

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 082**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/10** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2007.01)  
**A61K 47/24** (2006.01)  
**A61K 31/137** (2006.01)  
**A61K 31/573** (2006.01)  
**A61K 31/7048** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2000 PCT/US2000/23540**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2017 WO01037806**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2000 E 00959479 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 1233753**

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

30 Prioridad:

**28.11.1999 US 450884**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.04.2018**

73 Titular/es:

**SCIENTIFIC DEVELOPMENT & RESEARCH, INC.  
(50.0%)  
286 Union Avenue  
Belleville, NJ 07109-2053, US y  
MAUTONE, ALAN JOSEPH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MAUTONE, ALAN, JOSEPH**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 663 082 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición y método para el tratamiento de otitis media

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se relaciona con el campo de composiciones farmacológicas y a métodos para utilizar tales composiciones con el fin de mejorar el flujo tanto de fluidos de origen natural como de agentes farmacológicos a través de la trompa de eustaquio de mamíferos.

## 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La otitis media es una afección patológica común a las especies de mamíferos y más común en los niños. Durante los episodios de otitis media, se acumula fluido en el oído medio o, como también se conoce, en la cavidad timpánica.

15 La otitis media aguda es una afección en la que la acumulación de fluido en el oído medio se acompaña de signos o síntomas de infección del oído (incluidas tanto las etiologías virales como las bacterianas). Tal patología puede exhibir un tímpano abultado acompañado de dolor o, en algunos casos, perforación de la membrana timpánica. Tales perforaciones también pueden estar acompañadas de drenaje de material purulento. Por el contrario, la otitis media con efusión se caracteriza por la acumulación de líquido dentro de la cavidad timpánica sin signos de infección.

20 Tanto la otitis media aguda como la otitis media con efusión pueden causar dolor considerable a medida que aumenta la presión, positiva o negativamente, dentro de los confines de la cámara timpánica. Los antibióticos, esteroides y antiinflamatorios en combinación con esteroides se han utilizado para tratar la otitis media. Los antihistamínicos/descongestionantes también se han utilizado en el tratamiento de la otitis media con efusión.

25 Las características anatómicas del oído medio definen lo que se puede describir como una cámara sellada. En su borde lateral, el oído medio está efectivamente aislado del meato auditivo externo (en ausencia de un tímpano perforado), por la membrana timpánica. Medialmente, el oído medio está efectivamente sellado desde el oído interno por una pared ósea. La pared posterior de la cavidad timpánica se comunica con un antro mastoideo grande pero efectivamente sellado. Solo la pared anterior del oído medio contiene un pasaje para comunicación efectiva fuera de la cavidad timpánica. Allí, una vía natural proporcionada por el conducto auditivo o, como también se le conoce, la trompa de eustaquio, proporciona comunicación con la nasofaringe.

30 Como se indicó anteriormente, durante los episodios de otitis media aguda, la dolorosa presión aumentada del oído medio puede resolverse naturalmente a través de una perforación resultante y drenaje a través de la membrana timpánica. Sin embargo, el aumento de la presión del fluido asociado con la otitis media con efusión no se resuelve a través de este mecanismo. De hecho, para aquellos pacientes que sufren otitis media por períodos prolongados, y especialmente para aquellos que evidencian una pérdida auditiva asociada significativa, la miringotomía con la colocación de un tubo de timpanostomía puede ser indicada como un medio para igualar la presión del oído medio y para restablecer la audición normal. Recientemente, la cirugía con láser también se ha utilizado para proporcionar una abertura a través de la membrana timpánica a través de la cual puede drenar el fluido atrapado en el oído medio. Además de las perforaciones del tímpano producidas por la infección (otitis media aguda), la miringotomía y la cirugía con láser, la anatomía de los mamíferos proporciona la trompa de eustaquio, la vía natural de drenaje del oído medio, descrita anteriormente. Desafortunadamente, durante los episodios de otitis media con efusión (OME), un momento en el que la vía natural y las funciones de alivio de presión de la trompa de eustaquio serían más útiles, aumentar la presión necesaria para abrir el lumen (como se describe con más detalle arriba y abajo), elimina de manera efectiva este medio de aliviar la presurización del oído medio. Se cree que la reducción de la permeabilidad de la trompa de eustaquio es una de las causas principales de la OME en pacientes pediátricos. De hecho, se sabe que la OME eleva la presión de apertura de la trompa de eustaquio independientemente de otras condiciones patológicas que afectan a este conducto. El término "presión de apertura" tal como se utiliza a lo largo de esta divulgación y dentro de las reivindicaciones, se refiere a la presión, típicamente medida en milímetros de mercurio, necesaria para abrir el lumen del canal auditivo y proporcionar una vía abierta entre la nasofaringe y cavidad timpánica

55 El tratamiento de la otitis media mediante la administración de agentes antiinflamatorios, antibióticos, descongestionantes y/o antihistamínicos, o combinaciones de los mismos, tiene una eficacia limitada ya que, en ausencia de perforación, actualmente no existe un método para la aplicación directa de tales fármacos directamente a los tejidos diana de la trompa de eustaquio y/o del oído medio. Las aplicaciones sistémicas de fármacos por vía parenteral u oral, aunque lleguen eventualmente a la trompa de eustaquio y al oído medio, pueden tener efectos sistémicos adversos y lo que es más importante, no son especialmente eficaces para administrar una dosis concentrada de los fármacos aplicables donde realmente se necesitan, directamente a los tejidos diana. En pocas palabras, la anatomía de la cámara sellada del oído medio ha constituido, hasta el presente, una barrera para la aplicación directa de un fármaco.

Aunque el lumen central de la trompa de eustaquio proporciona una vía hacia la cavidad timpánica, está, como se describe a continuación, normalmente cerrada y es resistente al paso de fluido debido a su configuración anatómica inherente. Durante episodios de otitis media, las tensiones superficiales relativamente altas presentes en la interfase aire/líquido localizadas sobre el revestimiento epitelial del lumen del canal aumentan aún más la presión de apertura requerida para abrir este canal. Aunque la aplicación directa de agentes terapéuticamente activos, efectivos en el tratamiento de otitis media, al lumen de la trompa de eustaquio, y a través del lumen al oído medio, sería altamente ventajosa en el tratamiento de la otitis media, no se ha divulgado aún ningún método o composición capaz de superar la tensión superficial dentro de la luz del canal para facilitar la apertura del canal y el transporte de dichos fármacos a lo largo de la luz y hacia los tejidos del oído medio. Lo que se necesita es una composición y un método para aplicarlo, especialmente formulado y adaptado para disminuir la tensión superficial del canal auditivo a fin de disminuir la presión de apertura del mismo proporcionando así un conducto abierto para agentes terapéuticos, eficaces en el tratamiento de la otitis media, para viajar a través de dicho canal para tratar efectivamente dicha condición.

Las condiciones patológicas pueden surgir de y pueden causar cambios en los valores de tensión superficial de las interfases aire/líquido en otros órganos de la anatomía de los mamíferos. El "sistema tensioactivo" de origen natural secretado sobre el revestimiento epitelial del pulmón que es deficiente en casos de R.D.S. se sabe que está compuesto por una mezcla compleja de lípidos, proteínas y carbohidratos (como se describe en una revisión reciente: *Surfactants and the Lining of the Lung*, The John Hopkins University Press, Baltimore, 1988). La función principal del sistema tensioactivo es estabilizar los alvéolos y las vías respiratorias pequeñas asociadas contra el colapso al disminuir la tensión superficial en la interfase aire/líquido. Ahora se cree que la acción del componente fosfolípido del sistema tensioactivo es la principal fuente del poderoso efecto de reducción de la tensión superficial del sistema de agente tensioactivo de origen natural del pulmón. Más específicamente, se sabe que los diacilfosfolípidos totalmente saturados, principalmente, dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC) proporcionan propiedades de equilibrio líquido y anticlapso para el revestimiento epitelial del pulmón. Además de DPPC, los agentes dispersantes, que también se encuentran en el sistema tensioactivo de origen natural, ayudan a DPPC a formar rápidamente una película de dispersión uniforme en las superficies de aire/líquido del pulmón. Dichos agentes de dispersión incluyen ésteres de colesterol tales como, por ejemplo, palmitato de colesterol (CP); fosfolípidos tales como, por ejemplo, diacilfosfatidilgliceroles (PG), diacilfosfatidiletanolaminas (PE), diacilfosfatidilserinas (PS), diacilfosfatidilinositol (PI), esfingomielina (Sph) y Cardiolipina (Card); y prácticamente cualquier otro fosfolípido, cualquiera de los lisofosfolípidos; o cualquiera de los plasmalógenos, dialquilfosfolípidos, fosfonolípidos, carbohidratos y proteínas tales como, por ejemplo, albúmina, proteínas tensioactivas pulmonares A, B, C y D. El sistema tensioactivo de origen natural se describe adicionalmente en la patente de los Estados Unidos No. 5,306,483.

