EVGENIA;
GALIBOV, YANNA y
YELIN, RODRIGO**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 658 995 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).

Composiciones farmacéuticas óticas espumables**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas óticas espumables que comprenden emulsiones de aceite en agua que comprenden un agente antibiótico y un gas propelente. Las composiciones farmacéuticas se administran al oído en la forma de espuma para tratar trastornos del oído.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La otitis externa que implica la porción del conducto auditivo del oído externo es un problema otológico común que tiene lugar en humanos principalmente durante tiempo caliente y húmedo. La otitis externa es cinco veces más frecuente en nadadores que en no nadadores. Es una inflamación aguda o crónica del epitelio del conducto auditivo externo. Puede desarrollarse en cualquier lugar desde la membrana timpánica al pabellón auricular. Se caracteriza variablemente por eritema, edema, sebo o exudados aumentados, y descamación del epitelio. En etapas posteriores, tiene lugar supuración en el conducto auditivo y puede disminuirse la audición. Más del 90% de los casos de Otitis Externa aguda (AOE) se deben a infecciones bacterianas.

15

20

La otitis externa es la enfermedad más común del conducto auditivo en perros y gatos, y se ve ocasionalmente en conejos (en los que se debe habitualmente al ácaro *Psoroptesuniculi*).

25

La otitis media implica infecciones del oído medio y es un problema otológico muy común en adultos y particularmente en niños. Se ha estimado que cerca del 95% de todos los niños experimentan uno o más episodios de otitis a los 9 años, y que aproximadamente el 15% de todas las visitas de niños a pediatras se deben a otitis media. En niños, la enfermedad se asocia a menudo con afecciones respiratorias superiores que activan una respuesta de secreción de transudado en la trompa de Eustaquio y en el oído medio. Las bacterias y virus migran desde la nasofaringe al oído medio a través de la trompa de Eustaquio, y pueden provocar que se bloquee la trompa de Eustaquio, evitando la ventilación y drenaje del oído medio.

30

El tratamiento común de la AOE consiste de antibióticos tópicos, con o sin esteroides, analgesia y evitar el agua. Las preparaciones óticas se suministran generalmente en forma de gotas para el oído. Los agentes antibióticos en gotas para el oído incluyen aminoglucósidos (principalmente neomicina) en combinación con polimixina B e hidrocortisona o fluoroquinolonas como ciprofloxacina y ofloxacina.

35

La ciprofloxacina es una fluoroquinolona antibacteriana segura y eficaz activa frente a un amplio espectro de bacterias gram-positivas y gram-negativas. La ciprofloxacina está presente como base de Ciprofloxacina y HCl de Ciprofloxacina.

40

Debido a sus seguridad y falta de ototoxicidad probadas, se prescriben gotas para el oído de ciprofloxacina estériles para tratar pacientes con membrana timpánica intacta o no intacta. Las composiciones óticas tópicas que contienen una combinación de o ciprofloxacina e hidrocortisona o ciprofloxacina y dexametasona se venden bajo el nombre de CIPRO HC™ y CIPRODEX™, respectivamente, por Alcon Laboratories, Inc.

45

La Patente U.S. N° 5.843.930 de Purwar et al. divulga una composición farmacéutica líquida no-ototóxica, tópica, ótica para el tratamiento de otitis externa y otitis media que comprende ciprofloxacina, un aumentador de la viscosidad no iónico, un conservante, agua suficiente para producir una composición acuosa, hidrocortisona en suspensión acuosa, lecitina, y polisorbato 20 a 80. La Patente U.S. N° 5.843.930 divulga además métodos para tratar la otitis que comprenden administrar la composición farmacéutica ótica tópicamente al oído.

50

La Patente U.S. N° 6.359.016 de Singh et al., divulga formulaciones de suspensión acuosa que comprenden ciprofloxacina, dexametasona, cloruro sódico como un agente de tonicidad iónica, un polímero no iónico, y un surfactante no iónico. Las formulaciones de acuerdo con la Patente U.S. N° 6.359.016 tienen un pH de 3-5 que puede ajustarse por NaOH/HCl y comprenden un sistema de tampón de acetato sódico y ácido acético. De acuerdo con la Patente U.S. N° 6.359.016, las formulaciones pueden comprender además haluro de amonio cuaternario como un conservante y un agente quelante.

55

La Patente U.S. N° 6.462.033 de Singh divulga un método para preparar una composición tópica que comprende ciprofloxacina e hidrocortisona. Las composiciones de la Patente U.S. N° 6.462.033 tienen excelente estabilidad física atribuida al método de su preparación, es decir, la hidrocortisona se dispersa con lecitina y opcionalmente con un surfactante de polisorbato durante más de 45 minutos antes de combinar la hidrocortisona con el resto de la composición.

60

La Patente U.S. N° 6.730.288 de Abram divulga composiciones farmacéuticas de espuma en aerosol que

65

incluyen un ingrediente farmacéuticamente activo, un agente oclusivo, un solvente acuoso, y un cosolvente orgánico, en donde el ingrediente farmacéuticamente activo es insoluble tanto en agua como el agente oclusivo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la Patente U.S. N° 6.730.288 son útiles para la administración tópica de los ingredientes farmacéuticamente activos en la piel.

5 La Patente U.S. N° 7.078.058 de Jones et al. divulga composiciones farmacéuticas espumables que comprenden un corticosteroide, un agente espumante de ruptura rápida, un propelente y un agente de tamponamiento. De acuerdo con la Patente U.S. N° 7.078.058, el agente espumante de ruptura rápida comprende un alcohol alifático, agua, un alcohol graso y un agente activo de superficie. Las composiciones de la Patente U.S. N° 7.078.058 están especialmente adecuadas para su uso en el tratamiento de varias enfermedades de la piel, y particularmente en el tratamiento de psoriasis del cuero cabelludo.

10 La Patente U.S. N° 7.186.416 de Popp et al. divulga sistemas de administración espumables que comprenden una composición de solvente, una composición de surfactante, un propelente y un ácido, particularmente útiles para la administración dermatológica de corticosteroide y agentes antifúngicos.

15 La Patente U.S. N° 7.700.076 de Tamarkin et al. divulga una composición de espuma cosmética o farmacéutica libre de alcoholes que comprende agua, un solvente hidrófobo, un agente de superficie activo, un agente gelificante, un componente activo seleccionado del grupo de urea, ácido de hidroxilo, y un potenciador terapéutico y un propelente. La espuma de acuerdo con la Patente U.S. N° 7.700.076 comprende además agentes activos y excipientes con propiedades terapéuticas que tienen penetración en la piel aumentada.

20 La Patente U.S. N° 8.030.362 de Eilat divulga una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno del oído en una forma seleccionada de una espuma y mousse que comprende: un agente farmacéutico que se sabe afecta a un trastorno del oído; un portador farmacéuticamente aceptable que comprende un agente dispersante que es un agente formador de espuma; y un dispositivo dispersante adaptado para la dispersión del agente farmacéutico mezclado con el portador al meato auditivo externo.

25 La Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 2010/143186 asignada al solicitante de la presente invención divulga una composición farmacéutica óptica espumable que comprende una emulsión de aceite en agua que comprende una fluoroquinolona, un disolvente hidrófobo, un emulsionante y/o un surfactante sintético, un agente estabilizante, un cosolvente polar, y agua; y un gas propelente comprimido, en donde la composición envasada en un recipiente está adaptada para formar espuma tras dispensarse del recipiente, la espuma teniendo una densidad de aproximadamente 0,1 gr/ml a aproximadamente 0,5 gr/ml.

30 La Publicación de Solicitud de Patente U.S. N° 2006/0233721 divulga una composición de emulsión de aceite en agua espumable que incluye: (a) un sistema de glóbulos de aceite seleccionado del grupo que consiste de cuerpos de aceite y glóbulos de aceite submicrónicos; (b) aproximadamente del 0,1% a aproximadamente el 5% por peso de por lo menos un agente estabilizante seleccionado del grupo que consiste de un surfactante no iónico que tienen un valor HLB de entre 9 y 16, un surfactante iónico, y un agente polimérico; y (c) un propelente de gas licuado o comprimido.

35 Hay una necesidad no satisfecha de formulaciones que comprendan composiciones clínicamente eficaces de un agente antibiótico que tras dispensarse desde un recipiente formen una forma de dosificación estable retenida en el oído del paciente para tratar trastornos del oído.

SUMARIO DE LA INVENCION

40 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas espumables útiles para la administración óptica que comprenden una emulsión de aceite en agua que comprende un agente antibiótico, que comprenden además opcionalmente un agente antiinflamatorio esteroideo, y un gas propelente. Particularmente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas espumables ópticas que comprenden una emulsión de aceite en agua que comprende un agente antibiótico de quinolona como ciprofloxacina y un gas propelente, y el uso de las mismas para tratar otitis. La presente invención tiene propiedades mejoradas en comparación con las composiciones anteriormente conocidas destinadas al mismo uso, en particular respecto al tiempo de residencia y pegajosidad de tal manera que la formulación de espuma funciona mejor y tiene una mayor eficacia en ensayos clínicos.

45 Se divulga ahora que las composiciones espumables de la invención que comprenden una emulsión de aceite en agua y un gas propelente comprimido, cuando se dispersa desde un recipiente, forman una espuma que se colapsa en el conducto auditivo más rápido que cuando la misma espuma se aplica a la piel. se divulga por lo tanto que una composición espumable aplicada al conducto auditivo debe formar una espuma que tenga mayor densidad de espuma que las espumas tópicas típicas para evitar el colapso rápido de la espuma y la posterior fuga rápida del oído de la composición licuada, así como para permitir administrar dosis terapéuticas de los agentes activos en el pequeño volumen del conducto auditivo. Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas espumables que forman una espuma que tiene una densidad de espuma mayor que la densidad de

espuma de las espumas tópicas comercialmente disponibles, y como tal son muy útiles para la administración ótica.

La presente invención divulga ahora que deben evitarse ciertos ingredientes inactivos para producir una espuma estable con el tiempo de residencia deseado en el oído. De acuerdo con los principios de la presente invención la espuma será lo suficientemente estable para permanecer dentro del oído durante un mínimo de por lo menos una hora. De acuerdo con los principios de la invención la espuma se colapsa al de una a tres horas de la administración de la espuma en el conducto auditivo. Por lo tanto, aunque deben evitarse alcoholes de cadena corta ya que estos alcoholes aceleran el colapso de la espuma, hay preferiblemente presente vaselina blanca en las composiciones espumables para estabilizar la espuma formada para obtener la velocidad de colapso de la espuma deseada en el conducto auditivo.

Las composiciones farmacéuticas espumables de la presente invención comprenden un pequeño número de excipientes, todos los cuales están aprobados para el uso ótico y/o tópico. En virtud del pequeño número de excipientes, la presente invención divulga composiciones espumables óticas rentables. Las composiciones de la presente invención producen una sensación tolerable y no reducen significativamente la capacidad de audición de sujetos humanos tratados con las composiciones. También, se descubrió que las composiciones espumables de la presente invención que comprenden ciprofloxacina eran estables tras almacenamiento a largo plazo, es decir, dos años a temperatura ambiente, reteniendo el contenido de antibiótico de quinolona. Como las composiciones espumables de la presente invención formaron una espuma estable en el conducto auditivo, dichas composiciones espumables proporcionaron exposición extendida del sujeto a los antibióticos de quinolona, permitiendo de este modo reducir la frecuencia de administración de los antibióticos de quinolona y por lo tanto evitaron la exposición del sujeto tratado a dosis más altas de antibióticos. Además, se descubrió que la composición farmacéutica espumable de la presente invención que comprende ciprofloxacina como el único agente activo cura sujetos que padecen de otitis externa aguda a dosis más bajas de antibióticos en comparación con las gotas para el oído disponibles que comprenden tanto ciprofloxacina como dexametasona. Por lo tanto, no solo se descubrió que las composiciones espumables de la presente invención proporcionaron una forma de dosificación de los antibióticos de quinolona con cumplimiento mejorado, sino que además tales composiciones mejoraron la eficacia del antibiótico al tratar la otitis externa y evitaron sorprendentemente la necesidad de usar un agente antiinflamatorio esteroideo.

