



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-29781

54. TÍTULO "COMPOSICIONES FARMACEUTICAS
PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS
DEL OIDO INTERNO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/00 ; 31/137

71. SOLICITANTE AUBIS MEDICAL AG

DOMICILIO DÜDINGEN, SUIZA

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CANACHO
COD. 4134

22. BOGOTÁ, D. C., 26 DE MARZO/2008

55.



No. 08-029781- -00000-0000

Fecha: 2008-03-26 15:39:24 Dep. 2020 NÚCREACIONE
Tra. 11 PATENTEI/II Eje: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

SOLICITANTE Nombre y **AURIS MEDICAL AG**
(71) Dirección **c/o ante treuhand ag, Hauptstrasse 16,**
CH-3186 Dürdingen, Suiza

REPRESENTANTE Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**
(74) Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) Nombre y **Thomas MEYER**
(72) Dirección: **187 Rue des Chênes,**
F-34980 St. Clément de Rivière, Francia

PCT (86)
Solicitud Internacional No. **PCT/EP2005/010478** Fecha **28 DE SEPTIEMBRE DE 2005**
Publicación Internacional No. **WO 2007/038949** Fecha **12 DE ABRIL DE 2007**

TÍTULO (54) **"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA EL**
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL OÍDO INTERNO"

Clasificación Internacional (51)

Prioridad (33) País de origen (32) Fecha (31) Número de solicitud
SI NO ☒

Comprobante de pago No. **08-24,370** Fecha: **26 DE MARZO DE 2008**

Bap

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE: **AURIS MEDICAL AG**

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD:

(72) INVENTORES: **Thomas MEYER**

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(33) PAÍS:

(74) APODERADO: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2005/010478** Fecha **28 DE SEPTIEMBRE DE 2005**

Publicación Internacional No. **WO 2007/038949** Fecha **12 DE ABRIL DE 2007**

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

**(54) TITULO: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS DEL OÍDO INTERNO**

RESUMEN:

Composición que contiene (i) un principio activo farmacéutico seleccionado de entre el grupo consistente en una arilcicloalquilamina o un derivado, análogo o sal farmacéuticamente activa de la misma, y (ii) un polímero biocompatible o una combinación de polímeros biocompatibles.

ANEXOS

- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
Poderes, si fuere el caso.
Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
Declaraciones
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional.
Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
Copia del informe del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional (IPEA). (Incluye modificaciones)
Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
De ser el caso, copia del contrato de acceso.
De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
Arte final 12 x 12
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- X Otros *Opinión escrita de la autoridad encargada de reporte de búsqueda internacional*

Figura característica:

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de la Judicatura

**PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 24,370
FECHA : MARZO 26 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-029781- -00000-0000

Fecha: 2008-03-26 15:39:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	3474327	26/03/2008	6,062,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/038949 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) A61P 27/16 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/010478

(22) International Filing Date:

28 September 2005 (28.09.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(71) Applicant (for all designated States except US): AURIS

MEDICAL AG [CH/CH]; c/o ante treuhand ag, Hauptstrasse 16, CH-3186 Düringen (CH).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): MEYER, Thomas [CH/CH]; 187 Rue des Chênes, F-34980 St. Clément de Rivière (FR).

(74) Agents: GRAF VON STOSCH, Andreas et al.; Bosch, Graf von Stosch, Jehle, Patentanwalts-gesellschaft MBH, Flüggenstr. 13, 80639 München (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF INNER EAR DISORDERS

(57) Abstract: The present invention provides compositions containing (i) a pharmaceutically active agent selected from a group consisting of an arylcycloalkylamine or a derivative, analogue or pharmaceutically active salt thereof, and (ii) a biocompatible polymer or a combination of biocompatible polymers. These compositions or medicaments containing these compositions may be used for the prevention and/or treatment of inner ear diseases, e.g. tinnitus.

WO 2007/038949 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AI02P002WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2005/010478	International filing date (day/month/year) 28/09/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year)
Applicant AURIS MEDICAL AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

Applicant ☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

PCT/EP ☒ the international application in the language in which it was filed
Applicant ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

AURIS ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

- ☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/010478

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K31/137 A61P27/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO=Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 017 961 A (FLORES ET AL) 25 January 2000 (2000-01-25) column 3, line 31 - line 56 column 6, line 7 - line 21 claims 1,4	1-25
X	DATABASE WPI Week 200169 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2001-605291 XP002401093 & JP 2001 187737 A (TOYAMA CHEM CO LTD) 10 July 2001 (2001-07-10) abstract	1-25
X	US 2003/082214 A1 (WILLIAMS ROBERT O ET AL) 1 May 2003 (2003-05-01) examples 3,4 claims 1,13,20	1-19 20-25
Y		
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 October 2006