Se ha administrado DPPC a bebés con síndrome de dificultad respiratoria como medida terapéutica. Para este propósito, DPPC se ha administrado por medio de un generador de aerosol acuoso (utilizado con una incubadora en la que el bebé residió durante el tratamiento). La administración endotraqueal también se ha utilizado. La terapia con DPPC se ha tipificado como que utiliza tensioactivos naturales (cosechados a partir de pulmones porcinos o bovinos) o compuestos sintéticos comercialmente sintetizados.

También se ha divulgado hasta ahora utilizar agentes terapéuticos, en combinación con agentes tensioactivos/dispersantes para administrar eficazmente la terapia con fármacos de manera uniforme a lo largo de todo el revestimiento epitelial del pulmón. La Patente de Estados Unidos No. 5,306,483 (la "patente 483") divulga un proceso para preparar figuras cristalinas de lípidos en propulsores de fluorocarbono para la administración de sustancias terapéuticamente activas que forman fluidos amorfos en la administración en la interfase aire/líquido del pulmón y que pueden utilizarse como un sistema efectivo de administración de fármacos. Más específicamente, dicha patente divulga un proceso que comprende (a) preparar una mezcla de uno o más lípidos del grupo de fosfolípidos conocidos como fosfatidilcolinas y uno o más agentes dispersantes, en forma de polvo, y una sustancia terapéuticamente activa y uno o más propulsores de fluorocarbono, dichos lípidos, agentes de dispersión y sustancias terapéuticamente activas que son insolubles en los propulsores; y (b) evaporar los propulsores de la mezcla. La patente '483 enseña la combinación de dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC) o cualquiera de los otros fosfolípidos de cadena de acilo totalmente saturados, 80,0 a 99,5% en peso, y otros agentes de dispersión, por ejemplo, fosfolípidos tales como, pero no limitados a PG, PE, PS, PI, lisofosfolípidos, plasmalógenos, dialquilfosfolípidos, fosfonolípidos de diéter, cardiolipina, esfingomielina, 0,5 a 20,0% en peso, lípidos neutros como ésteres de colesterol tales como, pero no limitados a, palmitato de colesterol, oleato de colesterol, estearato de colesterol, 0,5 a 10% en peso, carbohidratos, tales como, pero no limitados a, glucosa, fructosa, galactosa, neumogalactano, dextrosa, 0,5 a 10% en peso, y proteínas tales como, pero sin limitarse a, albúmina, proteínas específicas de tensioactivo pulmonar A, B, C, y D, 0,5 a 10% en peso, compuestos en estructuras lipídico-cristalinas en propulsores de fluorocarbono (tanto cloro como hidrofluorocarbono) en los que agentes terapéuticamente activos, fármacos y otros materiales se pueden transportar a los pulmones después de la liberación desde y a través de un nebulizador de dosis medida. Los agentes dispersantes a los que se hace referencia en la patente '483 son compuestos tales como los fosfolípidos, lisofosfolípidos, plasmalógenos, dialquilfosfolípidos, fosfonolípidos, carbohidratos y proteínas descritos anteriormente. La función del agente de dispersión es ayudar a DPPC, u otros fosfolípidos tales como, por ejemplo, DPPG, en adsorción rápida y formación de una película de dispersión sobre las superficies de aire/líquido de los pulmones. Además, la patente '483 también divulga un proceso para preparar tales

figuras cristalinas lipídicas en propulsores de fluorocarbono sin una sustancia terapéuticamente activa para uso como una lágrima (como para el ojo).

5 Aunque la patente '483 divulga un proceso para preparar un sistema de administración de fármacos especialmente adaptado para aplicar uniformemente un agente terapéutico al revestimiento epitelial del pulmón, hasta ahora, no se ha divulgado en el pasado ningún método o composición particularmente adaptado, configurado y formulado para la administración de agentes terapéuticos a los tejidos diana de la trompa de eustaquio o, a través de la trompa de eustaquio, el oído medio.

10 El documento WO 99/33472 describe un método para el tratamiento de la otitis media mediante la aplicación de un fosfolípido con actividad de superficie en el oído medio, en el que el fosfolípido, debido a su afinidad con la superficie de la trompa de eustaquio, forma una película sobre su superficie y por lo tanto impide o previene el rebloqueo del canal. Como fosfolípidos preferidos, el documento WO 99/33472 menciona una combinación de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y fosfatidilgliceroles (PG), que se aplican al oído medio de un paciente a través de un pequeño orificio formado en la membrana timpánica.

15 El documento WO 97/29738 describe un método para tratar la disfunción de la trompa de eustaquio por medio de la aplicación de tensioactivos, que se administran por inhalación a la trompa de eustaquio. Como posibles tensioactivos, el documento WO 97/29738 i.a. menciona "SURVANTA", que es una composición tensioactiva a base de solución salina que comprende un extracto natural de pulmón bovino que contiene fosfolípidos, lípidos neutros, ácidos grasos y proteínas asociadas a tensioactivo a las que se les agrega palmitato de colfosceril (dipalmitoilfosfatidilcolina), ácido palmítico y tripalmitina.

20 La otitis media puede, debido a la acumulación de fluidos, causar una presión significativa, tanto positiva como negativa, en los confines del oído medio antes mencionados. Los diferenciales de presión entre el oído medio y la atmósfera circundante, ya sea debido a la adición de tales fluidos, o debido a la disminución o los aumentos relativos de la presión atmosférica ambiental, pueden causar gran dolor e incomodidad. Dichas condiciones de presión someten a la membrana timpánica, y los receptores de dolor asociados, a hinchazón y estiramiento. Además, la acumulación de fluidos y la tensión estática resultante aplicada a la membrana timpánica, pueden reducir enormemente la audición.

25 Como se mencionó anteriormente, la trompa de eustaquio está específicamente adaptada para proporcionar comunicación entre el oído medio (una cámara sellada) y la presión atmosférica ambiental, proporcionando una vía entre la cavidad timpánica y la nasofaringe. Por lo tanto, el tubo auditivo sirve como un medio de compensación de presión para el oído medio. Sin embargo, para proporcionar esta función de compensación y, al mismo tiempo, permitir la conducción del sonido del oído medio, la trompa de eustaquio y la vía que proporciona entre el oído medio y la nasofaringe, normalmente se encuentran cerrados. El lumen del canal, como se explica a continuación, normalmente se encuentra abierto solamente durante el acto de tragar y otros movimientos que causan la contracción de la musculatura adherida.

30 En humanos, la trompa de eustaquio tiene, en promedio, 3,5 cm de longitud. El tercio posterior del canal está compuesto por una pared ósea con los dos tercios anteriores de la estructura tubular teniendo una composición cartilaginosa. El canal auditivo proporciona, por medio de un lumen central, una vía de paso de fluido entre la nasofaringe y el oído medio. Sin embargo, las paredes medial y lateral algo aplanadas del canal están normalmente en contacto directo ocluyendo y limitando eficazmente el paso de líquidos y gases a través del mismo y permiten una función de conducción de sonido óptima del oído medio que requiere una cámara sellada. Durante la deglución, el músculo veli palatini tensor, que se inserta en la superficie lateral de la porción cartilaginosa del canal, contrae y tira de la pared del canal abriendo lateralmente el lumen central, proporcionando así la vía de comunicación necesaria para el flujo de fluido entre el oído medio y la nasofaringe. La acción del músculo sobre el canal es necesaria para superar la tensión superficial que atrae las paredes medial y lateral aplanadas del lumen central juntas, así como el retroceso elástico del cartílago del canal que también tiende a cerrar el lumen. La tensión superficial se debe a las secreciones seromucosas que se encuentran en el revestimiento epitelial del lumen.

35 En la función fisiológica normal, las secreciones seromucosas del canal auditivo y las tensiones superficiales relativamente bajas que producen en las paredes lateral y medial del lumen no interfieren con la apertura normal y las funciones de compensación de presión relacionadas del canal auditivo. Sin embargo, las infecciones del oído medio, el canal y las vías respiratorias superiores y/o condiciones inflamatorias, como alergias, pueden afectar en gran medida la naturaleza y aumentar la cantidad de secreciones encontradas en la superficie del lumen. En general, tales condiciones patológicas aumentan en gran medida la tensión superficial de las paredes del lumen aumentando la cantidad relativa de secreciones mucoides, interfiriendo de manera efectiva con, o impidiendo por completo la apertura del canal. Además, los tejidos de la trompa de eustaquio pueden inflamarse e hincharse con líquidos y causar un mayor aumento de las presiones de apertura.

40 Las alteraciones descritas anteriormente en la naturaleza y la cantidad de secreciones así como la inflamación de los tejidos del canal son comunes durante los episodios de otitis media. Por lo tanto, en un momento en que sería altamente deseable el drenaje de la trompa de eustaquio del oído medio, este medio fisiológico normalmente eficaz

de eliminar la presión dolorosa a menudo asociada con dicha patología se ve obstaculizada o completamente eliminada. El resfriado común, la gripe, la fiebre del heno y otras alergias también pueden provocar la falla de la trompa de eustaquio por la misma razón. Sin embargo, los cambios inflamatorios en los tejidos del canal y las secreciones del lumen no son la causa exclusiva de tales fallas del canal auditivo.