La composición farmacéutica espumable de la presente invención es útil para tratar trastornos del oído externo y trastornos del oído medio. Mientras que dispensar la espuma al conducto auditivo permite tratar trastornos del oído externo, dispensar la espuma a través de un tímpano no intacto puede permitir tratar trastornos del oído medio. Las composiciones espumables de la presente invención comprenden por lo tanto ingredientes inactivos aprobados para trastornos del oído externo así como seguros para trastornos del oído medio. Se divulga en consecuencia que las composiciones espumables de la presente invención están desprovistas de propilenglicol así como de otros excipientes potencialmente ototóxicos.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica ótica espumable que comprende:

(a) una emulsión de aceite en agua que comprende:

- (i) un agente antibiótico en una cantidad efectiva para la acción antibacteriana;
- (ii) agua en una cantidad de por lo menos el 75% (p/p);
- (iii) aceite mineral en una cantidad de no más del 15% (p/p);
- (iv) un surfactante sintético farmacéuticamente aceptable para la aplicación ótica;
- (v) un agente espumante seleccionado de un alcohol graso y un ácido graso;
- (vi) vaselina blanca; y

(b) un gas propelente comprimido;

en donde la emulsión de aceite en agua está desprovista de co-solventes polares orgánicos, la emulsión de aceite en agua teniendo una osmolaridad de aproximadamente 280 mOsm/l a aproximadamente 320 mOsm/l, y en donde la composición envasada en un recipiente está adaptada para formar una espuma después de dispensarla desde el recipiente.

Debe entenderse que la composición farmacéutica ótica espumable de la presente invención se almacena como un líquido en un recipiente de aerosol o presurizado. Tras dispensarse desde el recipiente de aerosol, la composición farmacéutica ótica espumable forma espuma adecuada para la aplicación al oído. Por consiguiente, la composición farmacéutica de la presente invención cuando se administra al oído de un sujeto, por ejemplo un humano o un animal, está en la forma de una espuma.

De acuerdo con algunas realizaciones, el agua está presente en la composición en una cantidad que varía del 82% al 88% (p/p) del peso total de la emulsión, alternativamente en una cantidad que varía del 83% al 87% (p/p).

De acuerdo con realizaciones adicionales, el aceite mineral está presente en la composición en una cantidad que varía del 7% al 10% (p/p) del peso total de la emulsión. De acuerdo con una cierta realización, el aceite mineral está presente en una cantidad del 9% al 10% (p/p).

5 De acuerdo con algunas realizaciones, el surfactante sintético se selecciona del grupo que consiste de polisorbato 80, polisorbato 60, polisorbato 20, estearato PEG-40, tiloxapol, y combinaciones de los mismos. Cada posibilidad es una realización separada de la presente invención. De acuerdo con realizaciones adicionales, el surfactante sintético es polisorbato 80 presente en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% (p/p) del peso total de la emulsión. De acuerdo con realizaciones adicionales, el surfactante sintético es estearato PEG-40 presente en una cantidad de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 2% (p/p) del peso total de la emulsión. De acuerdo con alguna realización, el surfactante es una mezcla de polisorbato 80 y estearato PEG-40 presentes en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% (p/p) y aproximadamente del 0,25% a aproximadamente el 2% (p/p), del peso total de la emulsión, respectivamente. Alternativamente, el polisorbato 80 y el estearato PEG-40 están presentes en la emulsión en una cantidad de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 5% (p/p) y de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 2% (p/p) del peso total de la emulsión, respectivamente. De acuerdo con una cierta realización, el surfactante es una mezcla de polisorbato 80 y estearato PEG-40 presente en una cantidad del 3% (p/p) y del 1% (p/p) del peso total de la emulsión, respectivamente.

20 De acuerdo con más realizaciones adicionales, el agente espumante es un alcohol grado o aun ácido graso que tiene por lo menos 12 átomos de carbono en la cadena de carbono. De acuerdo con algunas realizaciones, el agente espumante se selecciona del grupo que consiste de alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, ácido esteárico y combinaciones de los mismos. Cada posibilidad es una realización separada de la presente invención. De acuerdo con realizaciones adicionales, el agente espumante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 2% (p/p) del peso total de la emulsión. De acuerdo con una cierta realización, el agente espumante es alcohol cetílico presente en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 2% (p/p) del peso total de la emulsión. De acuerdo con una cierta realización, el alcohol cetílico está presente en una cantidad de aproximadamente el 1% (p/p). De acuerdo con otras realizaciones, el agente espumante es alcohol cetosteárico, alcohol estearílico o ácido esteárico presente en una cantidad de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 2% (p/p), alternativamente en una cantidad del 0,5% al 1% (p/p) del peso total de la emulsión.

35 De acuerdo con otra realización adicional, la vaselina blanca está presente en una cantidad que no excede el 3% (p/p) del peso total de la emulsión. De acuerdo con ciertas realizaciones, la vaselina blanca está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,25% al 1% (p/p) del peso total de la emulsión, o alternativamente el 0,5% (p/p) del peso total de la emulsión, proporcionando de este modo la estabilidad de espuma deseada. Debe entenderse que la presente invención pueden comprender vaselina blanca y/o un compuesto orgánico que puede sustituir a la vaselina blanca, dicho compuesto orgánico se selecciona del grupo que consiste de alcanos, ácidos grasos, alcoholes de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos y éteres de alquilo, y comprende por lo menos ocho átomos de carbono. Dicho compuesto orgánico se caracteriza por ser sólido a 22° C, por tener un punto de fusión de por lo menos 35° C, y por estar aprobado para uso óptico.

45 De acuerdo con algunas realizaciones, el agente antibiótico es un agente antibiótico de quinolona. De acuerdo con realizaciones adicionales, el agente antibiótico de quinolona se selecciona del grupo que consiste de ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, finafloxacina, besifloxacina, JNJ-Q2, levofloxacina, lomefloxacina, nadifloxacina, norfloxacina, pefloxacina, rufloxacina, balofloxacina, gatifloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, pazufloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, tosufloxacina, clinafloxacina, gemifloxacina, sitafloxacina, trovafloxacina, prulifloxacina, garenoxacina, delafloxacina, marbofloxacina, enrofloxacina, danofloxacina, difloxacina, ibafloxacina, orbifloxacina, sarafloxacina y sales de los mismos. Cada posibilidad es una realización separada de la presente invención. De acuerdo con realizaciones adicionales, el agente antibiótico de quinolona se selecciona del grupo que consiste de ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, levofloxacina, marbofloxacina, enrofloxacina, finafloxacina, besifloxacina, JNJ-Q2, orbifloxacina, delafloxacina, pradofloxacina y sales de los mismos. De acuerdo con una cierta realización el antibiótico de quinolona es ciprofloxacina o una sal del mismo. De acuerdo con una realización ejemplar, la ciprofloxacina es clorhidrato de ciprofloxacina. De acuerdo con una realización adicional, la composición que comprende un antibiótico de quinolona es para uso animal. De acuerdo con una realización ejemplar, la quinolona para uso animal es marbofloxacina o enrofloxacina. La cantidad del antibiótico de quinolona varía del 0,1% al 1% (p/p) del peso total de la emulsión, alternativamente del 0,3% al 0,5% (p/p) del peso total de la emulsión. De acuerdo con una cierta realización, el antibiótico de quinolona es clorhidrato de ciprofloxacina presente en una cantidad del 0,3% al 0,4% (p/p) del peso total de la emulsión. De acuerdo con una realización ejemplar, el clorhidrato de ciprofloxacina está presente en una cantidad del 0,35% (p/p) del peso total de la emulsión.

65 De acuerdo con realizaciones adicionales, el agente antibiótico se selecciona del grupo que consiste de aminoglucósidos, ansamicinas, carbacefemas, carbapenémicos, cefalosporinas, glicopéptidos, lincosamidas, lipopéptidos, macrólidos, monobactámicos, nitrofuranos, oxazolidononas, penicilinas, polipéptidos, sulfonamidas y tetraciclinas.

De acuerdo con realizaciones adicionales, la composición farmacéutica puede comprender además un agente antiinflamatorio esteroideo seleccionado del grupo que consiste de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona, prednisona, acetónido de triamcinolona, mometasona, budesonida, acetónido de fluocinolona, betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona, acetato de cortisona, acetato de isoflupredona, pivalato de tixocortol, alcohol de triamcinolona, amcinonida, desonida, flucinonida, halcinonida, fluocortolona, hidrocortisona-17-butilato, hidrocortisona-17-valerato, dipropionato de aclometasona, dipropionato de betametasona, prednicartrato, 17-butilato de clobetasona, 17-propionato de clobetasol, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona y fluprednidenol. Cada posibilidad es una realización separada de la presente invención. De acuerdo con una cierta realización, el agente antiinflamatorio esteroideo es dexametasona. El esteroide antiinflamatorio está presente en la composición en una cantidad efectiva para la acción antiinflamatoria. Dicha cantidad varía típicamente del 0,01% al 3% (p/p) del peso total de la emulsión. De acuerdo con una cierta realización, el esteroide antiinflamatorio es dexametasona presente en una cantidad del 0,1% (p/p) del peso total de la emulsión.

De acuerdo con más realizaciones adicionales, la composición farmacéutica comprende además un agente de ajuste de la tonicidad o la osmolaridad. El agente de ajuste de la tonicidad o la osmolaridad se selecciona del grupo que consiste de sales, por ejemplo, cloruro sódico, cloruro potásico, y azúcares, por ejemplo, manitol, dextrosa, sorbitol. De acuerdo con una cierta realización el agente de tonicidad es cloruro sódico.

De acuerdo con realizaciones adicionales, la composición farmacéutica de la presente invención comprende además por lo menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste de un conservante, un agente modificador del pH, por ejemplo ácido acético y hidróxido de sodio o un sistema de tampón para lograr el pH deseado, edetato disódico y un agente antibacteriano. De acuerdo con otra realización, el conservante es cloruro de benzalconio. De acuerdo con otra realización adicional, el agente antibacteriano es ácido bórico.

De acuerdo con otras realizaciones más, el pH de la composición farmacéutica varía de aproximadamente 4 a aproximadamente 5. De acuerdo con una cierta realización, el pH de la composición farmacéutica varía de 4.3 a 4.8.

De acuerdo con más realizaciones adicionales, el gas propelente es hidrocarburos volátiles como butano, propano, isobutano, y mezclas de los mismos. La cantidad de gas propelente comprimido en la composición farmacéutica varía de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 8% por peso de la composición, alternativamente de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 6% y más alternativamente el 4% por peso de la composición. Debe entenderse que pueden usarse también propelentes del gas como, por ejemplo, hidrofluoroalcanos, clorofluoroalcanos, dimetil éteres y metil éteres como gas propelente en las composiciones de la presente invención.