Los cambios rápidos en la presión ambiental también pueden inhibir o prevenir por completo las funciones normales de compensación del canal auditivo. Si la presión ambiental cambia demasiado rápido, el gradiente de presión entre la atmósfera y la cavidad timpánica puede ser demasiado grande para permitir la apertura del lumen. Por ejemplo, la presión dentro de la cavidad timpánica de un buceador que, por ejemplo, asciende desde una inmersión relativamente profunda sin equilibrar efectiva y continuamente su oído medio mediante la acción de la trompa de eustaquio (al tragar, mover la mandíbula o utilizar otros medios para contraer la musculatura adjunta) puede experimentar un dolor terrible conocido como un "apretón" que puede ser muy difícil de superar. Tales situaciones son más probables en tales casos cuando, por ejemplo, un buzo se involucra en tal actividad, sabía o imprudentemente, mientras que él o ella sufre de alergia o resfriado (por las razones antes descritas). Al elevarse en profundidad sin la función frecuente y efectiva de la trompa de eustaquio, la presión ambiental relativamente baja que rodea al buceador sella eficazmente la comunicación de las trompas de eustaquio con el oído medio relativamente altamente presurizado. Un buceador, bajo tales circunstancias, simplemente puede descender unos pocos pies a una profundidad donde el gradiente de presión es inexistente o mínimo, y de ese modo disminuir la presión de apertura del canal auditivo, lo que le permite abrir e igualar la cavidad timpánica. Sin embargo, un pasajero en un avión no está en posición de cambiar altitudes para obtener una "segunda oportunidad" para equilibrarse. Si dicho pasajero no puede equilibrar con frecuencia y eficacia el oído medio durante los cambios de altitud debido, por ejemplo, a un aumento de las secreciones dentro del canal como resultado de un resfriado, se verá obligado a soportar un dolor significativo.

Aunque, como se describe a continuación, las composiciones tensioactivas, tanto naturales como artificiales, se han conocido, formulado y utilizado con anterioridad para disminuir la tensión superficial en el pulmón, hasta ahora no se han sugerido, enseñado o divulgado tales composiciones, o métodos para administrar dichas composiciones, con respecto a la disminución de la tensión superficial dentro del lumen de la trompa de eustaquio. De forma similar, hasta ahora no se ha conocido ningún método que proporcione una disminución efectiva de la resistencia de apertura de la trompa de eustaquio mientras que simultáneamente mejora las funciones de equilibrio de presión del mismo.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

En una primera realización preferida, la presente invención se dirige a un medicamento que se utiliza para aumentar la permeabilidad del lumen de la trompa de eustaquio de mamíferos y el rendimiento de compensación de presión como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho medicamento una mezcla de uno o más tensioactivos lipídicos y uno o más agentes dispersantes como se define en la reivindicación 1, todo en forma de polvo, y uno o más propulsores de fluorocarbono o propulsor de dióxido de carbono. Los tensioactivos lipídicos y los agentes de dispersantes se seleccionan para que sean insolubles en los propulsores. Los tensioactivos lipídicos utilizados en la práctica de la presente invención están presentes en una cantidad de desde 80 a 99,5 por ciento en peso y los agentes dispersantes están presentes en una cantidad de 0,5 a 20 por ciento en peso, ambos con base en el peso total de la mezcla de tensioactivos lipídicos y agentes dispersantes. La combinación de uno o más tensioactivos lipídicos, uno o más agentes dispersantes y uno o más propulsores de fluorocarbono o propulsores de dióxido de carbono da como resultado la formación de cristales lipídicos y se describe con más detalle a continuación. Después se administra una dosis medida de la mezcla de cristales lipídicos, a través de un orificio nasal externo en un mamífero sobre el cual se practica el presente método.

Tras la administración, el o los propulsores se evaporan de la mezcla y los cristales lipídicos se depositan en una nasofaríngea, o como también puede describirse, un extremo anterior, de la trompa de eustaquio un sujeto mamífero con lo cual dichos cristales lipídicos entran en contacto con las superficies del lumen del canal. Tras el contacto con el tejido de la superficie del lumen y las interfases aire/líquido del lumen de la trompa de eustaquio, la mezcla de cristales lipídicos forma una película amorfa dispersa sobre dicha interfase aire/líquido disminuyendo de manera efectiva la presión de apertura del mismo.

Los cristales lipídicos depositados sobre las superficies del lumen y la interfase aire/líquido a continuación están compuestos por uno o más tensioactivos lipídicos que se seleccionan ventajosamente para demostrar una potente actividad tensioactiva. Además, el agente dispersante combinado con el mismo proporciona una distribución completa y uniforme del agente tensioactivo por encima de y sobre la superficie aire/líquido del lumen que da como resultado disminuciones sustanciales en la presión de apertura del lumen. A su vez, la disminución en la presión de apertura del lumen da como resultado una mayor permeabilidad de la trompa de eustaquio y, por lo tanto, proporciona un aumento resultante en la función de conducción/compensación del fluido de esta estructura anatómica.

La administración de los cristales lipídicos en forma de aerosol a través del orificio nasal también da como resultado la deposición de dichos cristales sobre las superficies de la mucosa de los conductos sinusales y las vías

respiratorias sinusales. Las superficies de la mucosa de estas vías respiratorias y senos paranasales también muestran una interfase aire/líquido formada por la secreción de moco y secreciones mucoserosas inmediatamente después. Tras la deposición de los cristales lipídicos sobre estas superficies de la mucosa, dichos cristales forman una película dispersa uniforme y amorfa y reducen eficazmente la tensión superficial inmediatamente después. Por lo tanto, también divulgamos un método para reducir la tensión superficial de las superficies de aire/líquido que residen en las superficies de la mucosa de los conductos sinusales y de los senos de mamíferos.

Una segunda realización preferida de la presente invención se dirige a un medicamento para uso en el tratamiento de otitis media como se define en la reivindicación 2, en el que el medicamento se administra directamente a la trompa de eustaquio y tejidos diana del oído medio en mamíferos. En la segunda realización de la presente invención, el medicamento se prepara como una mezcla de uno o más tensioactivos lipídicos, uno o más agentes dispersantes, uno o más agentes terapéuticamente activos, eficaces en el tratamiento de la otitis media y uno o más propulsores de fluorocarbono o propulsor de dióxido de carbono. El uno o más tensioactivos lipídicos y agentes dispersantes son como se definen en la reivindicación 2, estando todos en forma de polvo. El uno o más tensioactivos lipídicos, agentes dispersantes y agente o agentes terapéuticamente activos, eficaces en el tratamiento de la otitis media, también se seleccionan para que sean insolubles en los propulsores. Al practicar la segunda realización de la presente invención, los lípidos están presentes en una cantidad de 80 a 99,5 por ciento en peso y los agentes dispersantes están presentes en una cantidad de 0,5 a 20 por ciento en peso, ambos con base en el peso total de la mezcla de tensioactivos lipídicos y agentes dispersantes. La mezcla resultante de la combinación de agente o agentes tensioactivos lipídicos, agente o agentes dispersantes, agente terapéuticamente activo y propulsor, forma cristales lipídicos que actúan como portadores para dicho agente terapéuticamente activo. A continuación, se administra una dosis medida de la mezcla de cristales lipídicos, a través de un orificio nasal externo, en un mamífero sobre el que se practica el método. Una botella adecuada equipada con una válvula dosificadora y un adaptador de administración nasal se utiliza ventajosamente para este fin.

Tras la administración de la mezcla de cristales lipídicos, los propulsores transportan los cristales lipídicos en combinación con agente o agentes terapéuticamente activos eficaces en el tratamiento de la otitis media hasta el extremo nasofaríngeo de la trompa de eustaquio tras lo cual se evapora el propulsor o propulsores. Los cristales lipídicos y el agente terapéuticamente activo se depositan luego sobre los tejidos de la trompa de eustaquio incluyendo el lumen epitelial revestido, tras lo cual, la mezcla forma una película amorfa dispersa que transporta eficazmente dicho agente terapéuticamente activo eficaz en el tratamiento de otitis media uniformemente a través de la trompa de eustaquio y a tejidos diana del oído medio. Como se indica con más detalle a continuación, el agente terapéuticamente activo se selecciona para que sea eficaz en el tratamiento de la otitis media. Por lo tanto, también divulgamos un método de administración de agentes terapéuticamente activos directamente a las superficies del lumen de las trompas de eustaquio de mamíferos, y también, por medio de dicho lumen de la trompa de eustaquio, a tejidos diana del oído medio donde dichos agentes terapéuticamente activos proporcionan tratamiento efectivo para otitis media, mientras además, proporciona la misma permeabilidad y rendimiento aumentados de la trompa de eustaquio que la primera realización.

Los cristales lipídicos depositados sobre las superficies del lumen y la interfase aire/líquido del mismo están compuestos por uno o más tensioactivos lipídicos que se seleccionan ventajosamente para demostrar una potente actividad tensioactiva y para servir como un portador para agente o agentes terapéuticos seleccionados. Además, el agente dispersante depositado en el mismo proporciona una distribución completa y uniforme del tensioactivo y agente o agentes terapéuticos a lo largo de la superficie del aire/líquido del lumen, dando como resultado disminuciones sustanciales en la presión de apertura del lumen. A su vez, la disminución en la presión de apertura del lumen proporciona una mayor permeabilidad de la trompa de eustaquio y por lo tanto se proporciona un aumento resultante en la función de conducción/compensación de fluidos de esta estructura anatómica, proporcionando de manera simultánea aplicación directa de agente terapéuticamente activo a los tejidos diana del canal auditivo y oído medio.

La administración de los cristales lipídicos en forma de aerosol con un agente terapéuticamente activo a través del orificio nasal también da como resultado la deposición de dichos cristales y agente terapéutico sobre las superficies de la mucosa de los conductos sinusales y las vías respiratorias sinusales. Por lo tanto, se divulga también un método para reducir la tensión superficial de las superficies de aire/líquido que residen en las superficies de la mucosa de la vía respiratoria sinusal y seno nasal de mamíferos mientras se administran simultáneamente agentes terapéuticos a las mismas.

Los tensioactivos lipídicos utilizados en la práctica de la presente invención se seleccionan para que sean dipalmitoil fosfatidilcolina incluyendo 1,2 dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC); diacilfosfatidilgliceroles (PG); diacilfosfatidiletanolaminas (PE); y diacilfosfatidilinositoles (PI). Los agentes dispersantes se seleccionan de diacilfosfatidilserinas (PS); esfingomielina (Sph.); Cardiolipina (Card.); ésteres de colesterilo; lisofosfolípidos; plasmalógenos; y dialquifosfolípidos. Los ésteres de colesterilo utilizados en la práctica de la presente invención se pueden seleccionar ventajosamente para que sean palmitato de colesterilo (CP), oleato de colesterilo o estearato de colesterilo.

Los propulsores de fluorocarbono se pueden seleccionar ventajosamente para que sean propulsores de clorofluorocarbono, hidrofluorocarbonos o mezclas de los mismos. Además, la presente invención contempla dióxido de carbono como propulsor adecuado. La mezcla se prepara ventajosamente para producir partículas cristalinas con un tamaño de partícula igual a o menor que 16 micras de diámetro. La naturaleza diminutiva de las partículas cristalinas es, como se discute en detalle a continuación, altamente ventajosa para permitir la dispersión y la aplicación de la mezcla en forma de aerosol.

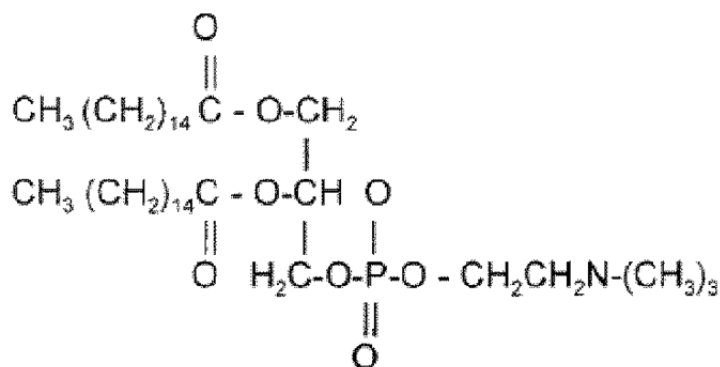
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A lo largo de esta especificación y reivindicaciones, la frase "agente terapéuticamente activo" incluye cualquier sustancia que sea capaz de alterar una función biológica, fisiológica y/o inmunológica, en la naturaleza o grado e incluye aquellas sustancias generalmente referidas a agentes farmacológicos y fármacos; el término "fluorocarbonos" incluye la clase tanto de clorofluorocarbonos como de hidrofluorocarbonos; el término "tensoactivos lipídicos" incluye la clase de fosfolípidos limitada a DPPC, PG, PE y PI; y la frase "agente o agentes dispersantes" se refiere a PS, Sph., Card., lisofosfolípidos, plasmalógenos, dialquilfosfolípidos, así como ésteres de colesterol (como CP).

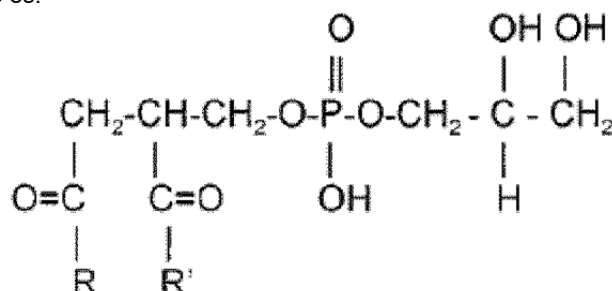
A lo largo de esta especificación y reivindicaciones, la frase "agente o agentes de dispersión" se refiere a compuestos, como se enumeran anteriormente, que ayudan a uno o más tensoactivos lipídicos tales como, por ejemplo, DPPC, a adsorber y formar rápidamente una película amorfa dispersa en interfases aire/líquido como la que se encuentra en el lumen revestido de epitelio del canal auditivo. Además, los compuestos denominados agente o agentes dispersantes, junto con uno o más tensoactivos lipídicos, son responsables de lograr y mantener las propiedades biofísicas que incluyen, pero no se limitan a, la reducción de las fuerzas de atracción intermoleculares, la tensión superficial y las fuerzas atractivas resultantes generadas de ese modo, que tienden a provocar que las superficies opuestas, tales como las paredes lateral y medial del lumen revestido de epitelio del canal auditivo, se adhieran entre sí.

El principal componente tensoactivo lipídico utilizado en la práctica de una realización preferida de la presente invención se selecciona ventajosamente para que sea fosfolípido 1,2 dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC). DPPC es el fosfolípido con mayor actividad de superficie o cualquiera de la subclase de fosfolípidos de cadena de acilo totalmente saturados. Es decir que DPPC, en combinación con cualquier agente o agentes dispersantes divulgados aquí, tiene un efecto máximo en la reducción de la tensión superficial en una interfase aire/líquido.

Otro componente tensoactivo lipídico menor, ventajosamente seleccionado para ser diacilfosfatidilglicerol (PG). El número de átomos de carbono en las cadenas de acilo R y R' (vea la fórmula de PG a continuación) puede variar entre 8 y 22 y puede estar, o no estar completamente saturado. DPPC y PG pueden sintetizarse. Sin embargo, dado que DPPC y PG son los principales constituyentes de fosfolípidos de las células, también son fácilmente extraíbles de tales células mediante disolventes no polares, es decir, cloroformo, éter, acetona. La fórmula estructural de DPPC es:



40 y la fórmula estructural de PG es:

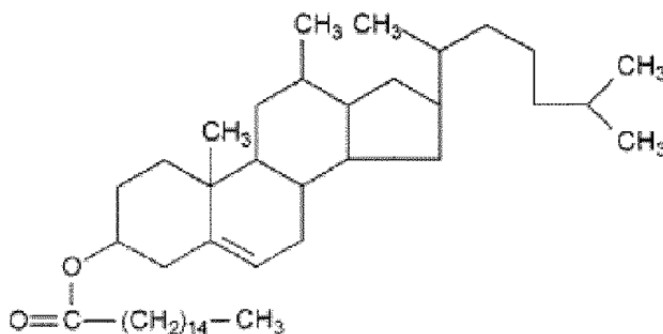


Los fosfolípidos tales como DPPC y CP se pueden obtener comercialmente, en una forma altamente purificada de Fluka Chemical Co. de Ronkonkoma, N.Y.; Sigma Chemical CO. de St. Louis Mo.; y Avanti Polar Lipids de Birmingham, Alabama y Primedica de Cambridge, Massachussets.

5 DPPC y PG son componentes preferidos utilizados ventajosamente en la presente invención para administrar agentes terapéuticamente activos al oído medio y al canal auditivo. Además, estos tensioactivos lipídicos aumentan el rendimiento de compensación de la presión del canal auditivo por resultado directo de sus cualidades tensioactivas. DPPC puede seleccionarse para estar presente en la composición en un intervalo bastante amplio. Los porcentajes de DPPC pueden ser tan bajos como 70% y tan altos como 99,5% de los tensioactivos lipídicos en peso con poco cambio en las propiedades in vitro, y la efectividad del presente método. Sin embargo, se selecciona 99,5% de DPPC en peso para la realización preferida.