De acuerdo con más realizaciones adicionales, la composición farmacéutica óptica espumable comprende además un agente analgésico. Entre los agentes analgésicos, se prefieren benzocaína, tetracaína, procaína y antipirina. Cada posibilidad es una realización separada de la presente invención.

De acuerdo con más realizaciones adicionales, la composición es para uso animal y comprende además un agente antifúngico. Entre los agentes antifúngicos pueden usarse nistatina, clotrimazol, miconazol, ketoconazol, fluconazol, tiabendazol, econazol, clomidazol, isoconazol, tioconazol, sulconazol, bifonazol, oxiconazol, fenticonazol, omoconazol, sertaconazol, flutrimazol, posaconazol. Cada posibilidad es una realización separada de la presente invención. De acuerdo con ciertas realizaciones, se prefieren nistatina, clotrimazol, miconazol, ketoconazol, fluconazol y tiabendazol.

De acuerdo con más realizaciones adicionales, la composición óptica espumable es para uso animal y puede comprender además un agente insecticida. Entre los agentes insecticidas pueden usarse piretrinas, piretroides, butóxido de piperonilo y N-octil biciclohepteno dicarboximida, o una combinación de los mismos. Cada posibilidad es una realización separada de la presente invención.

De acuerdo con algunas realizaciones, la composición farmacéutica óptica espumable comprende:

(a) una emulsión de aceite en agua que comprende:

- (i) HCl de ciprofloxacina en una cantidad del 0,35% (p/p) del peso total de la emulsión;
- (ii) agua en una cantidad del 82% al 88% (p/p) del peso total de la emulsión;
- (iii) aceite mineral en una cantidad del 7% al 10% (p/p) del peso total de la emulsión;
- (iv) un surfactante sintético seleccionado del grupo que consiste de polisorbato 80 en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% (p/p), y estearato PEG-40 en una cantidad de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 2% (p/p) del peso total de la emulsión;
- (v) alcohol cetílico en una cantidad de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 2% (p/p) del peso total de la emulsión;

ES 2 658 995 T3

(vi) vaselina blanca en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 1% (p/p) del peso total de la emulsión; y

5 (b) un gas propelente comprimido en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 8% (p/p) del peso total de la composición.

De acuerdo con realizaciones adicionales, la composición farmacéutica óptica espumable comprende una emulsión de aceite en agua que comprende: HCl de ciprofloxacina en una cantidad del 0,35% (p/p), agua en una cantidad del 84% al 87% (p/p), aceite mineral en una cantidad del 7% al 10% (p/p), polisorbato 80 en una cantidad del 3% al 5% (p/p), estearato PEG-40 en una cantidad del 1% al 2% (p/p), alcohol cetílico en una cantidad del 1% al 2% (p/p), vaselina blanca en una cantidad del 0,25% al 0,5% (p/p) del peso total de la emulsión, comprendiendo opcionalmente además por lo menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste de cloruro de sodio, cloruro de benzalconio, edetato disódico, ácido acético, ácido bórico e hidróxido de sodio. De acuerdo con una realización ejemplar, la composición farmacéutica puede comprender además dexametasona en una cantidad de aproximadamente el 0,1% (p/p) del peso total de la emulsión.

De acuerdo con realizaciones adicionales, el cloruro sódico está presente en una cantidad del 0,5% (p/p), el cloruro de benzalconio está presente en la composición en una cantidad del 0,01% (p/p), el edetato disódico está presente en una cantidad del 0,1% (p/p), el ácido acético está presente en una cantidad del 0,1% (p/p), el ácido bórico está presente en una cantidad del 0,01% al 0,04% (p/p) del peso total de la emulsión, y el hidróxido de sodio está presente en una cantidad para alcanzar un pH de la composición farmacéutica de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 antes de añadir el gas propelente comprimido.

De acuerdo con una cierta realización, la emulsión de aceite en agua comprende:

25

Ingrediente	% (p/p)
Agua	84.3
Aceite mineral	9
Polisorbato 80 (Tween 80)	3
Estearato PEG-40	1
Alcohol cetílico	1
Vaselina blanca	0.5
Acido acético	0.1
NaOH	0.025
EDTA (edetato disódico)	0.1
Cloruro de benzalconio	0.01
Acido bórico	0.03
NaCl	0.5
Clorhidrato de ciprofloxacina	0.35

30

35

40

45

50

De acuerdo con otra realización, la emulsión de aceite en agua comprende:

55

Ingrediente	% (p/p)
Agua	86.5
Aceite mineral	7
Polisorbato 80 (Tween 80)	3
Estearato PEG-40	1
Alcohol cetílico	1
Vaselina blanca	0.25

60

65

(continuación)

Ingrediente	% (p/p)
Acido acético	0.1
NaOH	0.025
EDTA (edetato disódico)	0.1
Cloruro de benzalconio	0.01
Acido bórico	0.03
NaCl	0.5
Clorhidrato de ciprofloxacina	0.35
Dexametasona	0.1

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno del oído que comprende administrar al conducto auditivo de un sujeto con necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica ótica espumable de acuerdo con los principios de la presente invención.

De acuerdo con algunas realizaciones, el sujeto es un humano. De acuerdo con realizaciones adicionales, el sujeto es un animal. De acuerdo con realizaciones adicionales, el animal es un animal doméstico. De acuerdo con ciertas realizaciones, el animal doméstico es un perro o un gato.

De acuerdo con realizaciones adicionales, el trastorno del oído se selecciona del grupo que consiste de trastorno del oído externo, trastorno del oído medio y trastorno del oído interno. Cada posibilidad es una realización separada de la presente invención. De acuerdo con una cierta realización, el trastorno del oído es otitis externa (oído de nadador). De acuerdo con otra realización, el trastorno del oído es otitis media. De acuerdo con una realización adicional, la otitis externa es otitis externa aguda. De acuerdo con una realización adicional, la otitis externa es otitis externa crónica. De acuerdo con realizaciones adicionales, la otitis media se selecciona del grupo que consiste de otitis media supurativa crónica y otitis media serosa o secretora debido a tubos de timpanostomía. Cada posibilidad es una realización separada de la presente invención.

De acuerdo con otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica espumable para tratar un trastorno del oído, la composición farmacéutica comprende: (a) una emulsión de aceite en agua que comprende: (i) un agente antibiótico en una cantidad efectiva para la acción antibacteriana; (ii) agua en una cantidad de por lo menos el 75% (p/p); (iii) aceite mineral en una cantidad de no más del 15% (p/p); (iv) un surfactante sintético aceptable para uso ótico; (v) un agente espumante seleccionado de un alcohol graso y un ácido graso; (vi) vaselina blanca; y (b) un gas propelente comprimido; en donde la emulsión de aceite en agua está desprovisto de co-solventes orgánicos polares, la emulsión de aceite en agua teniendo una osmolaridad de aproximadamente 280 mOsm/l a aproximadamente 320 mOsm/l, y en donde la emulsión de aceite en agua y el gas propelente comprimido envasado en un recipiente está adaptado para formar una espuma después de dispensarlo del bote de acuerdo con los principios de la presente invención.

Estas y otras realizaciones de la presente invención se entenderán mejor en relación con la descripción, ejemplos y reivindicaciones que siguen.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La FIG. 1 muestra una curva de supervivencia de Kaplan-Meier del tiempo estimado de finalización del dolor en sujetos tratados con Ciprodex® y FoamOtic.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición farmacéutica ótica oftálmica que comprende: (a) una emulsión de aceite en agua que comprende: (i) un agente antibiótico o una sal del mismo en una cantidad efectiva para la acción antibacteriana; (ii) agua en una cantidad de por lo menos el 75% (p/p); (iii) aceite mineral en una cantidad de no más del 15% (p/p); (iv) un surfactante sintético farmacéuticamente aceptable para la aplicación ótica; (v) un agente espumante; (vi) vaselina blanca; y (b) un gas propelente comprimido; en donde la emulsión está desprovista de co-solventes polares orgánicos, la emulsión de aceite en agua tiene osmolaridad de aproximadamente 280 mOsm/l a aproximadamente 320 mOsm/l, y en donde la composición que se envasa en un recipiente está adaptada para formar espuma estable tras dispensarse del bote.

Se divulga ahora que alcoholes de cadena corta aceleraban el colapso de la espuma. Se divulga además que los derivados de celulosa, como hidroxietilcelulosa, así como el emulsionante lecitina aumento la pegajosidad de algunas composiciones. La composición espumable de la presente invención está por lo tanto desprovista de alcoholes de cadena corta, y de acuerdo con una cierta realización la composición está desprovista de agentes gelificantes, como derivados de celulosa. De acuerdo con una realización adicional, la composición está desprovista de lecitina. Se divulga además que el monoestearato de glicerina (GMS) era ineficaz para estabilizar la espuma. En consecuencia, la composición está desprovista de GMSy otros co-solventes polares orgánicos como propilenglicol.

Se divulga además que las cantidades de excipientes afectaba a la estabilidad de la emulsión así como a la calidad de la espuma y la velocidad de colapso de la espuma. En consecuencia, un 1% (p/p) del surfactante sintético polisorbato 80 no era tan eficaz como un 3% o un 5% (p/p) del surfactante para estabilizar la emulsión y para mejorar la calidad de la espuma.

El agente espumante alcohol cetílico en cantidades del 0,25% y el 0,5% (p/p) no fue tan efectivo para estabilizar la emulsión y atenuar el colapso de la espuma como del 1% al 2% (p/p) que demostraron estabilizar tanto la emulsión como la espuma.

El surfactante sintético estearato PEG-40 en cantidades del 0,25% y del 0,5% no fue tan efectivo como del 1% al 2% (p/p) para estabilizar la emulsión o atenuar el colapso de la espuma.

Se descubrió que el aceite mineral mejoraba la calidad de la espuma y estabilizaba la espuma en cantidades del 9% o del 10% (p/p), mientras que se descubrió que concentraciones más bajas, por ejemplo 7% ó 8%, no eran tan efectivas.

La vaselina blanca en la cantidad del 1% (p/p) atenuó significativamente el colapso de la espuma, el 0,5% y 0,25% (p/p) tuvieron un efecto más leve en la velocidad de colapso de la espuma. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas espumables de la presente invención requieren ciertos excipientes a un intervalo de concentración estrecho para permitir obtener emulsiones de aceite en agua estables y espuma estable que se colapse en el conducto auditivo al de una a tres horas después de la administración.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas óticas espumables para su uso en el tratamiento de trastornos del oído en humanos y en animales. Debe entenderse que las composiciones para uso animal pueden comprender además agentes antifúngicos y/o agentes acaricidas.

El término "emulsión" describe una forma de dosificación que consiste de un sistema de dos fases comprendido de por lo menos dos líquidos inmiscibles, uno de los cuales se dispersa como gotitas (fase interna o dispersa) dentro de otro líquido (fase externa o continua) generalmente estabilizado con uno o más surfactantes o agentes emulsionantes. La emulsión de aceite en agua denota una emulsión donde el aceite está en la fase dispersa, y el agua está en la fase externa o continua.

El término "desprovisto" como se usa en la presente denota una cantidad de un excipiente que está presente en una cantidad de menos del 0,1% (p/p) de la emulsión, preferiblemente de menos de aproximadamente el 0,05% (p/p), y más preferiblemente está ausente. En referencia a co-solventes polares, el término "desprovisto" denota una cantidad de menos del 5% (p/p), preferiblemente de menos del 3% (p/p) o menos del 2% (p/p), más preferiblemente del menos del 1% (p/p) del peso total de la emulsión, y más preferiblemente los co-solventes polares están ausentes.