15 A lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones, la frase "aumentar el rendimiento de compensación de presión del canal auditivo" y "aumentar el rendimiento de compensación de presión de la trompa de eustaquio" se refieren a la facilidad y capacidad aumentadas de un mamífero sobre el que se practica el presente método, para utilizar la vía proporcionada por el lumen de la trompa de eustaquio para igualar la presión del oído medio con la presión ambiental que rodea al mamífero. La mayor facilidad y capacidad es el resultado de la disminución de la presión de apertura del lumen de la trompa de eustaquio de mamífero proporcionada por la presente invención.

20 Otro lípido que se puede utilizar en la práctica de la presente invención es el colesteril palmitato (CP), que sirve como agente dispersante. Este éster de colesterilo es un lípido neutro que pertenece a una clase de compuestos orgánicos que también son componentes celulares y son extraíbles por disolventes no polares tales como cloroformo, metanol, éter, etc. La fórmula estructural de CP es:



25 CP puede obtenerse comercialmente en una forma altamente purificada de Fluka Chemical Co. y Sigma Chemical Co. El componente CP constituye una porción menor de la composición, ya que se selecciona para que esté presente en una cantidad que oscila desde 0,5% a 10% en peso. Además, la proporción preferida de DPPC a CP es 99,5 DPPC a 0,5 CP en peso. Sin embargo, los porcentajes pueden alterarse dentro de ese intervalo sin interferencia indebida en las propiedades deseadas necesarias para la administración de fármaco y la actividad de tensioactivo.

30 El término "agente terapéuticamente activo" y "agente terapéuticamente activo eficaz en el tratamiento de otitis media", tal como se utiliza en y a lo largo de esta especificación y las reivindicaciones, se refiere a aquellos fármacos efectivos en el tratamiento de la otitis media que incluyen, pero no se limitan a agentes antiinflamatorios que incluyen, por ejemplo, betametasona, que incluyen, por ejemplo, dipropionato de betametasona y valerato de betametasona, así como todas las demás formulaciones efectivas; agentes descongestionantes tales como fenilefrina, que incluyen, por ejemplo, fenilefrina HCl y bitartrato de fenilefrina y todas las demás formulaciones efectivas de los mismos; y antibióticos que incluyen, por ejemplo, eritromicina, amoxicilina, zitromax y augmentina (amoxicilina y ácido clavulínico) en todas sus formulaciones efectivas. El término "todas sus formulaciones efectivas" como se usa a lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones se refiere a aquellas especies específicas de un agente terapéutico particular eficaz en el tratamiento de la otitis media.

45 La combinación de componente o componentes tensioactivos lipídicos y componente o componentes de agente dispersante divulgado aquí se puede denominar, colectivamente, como el "portador" cuando dicha combinación se mezcla con un agente terapéuticamente activo para actuar por lo tanto como portador. Cuando se practica la presente invención en donde los agentes terapéuticamente activos se administran directamente a trompas de eustaquio de mamífero y tejidos del oído medio, se prefiere que el portador, la mezcla de uno o más tensioactivos lipídicos y uno o más agentes dispersantes, esté compuesto por una mezcla de DPPC y CP en una proporción de 200:1 (en peso). Sin embargo, se ha encontrado que un intervalo de proporción de 5:1 a 300:1 (DPPC/CP) también producirá un portador efectivo. Si, por ejemplo, el agente terapéutico se selecciona para que sea betametasona, la proporción en peso de betametasona a portador (DPPC/CP) se selecciona ventajosamente para que sea de 1 microgramo de betametasona a 5 miligramos de portador. Sin embargo, se ha encontrado que un intervalo de



proporción de peso de 0,5 a 1.000 microgramos de betametasona/5 miligramos de portador proporciona una mezcla eficaz y funcional.

5 Cuando se practica la presente invención en la que el agente terapéuticamente activo se selecciona para que sea fenilefrina, se prefiere seleccionar la proporción en peso de fenilefrina a portador para que sea de 160 microgramos/995 miligramos. Sin embargo, también se ha encontrado que un intervalo de proporción en peso de desde 50 a 5.000 microgramos (fenilefrina):995 a 900 miligramos de portador, respectivamente, forma una mezcla eficaz y una mezcla funcional. El término "mezcla eficaz y funcional" como se utiliza a lo largo de esta solicitud y en las reivindicaciones se refiere a la eficacia de la mezcla de cristales lipídicos en combinación con dicho agente terapéuticamente activo resultante de las combinaciones divulgadas aquí en: (a) alcanzar el tejido diana de la trompa de eustaquio y el oído medio; (b) inmediatamente después reducir la tensión superficial; y (c) administrar una dosis uniforme de agente terapéutico directamente a, y dispersarse uniformemente sobre dichos tejidos a fin de proporcionar de forma efectiva alivio y/o resolución sintomática de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente que incluyen otitis media.

15 Cuando se practica la presente invención en la que el agente terapéuticamente activo se selecciona para que sea el antibiótico eritromicina, la proporción de eritromicina a portador se selecciona ventajosamente para que sea 200 mg de antibiótico a 800 mg de portador (DPPC/CP) en peso. Sin embargo, se ha encontrado que un intervalo de peso de desde 50 a 200 mg de eritromicina:desde 950 a 800 mg de portador, respectivamente, es completamente eficaz en la práctica del presente método.

25 Los propulsores fluorocarbonados utilizados en la práctica de la presente invención, específicamente: triclorodifluorometano, diclorodifluorometano y tetrafluorometano o mezclas de los mismos, que están disponibles comercialmente en Union Carbide Corp., Danbury, Connecticut y Armstrong Laboratories, West Roxbury Massachussets, se seleccionan ventajosamente para la formación de las figuras cristalinas lipídicas de la presente invención. Los propulsores de fluorocarbono están presentes en un intervalo de 2 a 30 veces la cantidad en peso de tensioactivo lipídico, pero se necesitan tanto componentes de tensioactivo lipídico como de propulsores de fluorocarbono para obtener las figuras cristalinas lipídicas requeridas. Al practicar los métodos de la presente invención en los que se administran agentes terapéuticamente eficaces directamente al oído medio para el tratamiento de otitis media, se selecciona ventajosamente DPPC como el principal componente lipídico ya que la naturaleza anfótera de este fosfolípido permite que la molécula actúe como portador para cualquier fármaco o agente terapéutico. Sin embargo, la presencia de una carga en otros componentes lipídicos (una carga negativa en PG, por ejemplo) alteraría y mejoraría aún más la capacidad de carga de los cristales lipídicos para un agente terapéutico particular.

35 Además de eritromicina y amoxicilina, el método de la presente invención también contempla seleccionar zitromax y augmentina (amoxicilina + ácido clavulánico) como agentes terapéuticos antibióticos. Sin embargo, debido a la naturaleza altamente anfótera del portador utilizado aquí, se contempla el uso de cualquier antibiótico conocido y disponible actualmente, como también antibióticos desarrollados en el futuro capaces de proporcionar un tratamiento eficaz de las infecciones del oído medio y la trompa de eustaquio con los métodos y composiciones aquí.

#### Ejemplo 1

45 El sistema de administración de fármaco en forma de aerosol de la presente invención se preparó a partir de DPPC y CP cromatográficamente puros (más de 99%). Ambos materiales fueron comprados a proveedores en el mercado comercial, donde están disponibles en varias casas de suministros de productos químicos. Específicamente, el DPPC y el CP se compraron de Sigma Chem., St Louis, Mo. Se comprobó la pureza de todos los materiales adquiridos mediante análisis cromatográfico estándar. La betametasona utilizada en este ejemplo también se adquirió de Sigma Chemical. El DPPC y el CP se mezclaron a continuación en forma de polvo seco en una proporción en peso de 200:1 (DPPC:CP). A 5 miligramos del portador resultante, se añadió 1 microgramo de betametasona para producir una proporción en peso de 5.000:1 (portador:betametasona). Luego se suspendieron 5 gramos de esta mezcla en 55 gramos del primer propulsor, tricloromonofluorometano (P11) y se subdividieron en 30 ml. Botellas de vidrio recubiertas de plástico con un cuello final de 20 mm Wheaton. A continuación, las válvulas de dosificación Valois se encogieron en cada botella a través de la cual se pasaron 40 gramos del segundo propulsor, diclorodifluorometano (P12). Las botellas llenas se agitaron suavemente para dispersar los sólidos que son insolubles en los propulsores. A continuación, las botellas se sumergieron en un baño de agua para detectar fugas y luego se les colocó un adaptador de administración nasal. La suspensión fue homogénea. Después de permanecer a temperatura ambiente durante aproximadamente tres días, se forma una película en la parte superior de los propulsores, pero se resuspende fácilmente mediante agitación suave. El tamaño de la válvula dosificadora puede variarse para administrar desde 1 mg hasta 5,4 mg de la mezcla en forma de aerosol de DPPC:CP:Betametasona. Sin embargo, también se contemplan válvulas dosificadoras que tienen un mayor rango de dosificación y pueden utilizarse en otras realizaciones de la presente invención.

### Ejemplo II

El sistema de administración de fármaco en forma de aerosol de la presente invención se preparó a partir de DPPC y CP cromatográficamente puros (más de 99%). Ambos materiales fueron comprados a proveedores en el mercado comercial, donde están disponibles en varias casas de suministros de productos químicos. Específicamente, el DPPC y el CP se compraron de Sigma Chem., St Louis, Mo. La fenilefrina utilizada en este ejemplo también se puede comprar de Sigma Chem., St Louis, Mo. Se comprobó la pureza de todos los materiales adquiridos mediante análisis cromatográfico estándar. El DPPC y el CP se mezclaron a continuación en forma de polvo seco en una proporción en peso de 200:1 (DPPC:CP). Posteriormente, a 995 miligramos del portador resultante, se añadieron 160 microgramos de fenilefrina para producir una proporción en peso aproximada de 6.200:1 de portador a fenilefrina. Luego se suspendieron 5 gramos de la mezcla resultante (DPPC/CP/fenilefrina) en 55 gramos del primer propulsor, tricloromonofluorometano (P11) y se subdividieron en 30 ml. Botellas de vidrio recubiertas de plástico con un cuello final de 20 mm Wheaton. A continuación, las válvulas de dosificación Valois se encogieron en cada botella a través de la cual se pasaron 40 gramos del segundo propulsor, diclorodifluorometano (P12). Las botellas llenas se agitaron suavemente para dispersar los sólidos que son insolubles en los propulsores y en los adaptadores de administración nasal. Las botellas se sumergieron en un baño de agua para detectar fugas y luego se les colocó un adaptador de administración nasal. La suspensión fue homogénea. Después de permanecer a temperatura ambiente durante aproximadamente tres días, se forma una película en la parte superior de los propulsores, pero se resuspende fácilmente mediante agitación suave. El tamaño de la válvula dosificadora puede variarse para administrar desde 1 mg hasta 5,4 mg de la mezcla en forma de aerosol de DPPC:CP:fenilefrina. Sin embargo, también se contemplan válvulas dosificadoras que tienen un mayor rango de dosificación y pueden utilizarse ventajosamente en la práctica de los métodos de la presente invención.

### Ejemplo III

El sistema de administración de fármaco en forma de aerosol de la presente invención se preparó a partir de DPPC y CP cromatográficamente puros (más de 99%). Ambos materiales fueron comprados a proveedores en el mercado comercial, donde están disponibles en varias casas de suministros de productos químicos. Específicamente, el DPPC y el CP se compraron de Sigma Chem., St Louis, Mo. La eritromicina utilizada en este ejemplo también se puede comprar en Sigma Chem., St Louis, Mo. Se comprobó la pureza de todos los materiales adquiridos mediante análisis cromatográfico estándar. El DPPC y el CP se mezclaron a continuación en forma de polvo seco en una proporción en peso de 200:1 (DPPC: CP). A continuación, a 800 miligramos del portador resultante, se añadieron 200 miligramos de eritromicina para producir una proporción en peso de aproximadamente 4:1 portador a eritromicina. Luego se suspendieron 5 gramos de la mezcla resultante (DPPC/CP/eritromicina) en 55 gramos del primer propulsor, tricloromonofluorometano (P11) y se subdividieron en 30 ml. Botellas de vidrio recubiertas de plástico con un cuello final de 20 mm Wheaton. A continuación, las válvulas de dosificación Valois se encogieron en cada botella a través de la cual se pasaron 40 gramos del segundo propulsor, diclorodifluorometano (P12). Las botellas llenas se agitaron suavemente para dispersar los sólidos que son insolubles en los propulsores. Las botellas se sumergieron en un baño de agua para detectar fugas y luego se les colocó un adaptador de administración nasal. La suspensión fue homogénea. Después de permanecer a temperatura ambiente durante aproximadamente tres días, se forma una película en la parte superior de los propulsores, pero se resuspende fácilmente mediante agitación suave. El tamaño de la válvula dosificadora puede variarse para administrar desde 1 mg hasta 5,4 mg de la mezcla en forma de DPPC:CP:eritromicina en forma de aerosol. Sin embargo, también se contemplan válvulas dosificadoras que tienen un mayor rango de dosificación y se pueden utilizar ventajosamente en la práctica de los métodos de la presente invención.

### Ejemplo IV

El sistema de suministro de fármaco en forma de aerosol de la presente invención se preparó a partir de DPPC, PG y CP cromatográficamente puros (más de 99%). Todos estos materiales fueron comprados a proveedores en el mercado comercial, donde están disponibles en varias casas de suministros de productos químicos. Específicamente, el DPPC, CP y PG se compraron de Sigma Chem., St Louis, Mo. La eritromicina utilizada en este ejemplo también se puede comprar en Sigma Chem. Se verificó la pureza de todos los materiales comprados mediante análisis cromatográficos estándar. El DPPC, PG y CP se mezclaron a continuación en forma de polvo seco en una proporción en peso de 7:1:0,35 (DPPC:PG:CP). A continuación, a 800 miligramos del portador resultante, se añadieron 200 miligramos de eritromicina para producir una proporción en peso de aproximadamente 4:1 portador a eritromicina. Luego se suspendieron 5 gramos de esta mezcla en 55 gramos del primer propulsor, tricloromonofluorometano (P11) y se subdividieron en 30 ml. Botellas de vidrio recubiertas de plástico con un cuello final de 20 mm Wheaton. Las válvulas dosificadoras Valois se encogieron en cada botella a través de la cual se pasaron 40 gramos del segundo propulsor, diclorodifluorometano (P12). Las botellas llenas se agitaron suavemente para dispersar los sólidos que son insolubles en los propulsores. A continuación, las botellas se sumergieron en un baño de agua para detectar fugas y luego se les colocó un adaptador de administración nasal. La suspensión fue homogénea. Después de permanecer a temperatura ambiente durante aproximadamente tres días, se forma una película sobre los propulsores, pero se resuspendió fácilmente mediante agitación suave. El tamaño de la válvula dosificadora puede variarse para administrar desde 1 mg hasta 5,4 mg de la mezcla en forma de DPPC:PG:CP:eritromicina en forma de aerosol.

Ejemplo V

Se obtuvieron DPPC y CP cromatográficamente puros (puro al 99%) de Avanti Polar Lipids Co. de Birmingham, Alabama, y Sigma Chemical Co. de St. Louis, MO.

DPPC y CP se mezclaron en una proporción en peso de 200:1 (DPPC:CP). Luego se suspendieron 5 gramos de esta mezcla en 55 gramos del primer propulsor, tricloromonofluorometano (P11) y se subdividieron en 30 ml. Botellas de vidrio recubiertas de plástico con un cuello final de 20 mm Wheaton. Las válvulas dosificadoras Valois se encogieron en cada botella a través de la cual se pasaron 40 gramos del segundo propulsor, diclorodifluorometano (P12). Las botellas llenas se agitaron suavemente para dispersar los sólidos que son insolubles en los propulsores. A continuación, las botellas se sumergieron en un baño de agua para detectar fugas y luego se les colocó un adaptador de inhalación nasal. La suspensión fue homogénea. Después de permanecer a temperatura ambiente durante aproximadamente tres días, se forma una película sobre los propulsores, pero se resuspendió fácilmente con agitación suave. El tamaño de la válvula dosificadora puede variarse para administrar desde 1 mg hasta 5,4 mg de la mezcla DPPC:CP en forma de aerosol.

Los Ejemplos "I" a "IV" descritos anteriormente son realizaciones específicas del sistema de administración de fármaco en forma de aerosol utilizado en la práctica de la presente invención. Cada uno de los Ejemplos "I" a "IV" mencionados anteriormente se administra liberando una dosis medida de las mezclas, por medio de un adaptador de administración nasal, a través de la nariz. La mezcla en forma de aerosol, propulsada por los propulsores descritos anteriormente, se deposita después alrededor del extremo anterior de la trompa de eustaquio en su comunicación con la nasofaringe. A continuación, las figuras de lípidos cristalinos entran en contacto con tejido de canal auditivo de mamífero y forman una capa de película dispersa amorfa sobre la interfase aire/líquido residente sobre el lumen revestido de epitelio. La película dispersa, a su vez, distribuye uniformemente tanto el agente tensoactivo como el agente terapéutico transportado así a través del lumen del canal hacia los tejidos del canal auditivo y el oído medio.

En el Ejemplo "I" descrito anteriormente, en el que el agente terapéuticamente activo es el antiinflamatorio, betametasona, el agente actúa directamente sobre el propio canal auditivo, reduciendo el exceso de secreciones mucoides y la hinchazón del canal auditivo característico de OME. Tanto el exceso de secreciones mucoides como la hinchazón inflamatoria del canal aumentan sustancialmente la presión de apertura del canal auditivo o, en otras palabras, tanto las secreciones mucoides como la hinchazón del tejido tienden a aumentar la fuerza necesaria para abrir el lumen y formar un conducto abierto entre el oído medio y la nasofaringe. Sin embargo, los lípidos de DPPC y/o DPPC/PG actúan independientemente del agente o de los agentes terapéuticos seleccionados para reducir la tensión superficial del lumen al reducir las cargas intermoleculares y superficiales encontradas en la interfase de aire del lumen cubierto por secreción.