El término "velocidad de colapso de la espuma" denota las cinéticas de engrosamiento y destrucción de la espuma resultante de la ruptura de las burbujas o de la transferencia de gas de burbujas pequeñas a grandes y coalescencia de las burbujas que tiene lugar dentro del oído de un sujeto o dentro de un tubo.

El término "calidad de la espuma" denota la apariencia de la espuma que se gradúa de apariencia rica y cremosa (++++) a apariencia apenas espumosa, no cremosa (+).

El término "emulsión estable" denota una emulsión homogénea que tiene esencialmente separación no irreversible de dos fases.

El término "aproximadamente" como se usa en la presente denota $\pm 10\%$ del valor indicado.

El término "co-solvente polar" se refiere a un co-solvente orgánico, típicamente soluble en tanto agua como aceite. Ejemplos de co-solventes polares incluyen polioles, como glicerol (glicerina), propilenglicol, hexilenglicol, dietilenglicol, n-alcanoles de propilenglicol, y similares.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" es esa cantidad de un agente activo que es suficiente para proporcionar un efecto beneficios al sujeto al que se administra el agente activo. Más específicamente, una cantidad

terapéuticamente efectiva significa una cantidad de un antibiótico de quinolona y/o un agente antiinflamatorio esteroideo efectivo para aliviar o mejorar los síntomas de un trastorno del oído del sujeto que se está tratando. Cuando se trata otitis externa, el edema del oído, dolor del oído, supuración del oído, y sensibilidad al movimiento del trago/pabellón auricular son síntomas típicos.

5 Debe apreciarse que la composición espumable de la presente invención comprende agua en una cantidad del 82% al 88% (p/p) del peso total de la emulsión. Alternativamente la composición espumable comprende entre el 83% y el 87% (p/p) del peso total de la emulsión, o entre el 84% al 85% (p/p) del peso total de la emulsión.

10 Las composiciones de la presente invención comprenden un aceite mineral. El aceite mineral (por ejemplo Chemical Abstracts Service Registry número 8012-95-1) es una mezcla de hidrocarburos líquidos alifáticos, naftalénicos, y aromáticos que derivan del petróleo.

15 Los términos "surfactante" o un "agente activo de superficie" incluyen cualquier agente que une aceite y agua en la composición, en la forma de emulsión. Un equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB) de un surfactante indica su afinidad hacia el agua o aceite. La escala HLB varía de 1 (totalmente lipófilo) a 20 (totalmente hidrófilo), con 10 representando un equilibrio igual de ambas características. Los surfactantes hidrófilos forman emulsiones de aceite en agua (o/w). El HLB de una mezcla de dos emulsionantes es igual a la fracción de peso del emulsionante A multiplicado por su valor de HLB más la fracción del emulsionante B multiplicado por su valor HLB (peso promedio).

20 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, el surfactante tiene un equilibrio hidrófilo lipófilo (HLB) de entre aproximadamente 9 y aproximadamente 14, que es el HLB requerido(el HLB requerido para estabilizar una emulsión O/W de un aceite dado) de la mayoría de los aceites y solventes hidrófobos. Así, en una o más realizaciones, la composición contiene un único agente activo de superficie que tiene un valor HLB entre aproximadamente 9 y 14, y en una o más realizaciones, la composición contiene más de un agente activo de superficie y el peso promedio de sus valores HLB está entre aproximadamente 9 y aproximadamente 14. Ejemplos no limitativos de posibles surfactantes incluyen polisorbatos, como monolaurato de polioxietilensorbitán (polisorbato 20), monoestearato de polioxietilensorbitán (polisorbato 60) y monooleato de polioxietilensorbitán (polisorbato 80); tiloxapol; estearato de glicerilo; estearato PEG-40; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno (POE); poli(oxietileno) alquiléteres, como poli(oxietileno)cetil éter, poli(oxietileno)palmitil éter, hexadecil éter de óxido de polietileno, polietilenglicol cetil éter, y similares, y una combinación de los mismos.

25 La composición de la presente invención comprende además un agente espumante que puede actuar también como un emulsionante como se conoce en la técnica. Debe entenderse que el agente espumante permite obtener espuma de la velocidad de colapso deseada. El agente espumante puede ser un alcohol graso que tiene 12 o más carbonos en su cadena de carbono, como alcohol laurílico, alcohol mirístico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol citostearílico, alcohol oleílico y alcohol linoleílico, o mezclas de los mismos. Otros ejemplos de alcoholes grasos son alcohol araquidílico (C20), alcohol behenílico (C22), 1-triacontanol (C30), así como alcoholes con cadenas de carbono más largas (hasta C50).

40 De acuerdo con realizaciones adicionales, el agente antibiótico es un antibiótico de quinolona. De acuerdo con realizaciones adicionales, el agente antibiótico se selecciona del grupo que consiste de aminoglicosidos como amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, paromomicina, espectinomicina y similares; ansamicinas como geldamicina, herbicina, rifaximina, estreptomycin; carbacefems como loracarbef; carbapenems como ertapenem, doripenem, imipenem/cilastatin, meropenem; cefalosporinas como cefadroxilo, cefazolina, cefalotina o cefalotina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona, ceftarolina fosamil, ceftobiprol; glicopéptidos como teicoplanina, vancomicina, telavancina; lincosamidas como clindamicina, lincomicina; lipopéptidos como daptomicina; macrólidos como azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espiramicina; monobactámicos como aztreonam; nitrofuranos como furazolidona, nitrofurantoina; oxazolidononas como linezolid, posizolid, radezolid, torezolid; penicilinas como amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, metilicina, nafcilina, oxacilina, penicilina g, penicilina v, piperacilina, temocilina, ticarcilina y combinaciones de penicilinas con ácido clavulánico; polipéptidos como bacitracina, colistina, polimixina b; sulfonamidas como mafenida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina de plata, sulfadimetoxina, sulfamethizole, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol; tetraciclinas como tetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina; arsfenamida, cloranfenicol, fosfomicina, ácido fusídico, metronidazol, mupirocina, platensimicina, quinupristina/dalfopristina, tianfenicol, tigeciclina, tinidazol y trimetoprima, o una combinación de los mismos.

60 El "agente gelificante" como se refiere se define como un material polimérico de origen natural, un material polimérico semi-sintéticos, o un material polimérico sintético útiles como espesantes para proporcionar mayor viscosidad de la composición que la del agua. Los materiales poliméricos de origen natural incluyen, por ejemplo goma de algarrobbilla, alginato de sodio, caseinato de sodio, albúmina de huevo, agar de gelatina, alginato de sodio de goma de carragenano, goma xantana, extracto de semilla de membrillo, goma de tragacanto, almidón, almidones

65

químicamente modificados y similares. Los materiales poliméricos semi-sintéticos incluyen, por ejemplo, éteres de celulosa (por ejemplo, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), polivinilpirrolidona, polivinilalcohol, goma guar, goma hidroxipropil guar, almidón soluble, celulosas catiónicas, guars catiónicos y similares. Los materiales poliméricos sintéticos incluyen, por ejemplo, polímeros de carboxivinilo, polivinilpirrolidona, polímeros de ácido polivinilalcohol poliacrílico, polímeros de ácido polimetacrílico, polímeros de acetato de polivinilo, polímeros de cloruro de polivinilo, polímeros de cloruro de polivinilideno y similares.

Las composiciones de la presente invención pueden someterse a nano-dimensionamiento. Los métodos para el nano-dimensionamiento de composiciones son bien conocidos en la técnica e incluyen, pero no están limitados a, nano-dimensionamiento por un homogeneizador a alta presión.

La composición de la presente invención puede comprender además una variedad de excipientes de formulación. Tales excipientes pueden seleccionarse, por ejemplo, de conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio o alcohol bencílico); agentes modificadores del pH como ácido y base (por ejemplo, ácido acético e hidróxido de sodio, y similares) o agentes de tamponamiento para obtener el pH deseado; agentes de tonicidad (por ejemplo, sales como cloruro sódico); agentes antibacterianos (por ejemplo, ácido bórico o zinc); edetato disódico; antioxidantes (por ejemplo, α -tocoferol o una sal del mismo, hidroxitolueno butilado, y similares); y otros componentes de formulación usados en la técnica de las formulaciones.

Los propelentes de gas se usan para generar y administrar la composición espumable como una espuma. Ejemplos de propelentes de gas adecuados incluyen hidrocarburos volátiles como butano, propano, isobutano o mezclas de los mismos, y gases de fluorocarburos. La cantidad del propelente comprimido o gas licuado se adapta para proporcionar colapso de espuma al de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas tras la administración de la espuma en el oído de un sujeto. La cantidad del gas propelente comprimido se adapta para proporcionar densidad de espuma de aproximadamente 0,05 gr/ml a aproximadamente 0,15 gr/ml, alternativamente de aproximadamente 0,07 gr/ml a aproximadamente 0,11 gr/ml, más alternativamente de 0,07 gr/ml a 0,09 gr/ml.

Las composiciones de la presente invención pueden usarse para tratar trastornos del oído externo, trastornos del oído medio y trastornos del oído interno. Cada posibilidad es una realización separada de la presente invención. Los trastornos del oído externo incluyen, pero no están limitados a, otitis externa incluyendo otitis externa aguda y otitis externa crónica, bloqueo del conducto auditivo, otomicosis, miringitis granular, pericondritis y miringitis bullosa. Cada posibilidad es una realización separada de la presente invención. Los trastornos del oído medio incluyen, pero no están limitados a, otitis media incluyendo otitis media serosa y otitis media crónica, mastoiditis, tímpano roto y miringitis. Cada posibilidad es una realización separada de la presente invención. Los trastornos del oído interno incluyen, pero no están limitados a, enfermedad de Meniere y tinnitus. Cada posibilidad es una realización separada de la presente invención.

EJEMPLO 1

Formulaciones de espuma y caracterización

Se evaluaron las diferentes formulaciones de espuma para calidad de espuma, pH, apariencia tras la centrifugación, densidad de espuma, velocidad de colapso de la espuma in vitro e in vivo, y evaluación sensorial de la espuma en el oído como sigue:

Calidad de la espuma:

La inspección visual usada para caracterizar el grado de la espuma fue como sigue:

- Excelente (++++) - de apariencia muy rica y cremosa;
- Muy buena (+++) - de apariencia rica y cremosa;
- Buena (++) - de apariencia rica y cremosa, pero tiene estructura de burbujas grandes;
- Pobre (+) - apenas espumosa, tampoco cremosa, de apariencia líquida.

pH:

El pH se determinó durante el proceso de la preparación de la formulación y a nivel de la espuma. El pH también se midió en diferentes puntos temporales durante los estudios de estabilidad acelerada.

Prueba de centrifugación:

La prueba se dirigió a evaluar la estabilidad de la emulsión en condiciones aceleradas. Se usó centrifugación a alta velocidad para imitar el proceso de separación de fase que tendría lugar como resultado del tiempo. La prueba se realizó como sigue: Se pesó aproximadamente 1 gr de la formulación de emulsión y se hizo girar en un tubo de microcentrífuga durante 10 minutos a 3.000 RPM (equivalente a X600 g) o a 10.000 RPM

(equivalente a X6700 g). Se graduó la apariencia de la formulación de acuerdo con el grado de separación de fase como sigue:

5 Creemosidad (Cr.) - Capa superior-opaca, Capa inferior- trasparente o traslúcida, situación reversible [% de Creemosidad describe el porcentaje que ocupa la parte de la capa superior]: Grado ++++ es equivalente a 90%-100% de creemosidad (separación insignificante). Grado +++ es equivalente a 60%-90% de creemosidad. Grado ++ es equivalente a 30%-60% de creemosidad. Grado + es equivalente hasta 30% de creemosidad (separación significativa).