La presente invención también contempla el uso de antibióticos tales como, por ejemplo, eritromicina (Ejemplo "III" y "IV"), amoxicilina, zitromax y augmentina (amoxicilina + ácido clavulínico). En tales realizaciones, la DPPC y/o DPPC/PG actúan para introducir tales fármacos en el canal auditivo y el oído medio de la misma manera que se describe inmediatamente antes con respecto a los agentes antiinflamatorios. Sin embargo, aunque las mezclas en aerosol de DPPC y DPPC/PG actúan como portadores para tales fármacos, también continúan proporcionando la disminución de la tensión superficial y la presión de apertura de la trompa de eustaquio. Por lo tanto, en casos en los que el medicamento de la presente invención se utiliza para tratar una infección bacteriana del oído medio, se proporciona la aplicación directa de terapia antibiótica a la fuente bacteriana de la cavidad timpánica/trompa de eustaquio y mayor permeabilidad del canal auditivo.

En el Ejemplo "V" anterior, se divulga la preparación de una mezcla en forma de aerosol de cristales lipídicos para usar en la práctica de la presente invención que se formula ventajosamente para potenciar el rendimiento de compensación de presión de las trompas de eustaquio de mamífero sin el uso de un agente terapéuticamente activo. Al practicar la segunda realización preferida de la presente invención, la mezcla en forma de aerosol, propulsada por los propulsores descritos anteriormente, se deposita alrededor del extremo anterior de la trompa de eustaquio en su comunicación con la nasofaringe. Posteriormente, las figuras de lípidos cristalinos entran en contacto con el canal auditivo y forman una capa de película dispersa amorfa sobre la interfase aire/líquido del lumen epitelial revestido que, a su vez, distribuye uniformemente la mezcla de lípidos a lo largo del lumen del canal y hacia el oído medio. Al mismo tiempo, la tensión superficial de una interfase aire/líquido situada sobre el lumen epitelial revestido de la trompa de eustaquio se reduce para proporcionar dicho rendimiento incrementado. En este ejemplo, se divulga un método para mejorar el rendimiento de compensación de presión de las trompas de eustaquio de mamífero en el que la tensión superficial de una interfase aire/líquido situada sobre el lumen epitelial revestido de la trompa de eustaquio se reduce para proporcionar dicho rendimiento incrementado. Sin embargo, no se incluye agente terapéuticamente activo en la mezcla en forma de aerosol o se contempla en esta realización. El aumento de la permeabilidad del canal auditivo se proporciona por medio de la interacción sola de la combinación de agente tensoactivo/agente dispersante. Sin embargo, en muchos casos, especialmente en ausencia de infección y/o enfermedad inflamatoria, el uso de antiinflamatorios y antibióticos puede no ser necesario. Como se indicó anteriormente, se cree que la principal causa de OME es la reducción de la permeabilidad de la trompa de eustaquio. Dado que la OME, a diferencia de la otitis media aguda, ocurre en ausencia de infección, el uso de

antibióticos sería de poco o ningún valor en el tratamiento de dicha patología. Además, para aquellas realizaciones y aplicaciones de la presente invención específicamente dirigidas a mejorar el rendimiento del canal auditivo para individuos que experimentan dificultades de equilibración (únicamente en conexión con volar o bucear), la eliminación de fármacos innecesarios sería altamente deseable.

5 Efecto de los cristales lipídicos en forma de aerosol sobre la presión pasiva de apertura de la trompa de eustaquio en un modelo animal

10 La mezcla de cristales lipídicos en forma de aerosol descrita en el "Ejemplo V", anterior, se administró, a través de la nariz, a Jerbos de Mongolia y Ratonos Wistar. La administración de la mezcla dio como resultado una reducción, desde una presión de apertura inicial de 4,90 +/- 0,27 KPa (36,82 +/- 2,03 mmHg) a 3,89 +/- 0,35 KPa (29,16 +/- 2,67 mmHg) en los Jerbos de Mongolia y desde una presión inicial de apertura de 5,74 +/- 0,19 KPa (43,1 +/- 1,43 mmHg) a 4,28 +/- 0,29 KPa (32,1 +/- 2,21 mmHg). Por lo tanto, la composición de la presente invención aumentó de manera efectiva la permeabilidad de la trompa de eustaquio por medio de un agente tensioactivo exógeno

15 administrado por vía nasal.

Efecto de cristales lipídicos en forma de aerosol con y sin agente terapéuticamente activo en OME

20 La otitis media con efusión (OME) se desarrolló en 75 jerbos mediante la inyección intratimpánica de una solución de 100-ug/ml de lipopolisacárido derivado de *Klebsiella pneumoniae*. Los animales se agruparon y los siguientes fármacos se aplicaron por aspersión intranasalmente, se prepararon en un inhalador con dosis medida en aerosol (MDI) viz 1) Placebo (solución salina normal); 2) Tensioactivo solo (DPPC:CP (200:1)); 3) tensioactivo con betametasona (5 mg de portador a 10 microgramos de dipropionato de betametasona); 4) tensioactivo con fenilefrina (995 mg de portador a 160 microgramos de fenilefrina HCl). Se realizó Timpanometría y Microotoscopia in vivo en los días 3, 5, 7, 9, 10, 12, 15, 16, 22 y 30 después del desarrollo de OME. La resolución de OME se observó mediante microotoscopia el sexto día en el grupo del tensioactivo con betametasona, el décimo día con el grupo de tensioactivo solo y el día 16 con el resto de los grupos. Los resultados experimentales demuestran la efectividad del medicamento de la presente invención que utiliza agentes antiinflamatorios, así como aquellos que utilizan los cristales lipídicos solos en forma de aerosol divulgados, para proporcionar un tratamiento eficaz de la otitis media.

30 Características estructurales

Tamaño de partícula y configuración bruta

35 El tamaño de partícula de los cristales nebulizados producidos y utilizados en la práctica de la presente invención es, como se discute a continuación, crítico para la administración eficaz. El tamaño (diámetro) de los cristales lipídicos se determinó por lo tanto utilizando un impactador en cascada. El flujo a través del impactador se ajustó para que fuera sustancialmente idéntico al flujo de un nebulizador utilizado en la práctica del método divulgado. Se encontró que todos los cristales de lípidos tenían un diámetro igual a o inferior a 16 micras. Se encontró que el diámetro de aproximadamente el 95 por ciento de las partículas era igual a o inferior a 4 micras de diámetro. De las partículas que se encontraron de 4 micras o menos, la mitad tenía, de hecho, 1 micra de diámetro. El diámetro medio demostrado por los cristales lipídicos utilizados en la presente invención fue de 1,75 +/- 0,25 micras.

45 La micronización se puede utilizar ventajosamente para asegurar un tamaño de partícula reducido. Por lo tanto, la presente invención también contempla el uso de un molino de micronización tal como, por ejemplo, el molino "DYNO", tipo KDL, fabricado por Glen Mills Inc., de Nueva Jersey en la preparación de la mezcla en forma de aerosol. Por ejemplo, se pesaron aproximadamente 83 gramos de CP y 13,33 g de polvo de DPPC y se transfirieron a un molino de perlas dentro de la cámara de molienda de un molino DYNO (que tenía aproximadamente 480 cc de perlas de vidrio). La cámara fue sellada. A continuación, se añadió 1 litro de HFC-134a y el sistema se enfrió a aproximadamente -10 °C a una presión de aproximadamente 65 psi. La molienda se logró en aproximadamente 1 hora. A continuación, la suspensión resultante se utilizó para llenar latas de aluminio revestidas con epóxido fenólico de 15 mil (Safet Embamet, St. Florantine, Francia), equipadas con válvulas dosificadoras Valois (DFI/ACT/kematal, Valois, Le Neuborg, Francia con accionadores Micron-4 (también Valois)). A continuación se utilizó un medidor de partículas láser, modelo 2600c, Malvern Instruments, Inc., para dimensionar las partículas resultantes como se muestra en la Tabla "1", a continuación. Estos datos indican que aproximadamente el 90% de las partículas emitidas desde la válvula y el sistema del propulsor están debajo de 7 µm o menos de diámetro. El diámetro medio (media aritmética) es de aproximadamente 5 µm y el diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) es de aproximadamente 3,4 µm con una desviación estándar geométrica (GSD) de aproximadamente 0,5. Los resultados de tamaño de partícula en dispersiones físicamente inestables debería cambiar drásticamente en unos pocos días de almacenamiento no perturbado.