10 Densidad de la espuma:

15 La espuma se liberó de un bote presurizado en un cilindro graduado pre-pesado y se permitió que la espuma se expandiese a su volumen máximo. Se registraron el peso y el volumen de la espuma. La densidad de la espuma se definió como el peso registrado dividido por el volumen final tras la expansión de la espuma. La prueba se realizó y registró 3 veces independientemente.

Velocidad de colapso de la espuma in vitro:

20 La velocidad de colapso de la espuma in vitro se determinó administrando una composición espumable en un tubo de vidrio transparente. El tubo de vidrio se pre-calentó y se mantuvo a 40° C hasta dos horas. En diferentes puntos temporales se evaluó el volumen de espuma restante visualmente y se expresó en porcentaje del volumen inicial.

25 Velocidad de colapso de la espuma in vivo:

 La espuma se introdujo en el conducto auditivo de sujetos humanos adultos sanos y se registro el momento de la aplicación. Se evaluó el porcentaje de espuma restante en diferentes puntos temporales hasta 3 horas. Se permitió que los sujetos continuaran sus actividades normales durante el estudio.

30 Determinación analítica de ciprofloxacina y dexametasona en las formulaciones:

35 Para determinar la cantidad de ciprofloxacina y dexametasona presente en las formulaciones de espuma, se usó un método basado en Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (UPLC) para probar las emulsiones (desprovistas de propelente) designadas en la presente a continuación fórmula a granel o emulsión a granel así como las formulaciones de espuma que contenían el propelente.

Desarrollo de la Espuma:

40 La Tabla 1 enumera los excipientes usados para el desarrollo de la formulación.

45

50

55

60

65

Tabla 1: Excipientes de la Formulación

Excipiente	Papel en la formulación
Fase oleosa	
Aceite mineral	Aceite, emoliente
Alcohol cetílico	Agente espumante, emulsionante
Alcohol Cetoestearílico	Agente espumante, emulsionante
Alcohol estearílico	Agente espumante, emulsionante
Acido esteárico	Agente espumante, emulsionante
Estearato PEG-40	Surfactante
Fase acuosa	
Agua	Solvente
Polisorbato 80	Surfactante
Acido acético	agente modificador de pH
Cloruro de benzalconio	Conservante
Hidróxido de sodio	agente modificador de pH
Cloruro sódico	Agente de tonicidad
EDTA disódico	
Acido bórico	
Propano, Butano, Isobutano	Propelente

Preparación de formulaciones espumables

1. Fase acuosa

Se añadieron ácido acético, NaOH, EDTA, ácido bórico, NaCl, Cloruro de benzalconio, y Polisorbato 80 al agua y se agitaron en una placa caliente mientras se calentaba a 70° C hasta que se obtuvo una solución clara.

Se añadió luego HCl de Ciprofloxacina y se agitó durante 5 minutos a 70° C.

2. Fase oleosa

Se agitaron aceite mineral, estearato PEG 40, alcohol cetílico y vaselina blanca en una placa caliente mientras se calentaba a 70° C hasta que se obtuvo una fase clara (5-10 minutos).

3. Emulsificación/Homogeneización

La fase oleosa se añadió a la fase acuosa mientras se homogeneizaba usando un homogeneizador Kinematica Polytron (Model PT10-35). La homogeneización continuó durante 3 minutos adicionales (para 2 kg de emulsión). Posteriormente, la emulsión se mezcló a 450 rpm, luego a 300 rpm a temperatura ambiente con impulsor (diámetro del agitador 6,5 cm, longitud del eje 32 cm). El pH se determinó y ajustó como era necesario. Se pesó la emulsión y se añadió agua si era necesario.

4. Procedimiento de envasado

Se lavaron botes y válvulas con etanol y se llenaron con 12±1 gr de emulsión. Las válvulas se engastaron en el bote. Se añadió la mezcla de propelente de hidrocarburo (0,48 ± 0,1 gr; 4% p/p de la formulación final).

Resultados

Se prepararon inicialmente tres formulaciones y se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Formulaciones N° 62, 65 y 67.

Ingrediente	Formulación N°62 (%)	Formulación N°65 (%)	Formulación N°67 (%)
HCl de Ciprofloxacina	0.35	0.35	0.35
Dexametasona	0.1	0.1	0.1
Agua	85	85	86
Aceite mineral	7	7	7
Polisorbato 80	3	2.4	2.4
Estearato PEG-40	0.5	1	0.5
Alcohol cetílico	1	1	0.5
Acido acético	0.1	0.1	0.1
Hidróxido de sodio	0.025	0.025	0.025
EDTA	0.1	0.1	0.1
Cloruro de benzalconio	0.02	0.02	0.02
Acido bórico	0.04	0.04	0.04
Cloruro sódico	0.1	0.1	0.1

Las formulaciones N° 62 y N° 65 resultaron en una espuma que se colapsó al de 20 minutos tras dispensarse a un tubo a 40° C o el conducto auditivo, goteando del oído una vez colapsada. La formulación N° 67 resultó en espuma que se colapsó incluso más rápido, es decir, al de pocos minutos en un tubo a 40° C y en el conducto auditivo. Como la cantidad de alcohol cetílico en la formulación N° 67 era la mitad de la cantidad en las formulaciones N° 62 y N° 65, los resultados indicaron que la cantidad de alcohol cetílico debería ser de aproximadamente el 1% (p/p) para obtener espuma estable.

En el curso de desarrollar composiciones espumables que formen espuma estable en el canal auditivo, se añadieron varios excipientes como vaselina blanca, glicerol, monoestearato de glicerina, lecitina e hidroxietilcelulosa (HEC) a las composiciones.

Tabla 3. Formulaciones N° 32, 36, 38, 40 y 77

Ingrediente	N°32 % (p/p)	N°36 % (p/p)	N°38 % (p/p)	N°40 % (p/p)	N°77 % (p/p)
Agua	78	77.8	77.85	87.95	87.5
Aceite mineral	5	5	5	5	7
Polisorbato 80	3	3	3	3	3
Estearato PEG-40	1	1	1	1	1
Alcohol cetílico	1	1	1	1	1
Vaselina blanca	2	2	2	2	
Glicerol	10	10	10		
Monoestearato de glicerina		0.2			
Lecitina			0.15		
Acido cítrico				0.05	
Hidroxietilcelulosa					0.1

La formulación N° 36 a la que se añadió monoestearato de glicerina (GMS) para aumentar la consistencia de la espuma no formó espuma estable ya que se colapsó al de pocos minutos. Las formulaciones N° 38 y N° 77 a las que se añadió lecitina o HEC, respectivamente, eran pegajosas. La formulación N° 40 a la que se añadió ácido

cítrico resultó en espuma que colapso al de pocos minutos.

Para estabilizar la espuma, se evaluó la presencia de estearato PEG-40

5

Tabla 4. Formulaciones N° 57, 58, 61 y 62.

10

Ingrediente	N°57	N°58	N°61	N°62
Agua	82.5	84.5	85.5	85
Aceite mineral	7	7	7	7
Polisorbato 80	3	3	3	3
Estearato PEG-40	1	1	0	0.5
Alcohol cetílico	1	1	1	1
Vaselina blanca	2	0	0	0
Glicerina	0	0	0	0
Acido acético	0.1	0.1	0.1	0.1
NaOH	0.025	0.025	0.025	0.025
EDTA	0.01	0.01	0.01	0.1
BAC	0.01	0.01	0.01	0.01
Acido bórico	0.03	0.03	0.03	0.03
Ciprofloxacina	0.35	0.35	0.35	0.35
Dexametasona	0.1	0.1	0.1	0.1
NaCl	0.9	0.9	0.9	0.9

15

20

25

30

35

Se descubrió que las formulaciones N° 57 y 58 enumeradas en la Tabla 4 formaban una espuma estable bajo condiciones in-vitro mientras que la formulación N°61 formó una espuma que se colapsó rápidamente (rotura rápida) bajo estas condiciones). Los resultados indicaron que el estearato PEG-40 es esencial para la estabilidad de la espuma. La formulación N° 62 formó una espuma estable sin embargo cuando se aplicó al oído se colapsó al de aproximadamente 10 minutos y una fracción de la formulación goteó fuera del oído.

40

Se realizaron experimentos adicionales dirigidos a desarrollar composiciones espumables que muestran colapso de espuma 60 minutos después de dispensarlas desde un bote en el oído y que no goteaban del canal auditivo una vez licuadas.

45

50

55

60

65

Tabla 5. Formulaciones N° 104, 109, 111 y 112.

Ingrediente	N°104 % (p/p)	N°109 % (p/p)	N°111 % (p/p)	N°112 % (p/p)
Agua	85.8	86.3	86.5	86.5
Aceite mineral	7	7	7	7
Polisorbato 80	3	3	3	3
Estearato PEG-40	1	1	1	1
Alcohol cetílico	1	1	1	1
Vaselina blanca	1	0.5	0.25	0.1
Acido acético	0.1	0.1	0.1	0.1
NaOH	0.025	0.025	0.025	0.025
EDTA (edetato disódico)	0.1	0.1	0.1	0.1
Cloruro de benzalconio	0.01	0.01	0.01	0.01
Acido bórico	0.03	0.03	0.03	0.03
NaCl	0.9	0.9	0.9	0.9
HCl de ciprofloxacina	0.35	0.35	0.35	0.35
Dexametasona	0.1	0.1	0.1	0.1

La formulación N° 104 que contenía un 1% de vaselina blanca (p/p) del peso total de la emulsión formó espuma estable que mostró colapso menor en oído tres horas después de dispensarse del recipiente. Por el contrario, la formulación N° 112 que contenía 0,1% (p/p) de vaselina blanca, se colapsó al de 30 a 60 minutos tras dispensarse del recipiente. Se descubrió que las formulaciones N° 109 y N° 111 mostraban la estabilidad de espuma deseada, concretamente mostraron colapso significativo en el conducto auditivo 60 a 120 minutos tras la dispensación.

EJEMPLO 2

Optimización de excipientes de la formulación

Ajuste de osmolaridad

Para lograr la osmolaridad requerida (-300 mOsm/l), se añadieron cantidades crecientes de cloruro sódico a la fórmula N° 62 (preparado en ausencia de cloruro sódico). La osmolaridad de las fórmulas se midió usando el osmómetro Advanced® Model 3300. Los resultados indicaron que la adición de cloruro sódico a una concentración final de 0,5% p/p a la fórmula N° 62 aumentó la osmolaridad de 91 mOsm/l a 285 mOsm/l. Se demostró además que la adición de 0,25% p/p de vaselina blanca aumento la osmolaridad por 15 mOsm/l. Por lo tanto, las fórmulas que comprenden un 0,5% p/p de cloruro sódico y hasta el 0,5% p/p de vaselina blanca están dentro del intervalo aceptable de osmolaridad.

Ajuste de Polisorbato 80

La optimización del Polisorbato 80 se realizó en la formulación N° 109.

Tabla 6. Formulación N° 109 con cantidades crecientes de polisorbato 80

Ingredientes	N°109 Polisorbato 80 (1%)	N°109-Control Polisorbato 80 (3%)	N°109 Polisorbato 80 (5%)
	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)
Agua	88.735	86.735	84.735
Aceite mineral	7	7	7
Polisorbato 80	1	3	5
Estearato PEG-40	1	1	1
Alcohol cetílico	1	1	1
Vaselina blanca	0.5	0.5	0.5
Acido acético	0.1	0.1	0.1
NaOH	0.025	0.025	0.025
EDTA	0.1	0.1	0.1
Cloruro de benzalconio	0.01	0.01	0.01
Acido bórico	0.03	0.03	0.03
NaCl	0.5	0.5	0.5
Total	100	100	100

Tabla 7. Características de la espuma de las formulaciones de la Tabla 6.

Separación de fórmula a granel - tras almacenamiento a 25°C durante 7 días	+++	++++	++++
Separación de fórmula a granel - tras almacenamiento a 40°C durante 7 días	+++	++++	++++
Resultados de centrifugación 3.000 RPM	++++	+++	+++
Resultados de centrifugación 10.000 RPM	+++	++	+++
Calidad de la espuma	+++	++++	++++
Colapso de la espuma tras almacenamiento a 5°C durante 7 días	++++	++++	+++
Colapso de la espuma tras almacenamiento a temperatura ambiente durante 7 días	++++	++++	++++
Colapso de la espuma tras almacenamiento a 40°C durante 7 días	++++	++++	++++

Como se muestra en la Tabla 7, la calidad de la espuma se redujo cuando la cantidad de polisorbato 80 se redujo al 1% (p/p) de la emulsión. Adicionalmente, la formulación que contenía 1% de polisorbato 80 mostró mayor separación que la de las formulaciones que tenían cantidades mayores de polisorbato 80. No se encontró ninguna ventaja cuando se aumentó la cantidad de polisorbato 80 del 3% al 5% (p/p del peso total de la emulsión).

Ajuste de Alcohol Cetílico

Para optimizar la cantidad de alcohol cetílico, se preparó la formulación N° 109 con del 0,25% al 1% (p/p de alcohol cetílico).

Tabla 8. Formulación N° 109 con cantidades crecientes de alcohol cetílico

	N°109 Alcohol cetílico 0.25%	N°109 Alcohol cetílico 0.5%	N°109-Control - Alcohol cetílico	N°109 Alcohol cetílico 2.0%
5	Ingredientes			
	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)
	Agua	87.485	87.235	86.735
10	Aceite mineral	7	7	7
	Polisorbato 80	3	3	3
	Estearato PEG-40	1	1	1
15	Alcohol cetílico	0.25	0.5	2
	Vaselina blanca	0.5	0.5	0.5
	Acido acético	0.1	0.1	0.1
20	NaOH	0.025	0.025	0.025
	EDTA	0.1	0.1	0.1
25	Cloruro de benzalconio	0.01	0.01	0.01
	Acido bórico	0.03	0.03	0.03
	NaCl	0.5	0.5	0.5
30	Total	100	100	100

Tabla 9. Características de la espuma de las formulaciones de la Tabla 8.

35	Separación de fórmula a granel - tras almacenamiento a 25°C durante 7 días	+	++	++++	++++
	Separación de fórmula a granel - tras almacenamiento a 40°C durante 7 días	+	+	++++	++++
40	Resultados de centrifugación 3.000 RPM	+	+++	+++	++++
	Resultados de centrifugación 10.000 RPM	+	++	++	++++
	Calidad de la espuma	++++	++++	++++	++++
45	Colapso de la espuma tras almacenamiento a 5°C durante 7 días	+	+++	++++	++++
	Colapso de la espuma tras almacenamiento a temperatura ambiente durante 7 días	+	++++	++++	++++
50	Colapso de la espuma tras almacenamiento a 40°C durante 7 días	+	++++	++++	++++

Como se muestra en la Tabla 9, el colapso de la espuma se aceleró cuando la cantidad de alcohol cetílico se redujo al 0,25% o el 0,5% (p/p del peso total de la emulsión). Adicionalmente, las formulaciones que tenían 0,25% o 0,5% (p/p) de alcohol cetílico mostraron mayor separación en comparación con las formulaciones que tenían cantidades más altas de alcohol cetílico. Aumentar la cantidad de alcohol cetílico del 1% al 2% (p/p) no tuvo efecto significativo en la estabilidad de la espuma.

Ajuste de estearato PEG-40

60

65

Tabla 10. formulación N° 109 con cantidades crecientes de estearato PEG-40.

Ingredientes	N°109 Estearato PEG-40 0.25%	N°109 Estearato PEG-40 0.5%	N°109-Control - Estearato PEG-40 1%	N°109 Estearato PEG-40 2%
	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)
Agua	87.485	87.235	86.735	85.735
Aceite mineral	7	7	7	7
Polisorbato 80	3	3	3	3
Estearato PEG-40	0.25	0.5	1	2
Alcohol cetílico	1	1	1	1
Vaselina blanca	0.5	0.5	0.5	0.5
Acido acético	0.1	0.1	0.1	0.1
NaOH	0.025	0.025	0.025	0.025
EDTA	0.1	0.1	0.1	0.1
Cloruro de benzalconio	0.01	0.01	0.01	0.01
Acido bórico	0.03	0.03	0.03	0.03
NaCl	0.5	0.5	0.5	0.5
Total	100	100	100	100

Tabla 11. Características de la espuma de las formulaciones de la Tabla 10

Separación de fórmula a granel - tras almacenamiento a 25°C durante 7 días	++++	++++	++++	++++
Separación de fórmula a granel - tras almacenamiento a 40°C durante 7 días	++++	++++	++++	++++
Resultados de centrifugación 3.000 RPM	++++	++++	+++	++++
Resultados de centrifugación 10.000 RPM	+++	++	++	+
Calidad de la espuma	++++	++++	++++	++++
Colapso de la espuma tras almacenamiento a 5°C durante 7 días	++	+++	++++	++++
Colapso de la espuma tras almacenamiento a temperatura ambiente durante 7 días	++++	++++	++++	++++
Colapso de la espuma tras almacenamiento a 40°C durante 7 días	++++	++++	++++	++++

Como se muestra en la Tabla 11, el colapso de la espuma de las formulaciones almacenadas a 5° C durante 1 semana se aceleró cuando se redujo la cantidad de estearato PEG-40 al 0,25% y el 0,5% (p/p del peso total de la emulsión). En base a los resultados del ensayo de centrifugación, aumentar la cantidad de estearato PEG-40 al 2% (p/p) aumentó la separación de la formulación.

Ajuste de la concentración de fórmula de aceite mineral

Tabla 12. Formulación N° 109 con cantidades crecientes de aceite mineral

Ingredientes	N°109-ControlAceite mineral 7%	N°109 Aceite mineral 8%	N°109 Aceite mineral 9%	N°109 Aceite mineral 10%
	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)
Agua	86.735	85.735	84.735	83.735
Aceite mineral	7	8	9	10
Polisorbato 80	3	3	3	3
Estearato PEG-40	1	1	1	1
Alcohol cetílico	1	1	1	1
Vaselina blanca	0.5	0.5	0.5	0.5
Acido acético	0.1	0.1	0.1	0.1
NaOH	0.025	0.025	0.025	0.025
EDTA	0.1	0.1	0.1	0.1
Cloruro de benzalconio	0.01	0.01	0.01	0.01
Acido bórico	0.03	0.03	0.03	0.03
NaCl	0.5	0.5	0.5	0.5
Total	100	100	100	100

Tabla 13. Características de la espuma de las formulaciones de la Tabla 12.

Separación de fórmula a granel - tras almacenamiento a 25°C durante 7 días	++++	++++	++++	++++
Separación de fórmula a granel - tras almacenamiento a 40°C durante 7 días	++++	++++	++++	++++
Calidad de la espuma tras 1 mes de almacenamiento a 5° C	+	++	+++	ND
Colapso de la espuma tras almacenamiento a 5° C durante 14 días	+	++	++++	ND
Colapso de la espuma tras almacenamiento a 40°C durante 1 mes	++++	++++	++++	++++

Como se muestra en la Tabla 13, el colapso de espuma se aceleró tras el almacenamiento a 5° C durante 1 mes de todas las formulaciones probadas. Sin embargo, aumentando la cantidad de aceite mineral del 7% al 9% mejoró la estabilidad física de la espuma a temperaturas bajas.

Reemplazos de alcohol cetílico

Tabla 14. Formulación N° 109 con varios agentes espumantes

	N°109 con alcohol cetoestearílico [0.25% - 1%]	N°109 con alcohol estearílico [0.25% - 1%]	N°109 con Acido esteárico [0.25% - 1%]
	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)
Agua	[83.7-87.4]	84.735	85.735
Aceite mineral	7	10	9
Polisorbato 80	3	3	3
Estearato PEG-40	1	1	1
Alcohol cetílico (estearato de polioxilo 40)			
Agua	-	-	-

(continuación)

	N°109 con alcohol cetoestearílico [0.25% - 1%]	N°109 con alcohol estearílico [0.25% - 1%]	N°109 con Acido esteárico [0.25% - 1%]
5	Ingredientes	% (p/p)	% (p/p)
	Alcohol cetoestearílico	[0.25 - 1.0]	-
10	Alcohol estearílico	-	[0.25 -1.0]
	Acido esteárico	-	[0.25 - 1.0]
	Vaselina blanca	0.5	0.5
15	Acido acético	0.1	0.1
	NaOH	0.025	0.025
	EDTA	0.1	0.1
20	Cloruro de benzalconio	0.01	0.01
	Acido bórico	0.03	0.03
	NaCl	0.5	0.5
25	Total	100	100

Todas las formulaciones mostraron que el alcohol cetoestearílico, el alcohol estearílico o el ácido esteárico a cantidades del 0,5% y el 1,0% (p/p del peso total de la emulsión) pueden reemplazar al alcohol cetílico. Los resultados mostraron calidad de espuma y velocidad de colapso de la espuma comparables de la formulación N° 109 que tiene un 9% de aceite mineral.

EJEMPLO 3

Estabilidad de las formulaciones

Estabilidad de ciprofloxacina en las formulaciones

La estabilidad de la ciprofloxacina en la formulación N° 109 (ver Tabla 15 en la presente a continuación) se evaluó a temperatura ambiente controlada y a condiciones de envejecimiento aceleradas. La formulación se envasó en botes de aluminio, se engastó con válvulas comerciales y se incubó a 25° C o 40° C durante periodos de tiempo diferentes. Las muestras de las formulaciones se tomaron en el momento cero (0 meses) y tras seis meses de almacenamiento y se probaron por UPLC para el contenido de ciprofloxacina y sus productos relacionados/de degradación conocidos

Tabla 15: Formulaciones N° 109 y N° 109-F usadas para estudios de estabilidad

Ingredientes	N°109 % (p/p)	N°109-F % (p/p)
Agua	86.385	86.285
Aceite mineral	7	7
Polisorbato 80	3	3
Estearato PEG-40	1	1
Alcohol cetílico	1	1
Vaselina blanca	0.5	0.5
Acido acético	0.1	0.1
NaOH	0.025	0.025
EDTA	0.1	0.1
Cloruro de benzalconio	0.01	0.01
Acido bórico	0.03	0.03

(continuación)

Ingredientes	N°109 % (p/p)	N°109-F % (p/p)
NaCl	0.5	0.5
HCl de Ciprofloxacina	0.35	0.35
Dexametasona	--	0.1
Total	100	100

Tabla 16. Estabilidad de Ciprofloxacina en fórmula N° 109

Etiqueta de la muestra	Condiciones de almacenamiento	Periodo de almacenamiento	Ciprofloxacina		Sustancias Relacionadas con Ciprofloxacina , % de ficha técnica		
			% p/p	% de ficha técnica	Etilenediamina de Ciprofloxacina	Formamida de Ciprofloxacina	Total
N°109-C	25°C	6 meses	0.338	96.5	0.00	0.00	0.00
N°109-C	40°C	6 meses	0.343	98.0	0.07	0.00	0.07

Los resultados presentados en la Tabla 16 muestran que la concentración de Ciprofloxacina no cambió significativamente tras la incubación a 25° C o 40° C durante hasta 6 meses. Además, no se encontró cambio significativo en el nivel de sustancias relacionadas con la degradación de Ciprofloxacina. Los resultados demuestran en consecuencia que la formulación desarrollada es químicamente estable y muestra una vida útil potencialmente larga. Es bien conocido que el almacenamiento a 40° C durante 6 meses es considerado indicativo de la estabilidad de un producto durante no menos de 24 meses a temperatura ambiente.