60

TABLA 1

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

5 Las características estructurales de la mezcla de cristales lipídicos utilizados en la práctica de la presente invención se evaluaron adicionalmente capturando las partículas en forma de aerosol en rejillas de microscopía electrónica de barrido estándar fijadas a portaobjetos de vidrio a 22 °C, (seco). Los lípidos se depositaron sobre el vidrio tanto como partículas secas y como gotas fusionadas. Estas últimas se evaporaron inmediatamente dejando lípido seco. Los lípidos secos se fijaron en vapor de osmio ( $\text{OsO}_4$ ), se recubrieron y se observaron con un microscopio electrónico de barrido. Las figuras cristalinas, de aproximadamente 100 ángstroms de espesor, se agruparon en aglomeraciones sobre la superficie seca. Esta es una configuración única.

#### Estructura cristalina

15 La mezcla de uno o más tensioactivos lipídicos, uno o más dispersantes y uno o más propulsores de fluorocarbono divulgados en la presente invención se formula y combina especialmente para formar una estructura cristalina única con dimensiones físicas altamente ventajosas para todas las realizaciones. Por ejemplo, la estructura cristalina da como resultado, como se discutió anteriormente, un tamaño medio de partícula de 1,75 micras. Las diminutas dimensiones físicas de las partículas individuales nebulizadas permiten que el propulsor utilizado en la práctica de la presente invención transfiera fácil y eficazmente la mezcla divulgada al tejido diana deseado y a lo largo del mismo. Configuraciones físicas más grandes, tales como, por ejemplo, un liposoma, no permitirían tal tamaño diminuto de partícula dentro del transporte físico efectivo por parte del propulsor.

#### Propiedades funcionales

25 La mezcla en forma de aerosol de la presente invención es cristalina. La naturaleza cristalina de la mezcla imparte una mayor eficacia de dispersión de partículas dentro de la niebla de aerosol aplicada por medio de un nebulizador de dosis medida. Tras la aplicación, el medio de fluorocarbono, ya sea clorofluorocarbono o hidrofurocarbono, se vaporiza rápidamente y el fármaco DPPC/CP, DPPC/CP o la dispersión del fármaco DPPC/PG/CP se deposita en una superficie acuosa a 37 °C, inicialmente en forma cristalina, y luego, instantáneamente, se extiende sobre la superficie como una película de superficie amorfa. En realizaciones en las que un agente terapéutico se combina con el portador, el fármaco también se extiende, uniformemente, sobre la superficie acuosa.

35 Las funciones del agente tensioactivo/agente dispersante y las características de la composición de la presente invención se probaron de la siguiente manera. Las figuras cristalinas en forma de aerosol de la presente invención se impactaron sobre una superficie líquida (solución salina normal, NSS) a 37 °C, el 100% de humedad en un equilibrio superficial dio como resultado una rápida dispersión de una película principalmente amorfa que cubría toda la superficie (18,1  $\text{cm}^2$ ). La tensión superficial de la película se midió durante la expansión y compresión a 37 °C, 100% de humedad. La expansión de la película a 110,4  $\text{cm}^2$  produjo una tensión superficial de 0,072 N/m (72 dinas/cm) y la compresión a 18,1  $\text{cm}^2$  redujo la tensión superficial a menos de 0,001 N/m (1 dina/cm). Los términos y expresiones que se han empleado en la especificación anterior se usan aquí como términos de descripción.

## REIVINDICACIONES

1. Un medicamento para el uso de aumentar la permeabilidad del lumen de la trompa de eustaquio de mamíferos y el rendimiento de compensación de la presión que comprende una mezcla de cristales lipídicos obtenidos combinando uno o más tensioactivos lipídicos, uno o más agentes dispersantes y uno o más propulsores de fluorocarbono o propulsor de dióxido de carbono para formar una mezcla, dichos tensioactivos lipídicos que se seleccionan de la clase diacilfosfatidilgliceroles, diacilfosfatidilinositoles, diacilfosfatidiletanolaminas y dipalmitoil fosfatidilcolina, y dichos agentes dispersantes se seleccionan de la clase de diacilfosfatidilserinas, esfingomiolina, cardiolipina, ésteres de colesterol, lisofosfolípidos, plasmalógenos y dialquilfosfolípidos, todos en forma de polvo, en el que dichos tensioactivos lipídicos y dichos agentes dispersantes son insolubles en los propulsores fluorocarbonados o propulsor de dióxido de carbono y dichos tensioactivos lipídicos se seleccionan para estar presentes en una cantidad de desde 80 a 99,5 por ciento en peso, con base en el peso total de la mezcla de tensioactivos lipídicos y agentes dispersantes, una cantidad eficaz para reducir la tensión superficial de una interfase aire/líquido que reside sobre el tejido epitelial que reviste el lumen de la trompa de eustaquio y dichos agentes dispersantes se seleccionan para estar presentes en una cantidad de desde 0,5 a 20 por ciento en peso, con base en el peso total de la mezcla de tensioactivos lipídicos y agentes dispersantes, una cantidad eficaz para distribuir dicho tensioactivo sobre la interfase aire/líquido que reside sobre el tejido epitelial que reviste dicho lumen dando como resultado una disminución sustancial de la presión de apertura del lumen, en la que una dosis medida de dicha mezcla se administra a un mamífero a través de un orificio nasal externo y dichos propulsores de fluorocarbono o propulsor de dióxido de carbono se evaporan de dicha mezcla de manera que se forma una mezcla en forma de aerosol de cristales lipídicos y la mezcla de cristales lipídicos se deposita en la región de la nasofaringe o el extremo anterior de la trompa de eustaquio de los mamíferos y, en contacto con el tejido superficial del lumen y las interfases aire/líquido del lumen de la trompa de eustaquio, la mezcla forma una película amorfa dispersa sobre dicha interfase aire/líquido disminuyendo de manera efectiva la presión de apertura del mismo.
2. Un medicamento para uso en el tratamiento de otitis media que comprende una mezcla de cristales lipídicos obtenidos combinando uno o más tensioactivos lipídicos, uno o más agentes dispersantes, uno o más agentes terapéuticamente activos efectivos en el tratamiento de otitis media y uno o más propulsores de fluorocarbono o propulsor de dióxido de carbono para formar una mezcla, siendo dichos tensioactivos lipídicos seleccionados de la clase diacilfosfatidilgliceroles, diacilfosfatidilinositoles, diacilfosfatidiletanolaminas y dipalmitoil fosfatidilcolina, y dichos agentes dispersantes se seleccionan de la clase de diacilfosfatidilserinas, esfingomiolina, cardiolipina, ésteres de colesterol, lisofosfolípidos, plasmalógenos y dialquilfosfolípidos, todos en forma de polvo, en el que dichos tensioactivos lipídicos y dichos agentes dispersantes y agentes terapéuticamente activos son insolubles en los propulsores de fluorocarbono o propulsor de dióxido de carbono y dichos tensioactivos lipídicos se seleccionan para estar presentes en una cantidad de desde 80 a 99,5 por ciento en peso, con base en el peso total de los tensioactivos lipídicos y agentes dispersantes, una cantidad efectiva para disminuir la tensión superficial de una interfase aire/líquido que reside sobre el epitelio que reviste dicha trompa de eustaquio y el oído medio y dichos agentes dispersantes presentes en una cantidad de desde 0,5 a 20 por ciento en peso con base en el peso total de la mezcla de tensioactivo lipídico y agente dispersante, una cantidad efectiva en la distribución de dicho tensioactivo y dicho agente terapéutico a lo largo de la superficie de aire/líquido que reside sobre dicho epitelio que reviste el oído medio y el lumen de la trompa de eustaquio de modo que una dosis medida de dicha mezcla se administre a través de un orificio nasal externo a un mamífero y dichos propulsores de fluorocarbono o propulsor de dióxido de carbono se evaporen de dicha mezcla, formando una mezcla en forma de aerosol de cristales lipídicos combinados con dicho agente terapéutico, administrado y depositado directamente sobre los tejidos del lumen de la trompa de eustaquio formando una película dispersa amorfa sobre la misma para dar como resultado una disminución sustancial en la presión de apertura del lumen y transportar eficazmente el agente terapéuticamente activo eficaz en el tratamiento de la otitis media uniformemente a través de la trompa de eustaquio y al tejido del oído medio del mamífero para usar como el medicamento.
3. El medicamento para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el éster de colesterol se selecciona para que sea palmitato de colesterol, oleato de colesterol o estearato de colesterol.
4. El medicamento para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que los propulsores de fluorocarbono se seleccionan para que sean clorofluorocarbonos, hidrofurocarbonos o mezclas de los mismos.
5. El medicamento para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en el que dicho agente terapéuticamente activo se selecciona para que sea un agente antiinflamatorio, antibiótico o descongestionante.
6. El medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agente antiinflamatorio se selecciona de betametasona, dipropionato de betametasona o valerato de betametasona.
7. El medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho agente antibiótico se selecciona de eritromicina, amoxicilina, zitromax o una combinación de amoxicilina y ácido clavulánico.

8. El medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho agente descongestionante es fenilefrina.

5 9. El medicamento para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en el que dicho medicamento se embotella en una botella equipada con una válvula dosificadora y un adaptador de administración nasal.