Estabilidad de ciprofloxacina y dexametasona en la formulación

La estabilidad de la ciprofloxacina y la dexametasona en la formulación N°109-F (ver Tabla 15 en la presente anteriormente) se evaluó a temperatura ambiente controlada y a condiciones de envejecimiento aceleradas. La formulación se envasó en botes de aluminio, engastados con válvulas comerciales y se incubaron a 25° C o 40° C durante diferentes periodos de tiempo. Las muestras de las formulaciones se tomaron en el momento cero (0 meses) y en varios puntos temporales hasta tres meses de almacenamiento y se probaron por UPLC para el contenido de ciprofloxacina y dexametasona. Los resultados presentados en la Tabla 17 muestran que la concentración de ciprofloxacina y dexametasona no cambió significativamente tras la incubación a 25° C o 40° C durante hasta 3 meses. Los resultados demuestran que la formulación N° 109-F es químicamente estable y muestra una vida útil potencialmente larga.

Tabla 17. Estabilidad de la ciprofloxacina y la dexametasona en la formula N°109-F

Fórmula 109-F	Condiciones de almacenamiento	0 meses	1.5 meses	3 meses
Ciprofloxacina [% de ficha técnica]	25°C	99.6%	99.1%	101.5%
	40°C	99.6%	98.1%	95.3%
Dexametasona [%de ficha técnica]	25°C	102.3%	107.2%	103.1%
	40°C	102.3%	95.0%	94.3%

EJEMPLO 4

Actividad antibiótica de la formulación

Cuando se intentó validar un método para la enumeración microbiana de la formulación de acuerdo con la Farmacopea US, se descubrió que la formulación N°109 (ver Ejemplo 2 en la presente anteriormente) mató rápidamente todas las cepas de bacterias probadas (*Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027). Se usaron varios enfoques incluyendo una dilución masiva de la fórmula (por lo menos 800 veces), y una dilución de 100 veces de la formulación seguido por la filtración y enjuague

del filtro. En todos los casos el método no pudo validarse ya que la recuperación de las bacterias inoculadas no cumplió los requisitos de la Farmacopea. Pruebas adicionales demostraron que el agente antibiótico en la formulación se había enjuagado efectivamente de los filtros, sin embargo debido a su alta concentración y rápida eficacia letal la recuperación de bacterias fue nula o insuficiente. Se concluyó por lo tanto que una variedad de bacterias no podían contaminar la formulación. La enumeración cuantitativa de hongos como *Candida albicans* ATCC 10231 y *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 indicó que las formulaciones (formulación N°109 del EJEMPLO 2 en la presente anteriormente) preparadas usando buenos procedimientos de fabricación menos de 1 CFU/gr (es decir, las formulaciones no estaban contaminadas).

Adicionalmente, las pruebas de desafío demostraron que la formulación puede evitar la contaminación que puede tener lugar durante el uso o durante la fabricación del producto. Como se muestra anteriormente, el crecimiento bacteriano fue inviable; por lo tanto los estudios de desafío se realizaron con levaduras y mohos. Los requisitos para la efectividad antimicrobiana se cumplen si no tiene lugar aumentos del recuento inicial calculado para levaduras y mohos en los días 7, 14 y 28. Como se muestra en la Tabla 18, en el caso de la formulación N° 109-C divulgada en la presente anteriormente, no sólo no hubo aumento en el recuento inicial, sino que se encontró una reducción logarítmica de 5,0 para tanto la levadura *Candida albicans* como el moho *Aspergillus brasiliensis* tras 14 días de almacenamiento.

Tabla 18. Efectividad antimicrobiana de la formulación N°109-C

Punto temporal	<i>Candida albicans</i> (ATCC 10231) [CFU/gr]	<i>Aspergillus brasiliensis</i> (ATCC 16404) [CFU/gr]
Tras la inoculación y antes de la adición del propelente	500000	280000
Tras la adición del propelente	53000	59000
Tras 7 días	<10	50
Tras 14 días	<10	<10
Tras 28 días	<10	<10

Los resultados de la Tabla 16 indican que si el producto se contaminó accidentalmente durante la fabricación, el conservante y el agente antibiótico presentes en la formulación eliminarán los microbios introducidos y el producto se descontaminará.

EJEMPLO 5

Estudio Clínico

Se realizó un estudio clínico para evaluar la seguridad, eficacia, y no inferioridad clínica de un tratamiento de una vez al día con una composición espumable designada fórmula N°109-C (que contiene sólo ciprofloxacina como el ingrediente activo, ver Tabla 19 en la presente a continuación) en comparación con la aplicación dos veces al día de una suspensión de gotas para el oído comercial de ciprofloxacina y dexametasona (Ciprodex® fabricado por Alcon Labs) en el tratamiento de Otitis Externa Difusa Aguda (oído de nadador).

Tabla 19. Ingredientes de la formulación N°109-C

Ingredientes	#109-C % (p/p)
Agua	84.385
Aceite mineral	9
Polisorbato 80	3
Estearato Peg-40	1
Alcohol cetílico	1
Vaselina blanca	0.5
Acido acético	0.1
NaOH	0.025

(continuación)

Ingredientes	#109-C % (p/p)
EDTA	0.1
Cloruro de benzalconio	0.01
Acido bórico	0.03
NaCl	0.5
HCl de Ciprofloxacina	0.35
Total	<u>100</u>

El estudio era estudio abierto, ciego para el evaluador, aleatorizado, paralelo, comparativo y multicentro, se incluyeron 220 sujetos de 6 meses de edad y mayores diagnosticados con Otitis Externa de origen presuntamente bacteriano. Los criterios de inclusión y resultado incluyeron los signos y síntomas de la enfermedad: edema auditivo, eritema auditivo, supuración auditiva, y sensibilidad al movimiento del trago/pabellón auricular. El estudio, cumpliendo con las directrices GCP, se realizó en 2 hospitales y 8 clínicas comunitarias en Israel de Julio a Octubre del 2013. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento: 1) tratamiento una vez al día con FoamOtic Cipro, es decir la formulación de espuma ótica N°109-C; o 2) tratamiento dos veces al día con gotas para el oído comerciales Ciprodex® fabricadas por Alcon Labs. De los 220 pacientes incluidos, se encontraron 199 sujetos elegibles para ser incluidos en el conjunto de análisis "Por Protocolo" que consistía de 97 sujetos que se trataron con el tratamiento de espuma ótica y 102 sujetos que se trataron con gotas para el oído.

Ambos tratamientos continuaron durante 7 días. Se tomaron cultivos microbianos de los sujetos en la visita inicial (considerada día 1), en una visita durante el tratamiento, y post-tratamiento en la visita de prueba de curación (Visita 3, días 8-11). Tras la finalización del tratamiento, se evaluaron los signos y síntomas de la infección y se compararon con el valor inicial. Los sujetos se consideraron "**Curados**" si el médico consideraba que no era necesario tratamiento con antibiótico adicional en la prueba de visita de curación (Visita 3) mientras que se considero sujetos con "**Fracaso**" de tratamiento si era necesario tratamiento con antibiótico adicional. Para medir el tiempo de finalización del dolor se requirió a los sujetos que completaran dos veces al día un diario de dolor de acuerdo con una escala análoga visual (VAS) siendo cero (0) sin dolor y 10 el dolor concebible más alto. Los datos de niños pequeños se recogieron usando una "Escala de Dolos en las Caras" con puntuaciones de 0, 2, 4, 6, 8, ó 10, siendo '0' = 'sin dolor' y '10' = 'mucho dolor'. El tiempo de finalización del dolor se definió como el tiempo transcurrido desde la primera dosis tomada para la primera situación en la que la puntuación de dolor se informó como cero (0) siendo cero (0) todas las puntuaciones de dolor posteriores informadas.

Los resultados en la Tabla 20 muestran que las tasas de curación de FoamOtic aplicada una vez al día y Ciprodex® aplicada dos veces al día eran similares. El porcentaje de sujetos curados fue del 94,85% en el grupo tratado con espuma (92 de 97 sujetos) y 96,08% en el grupo de Ciprodex® (98 de 102). Las tasas de fracaso fueron del 5,15% y del 3,92% para el grupo tratado con espuma y el tratado con Ciprodex®, respectivamente. Las diferencias encontradas no eran estadísticamente significativas (valor p del Test exacto de Fisher 0,7429).

Tabla 20: Resultados clínicos (por análisis de protocolo).

Rama de tratamiento	Tasa de curación (sujetos que no requirieron terapia con antibióticos adicional)	Tasa de fracaso (sujetos que requirieron terapia con antibióticos adicional)
FoamOtic	94.85% (92/97)	5.15% (5/97)
Ciprodex®	96.08% (98/102)	3.92% (4/102)

Los resultados indican por lo tanto que el tratamiento una vez al día con espuma ótica (Formulación N°109-C) que contiene ciprofloxacina como el único ingrediente activo fue tan eficiente como la aplicación dos veces al día de gotas para el oído comerciales que contenían dos ingredientes activos: ciprofloxacina y dexametasona. Cabe destacar que la concentración de ciprofloxacina en la formulación de espuma y en las gotas para el oído era idéntica.

Adicionalmente, no había diferencias en los niveles de tasas de curación observadas para FoamOtic y Ciprodex® en niños y adultos. En niños (sujetos de 6 meses a 18 años de edad) la tasa de curación alcanzada en el grupo tratado con espuma fue del 96,30% mientras que la tasa de curación en el grupo tratado con Ciprodex® fue del 95,74%. De manera similar, en adultos, la tasa de curación alcanzado por el Foam fue del 93,02% y en el grupo de Ciprodex® fue del 96,36% (ver Tabla 21). Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas valor p del Test exacto de Fisher 1,000 y 0,6512 para niños y adultos, respectivamente).

Tabla 21. Tasas de curación alcanzadas en niños y adultos tratados con FoamOtic o Ciprodex®

Grupo de edad	Rama de Tratamiento	Tasa de Curación (sujetos que no requirieron terapia con antibióticos adicional)	Tasa de fracaso (sujetos que requirieron terapia con antibióticos adicional)
Niños	FoamOtic	96.30% (52/54)	3.70% (2/54)
	Ciprodex®	95.74% (45/47)	4.26% (2/47)
Adultos	FoamOtic	93.02% (40/43)	6.98% (3/43)
	Ciprodex®	96.36% (53/55)	3.64% (2/55)

Tiempo de finalización del dolor: curvas de supervivencia Kaplan-Meier basadas en los datos censurados de los diarios de dolor mostraron que el tiempo de finalización del dolor era similar entre los dos grupos de tratamiento (valor p de test log-rank = 0,8163, FIG. 1). El tiempo mediano de finalización del dolor fue 3,97 días en el grupo de FoamOtic y 4,58 días en el grupo tratado con Ciprodex (Tabla 22 siguiente). Se obtuvieron resultados comparables cuando se miraba el percentil 75 y 25. Por lo tanto, el FoamOtic que contiene sólo ciprofloxacina y aplicado una vez al día detuvo el dolor de una manera similar a las gotas para el oído aplicadas dos veces al día que contenían un esteroide (dexametasona) además de ciprofloxacina.

Tabla 22. Tiempo estimado de finalización del dolor en los grupos de sujetos tratados con FoamOtic o Ciprodex®

Estimaciones de cuartiles	Tiempo de finalización del dolor (días desde el comienzo del tratamiento)	
	FoamOtic (n=97)	Ciprodex® (n=102)
75	6.49	6.48
50	3.97	4.58
25	2.63	2.85

Así, los presentes resultados demuestran la eficacia clínica de la espuma ótica en comparación con las gotas para los oídos comerciales. Los resultados demuestran que cuando se aplica una vez al día en forma de espuma ótica, una dosis más baja de ciprofloxacina en ausencia de esteroide antiinflamatorio proporciona el mismo alivio que la combinación de ciprofloxacina y dexametasona en la forma de gotas para el oído aplicadas dos veces al día.

Los resultados indican claramente que la espuma ótica de la presente invención presenta una ventaja sobre las gotas para los oídos comerciales logrando el efecto terapéutico deseado al tratar otitis externa aguda con aproximadamente la mitad de cantidad de agente antibiótico y sin la necesidad de esteroide presente en la composición farmacéutica Ciprodex® aplicada dos veces al día.

Los expertos en la técnica apreciarán que la presente invención no está limitada por lo que se ha mostrado y descrito particularmente en la presente anteriormente. Más bien, el alcance de la invención está definido por las reivindicaciones que siguen.

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica ótica espumable que comprende:

5 (a) una emulsión de aceite en agua que comprende:

- 10 (i) un agente antibiótico en una cantidad efectiva para la acción antibacteriana;
 (ii) agua en una cantidad de por lo menos el 75% (p/p) del peso total de la emulsión;
 (iii) aceite mineral en una cantidad de no más del 15% (p/p) del peso total de la emulsión;
 (iv) un surfactante sintético farmacéuticamente aceptable para uso ótico;
 (v) un agente espumante seleccionado de un alcohol graso y un ácido graso;
 (vi) vaselina blanca; y

15 (b) un gas propelente comprimido;

20 en donde la emulsión de aceite en agua está desprovista de co-solventes polares orgánicos, los co-solventes polares orgánicos siendo polioles seleccionados del grupo que consiste de glicerol, propilenglicol, hexilenglicol, dietilenglicol y n-alcanoles de propilenglicol, la emulsión de aceite en agua teniendo una osmolaridad de aproximadamente 280 mOsm/l a aproximadamente 320 mOsm/l, y en donde la composición, envasada en un recipiente, está adaptada para formar una espuma después de dispensarla desde el recipiente.

2. La composición farmacéutica ótica espumable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente antibiótico es un agente antibiótico de quinolona.

25 3. La composición farmacéutica ótica espumable de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el agente antibiótico de quinolona se selecciona del grupo que consiste de ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, levofloxacina, marbofloxacina, enrofloxacina, finafloxacina, besifloxacina, JNJ-Q2, orbifloxacina, delafloxacina, pradofloxacina, y sales de los mismos.

30 4. La composición farmacéutica ótica espumable de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la ciprofloxacina está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 1% (p/p) del peso total de la emulsión; o en donde la ciprofloxacina es clorhidrato de ciprofloxacina presente en una cantidad de aproximadamente el 0,35% (p/p).

35 5. La composición farmacéutica ótica espumable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un agente antiinflamatorio esteroideo seleccionado del grupo que consiste de dexametasona, hidrocortisona y sales de los mismos, preferiblemente en donde la dexametasona está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 3% (p/p) del peso total de la emulsión.

40 6. La composición farmacéutica ótica espumable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agua está presente en una cantidad del 82% al 88% (p/p), preferiblemente en la que el agua está presente en una cantidad del 83% al 87% (p/p); o en la que el aceite mineral está presente en una cantidad del 7% al 10% (p/p), preferiblemente en la que el aceite mineral está presente en una cantidad del 9% al 10% (p/p); o en la que el surfactante sintético está seleccionado del grupo que consiste de polisorbatos, estearato PEG, y combinaciones de los mismos, preferiblemente en la que el surfactante es una mezcla de polisorbato 80 y estearato PEG-40 presente en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% y aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 2% (p/p), respectivamente, del peso total de la emulsión; o en la que el alcohol graso se selecciona del grupo que consiste de alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol citostearílico, preferiblemente en la que el alcohol cetílico está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 2% (p/p) del peso total de la emulsión.

55 7. La composición farmacéutica ótica espumable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la emulsión de aceite en agua comprende:

- 60 (i) clorhidrato de ciprofloxacina en una cantidad de aproximadamente el 0,35% (p/p);
 (ii) agua en una cantidad que varía del 82% al 88% (p/p);
 (iii) aceite mineral en una cantidad del 7% al 10% (p/p);
 (iv) polisorbato 80 y estearato PEG-40 en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% (p/p) y de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 2% (p/p), respectivamente;
 (v) alcohol cetílico en una cantidad de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 2% (p/p);
 (vi) vaselina blanca en una cantidad de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 1% (p/p).

65 8. La composición farmacéutica ótica espumable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que

la emulsión de aceite en agua comprende:

- (i) clorhidrato de ciprofloxacina en una cantidad de aproximadamente el 0,35% (p/p);
- (ii) agua en una cantidad que varía del 83% al 87% (p/p);
- (iii) aceite mineral en una cantidad del 9% al 10% (p/p);
- (iv) polisorbato 80 y estearato PEG-40 en una cantidad de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 5% (p/p) y de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 2% (p/p), respectivamente;
- (v) alcohol cetílico en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 2% (p/p);
- (vi) vaselina blanca en una cantidad de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 0,5% (p/p).

9. La composición farmacéutica ótica espumable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además por lo menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste de un agente de tonicidad, un agente modificador del pH, edetato disódico, un agente antibacteriano, un antioxidante, y un conservante.

10. La composición farmacéutica ótica espumable de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el agente de tonicidad es cloruro sódico presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5% (p/p); o en la que el agente modificador del pH es ácido acético e hidróxido de sodio; o en la que el conservante es cloruro de benzalconio presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01% (p/p); o en la que los agentes modificadores del pH mantienen el pH de la composición a de aproximadamente 4 a aproximadamente 5.

11. La composición farmacéutica ótica espumable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el gas propelente comprimido es una mezcla de hidrocarburos presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 8% por peso de la composición.

12. La composición farmacéutica ótica espumable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende:

Agua	84.3
Aceite mineral	9
Polisorbato 80	3
Estearato PEG-40	1
Alcohol cetílico	1
Vaselina blanca	0.5
Acido acético	0.1
NaOH	0.025
EDTA (edetato disódico)	0.1
Cloruro de benzalconio	0.01
Acido bórico	0.03
NaCl	0.5
Clorhidrato de ciprofloxacina	0.35

13. La composición farmacéutica ótica espumable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de un trastorno del oído.

14. La composición farmacéutica ótica espumable para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el sujeto es un humano; o en donde el sujeto es un animal, preferiblemente un animal doméstico seleccionado del grupo que consiste de un perro y un gato.

15. La composición farmacéutica ótica espumable para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno del oído se selecciona del grupo que consiste de trastornos del oído externo, trastornos del oído medio, y trastornos del oído interno, preferiblemente en donde el trastorno del oído externo es otitis externa.

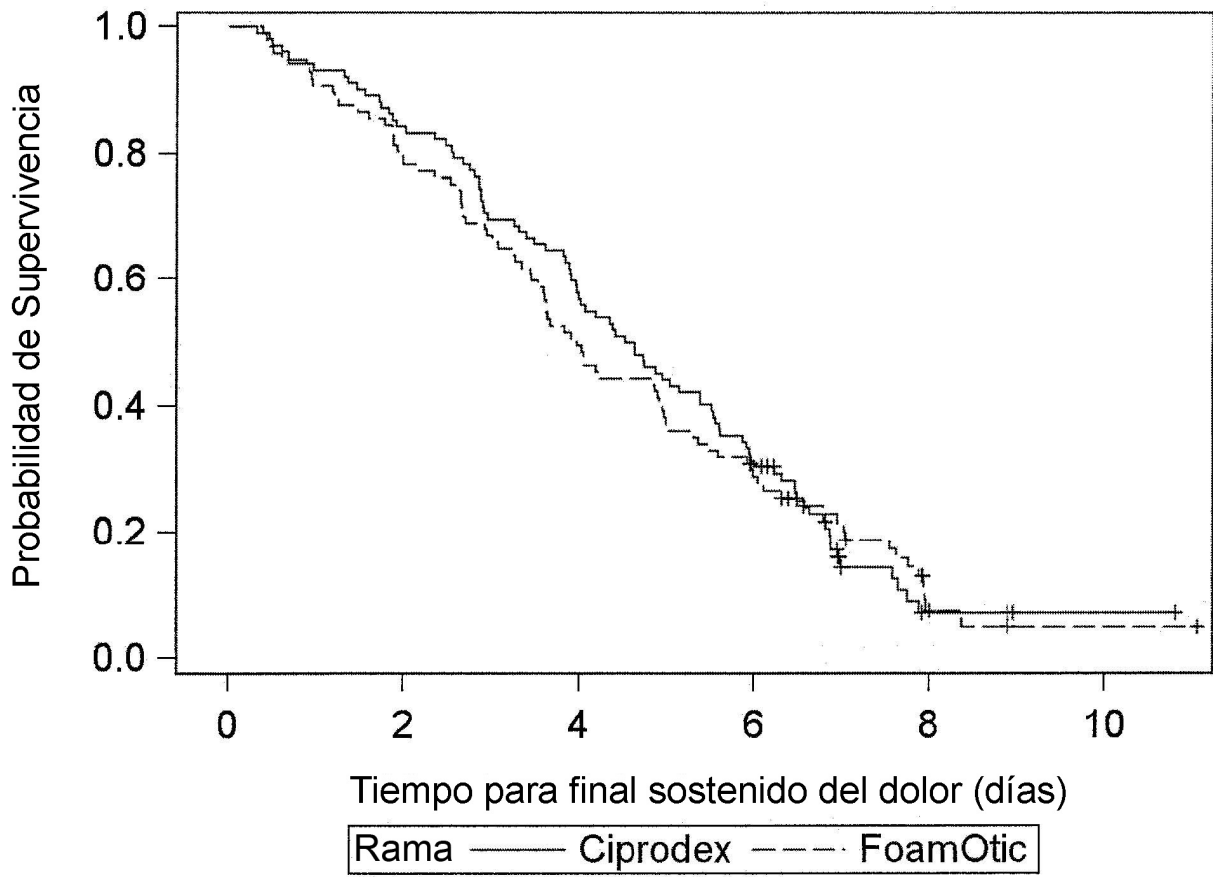


FIG.1