Date of mailing of the international search report

23/10/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hedegaard, Anette

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/010478

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/043902 A (GRUENENTHAL GMBH; SUNDERMANN, BERND; SCHICK, HANS) 27 May 2004 (2004-05-27) claims 1,9-12 -----	1-25
Y	WO 98/10757 A (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA, AS) 19 March 1998 (1998-03-19) page 8, line 8 - line 10 claims 10,19,20 -----	1-25
Y	WO 02/20481 A (GRUENENTHAL GMBH; CHIZH, BORIS; SATTLEGGGER, MICHAEL; HINZE, CLAUDIA; S) 14 March 2002 (2002-03-14) claims 1,21 -----	20-25
Y	WO 01/89505 A (GRUENENTHAL GMBH; SUNDERMANN, BERND; ENGLBERGER, WERNER; CHIZH, BORIS) 29 November 2001 (2001-11-29) claims 1,8,30 -----	20-25
A	WO 97/38698 A (UNIVERSITY TECHNOLOGY CORPORATION; MANNING, MARK, C; SHEFTER, ELI; HAR) 23 October 1997 (1997-10-23) cited in the application the whole document -----	1-25
YA	WO 2004/022069 A (DURECT CORPORATION; PUEL, JEAN-LUC; PUJOL, REMY; CHRISTEN, YVES) 18 March 2004 (2004-03-18) cited in the application example 8 claim 1 -----	1-25
A	US 5 863 927 A (SMITH ET AL) 26 January 1999 (1999-01-26) the whole document -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/010478

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6017961	A	25-01-2000	NONE
JP 2001187737	A	10-07-2001	NONE
US 2003082214	A1	01-05-2003	CA 2457780 A1 27-02-2003 CN 1747719 A 15-03-2006 EP 1438020 A2 21-07-2004 JP 2005501844 T 20-01-2005 MX PA04001368 A 06-06-2005 NZ 531547 A 31-08-2006 WO 03015699 A2 27-02-2003 US 2004076648 A1 22-04-2004
WO 2004043902	A	27-05-2004	AU 2003296564 A1 03-06-2004 EP 1560807 A1 10-08-2005 US 2005267218 A1 01-12-2005
WO 9810757	A	19-03-1998	AU 4424697 A 02-04-1998
WO 0220481	A	14-03-2002	AU 1048602 A 22-03-2002 CA 2421835 A1 07-03-2003 DE 10044649 A1 04-07-2002 EP 1315700 A2 04-06-2003 HU 0303676 A2 01-03-2004 JP 2004508353 T 18-03-2004 MX PA03001540 A 06-06-2003 NZ 525144 A 27-01-2006 PL 366065 A1 24-01-2005 US 2003225116 A1 04-12-2003
WO 0189505	A	29-11-2001	AT 281158 T 15-11-2004 AU 7402201 A 03-12-2001 CA 2406198 A1 16-10-2002 DE 10025238 A1 29-11-2001 EP 1289514 A1 12-03-2003 ES 2231502 T3 16-05-2005 HU 0301884 A2 29-09-2003 JP 2004509842 T 02-04-2004 MX PA02011410 A 06-06-2003 NZ 521439 A 24-06-2005 PT 1289514 T 28-02-2005 US 2003181450 A1 25-09-2003
WO 9738698	A	23-10-1997	AU 2676397 A 07-11-1997
WO 2004022069	A	18-03-2004	AU 2002331830 A1 29-03-2004 CA 2497867 A1 18-03-2004 EP 1545551 A1 29-06-2005 JP 2006502158 T 19-01-2006
US 5863927	A	26-01-1999	NONE

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2005/010478

International filing date (day/month/year)
28.09.2005

Priority date (day/month/year)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/00 A61K31/137 A61P27/16

Applicant
AURIS MEDICAL AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Hedegaard, Anette

Telephone No. +49 89 2399-8644



Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/010478

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 21-25

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 21-25 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13^{ter}.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/010478

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-25
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-25
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Section III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. Claims 21-25 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Section V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

D1: US-A-6 017 961

D2: DATABASE WPI Week 200169 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN
2001-605291 & JP 2001 187737 A

D3: US 2003/082214 A1

D4: WO 2004/043902 A

D5: WO 98/10757 A

If not indicated otherwise, the relevant passages are those mentioned in the International Search Report.

D1 discloses a composition comprising ketamine in a lecithin organogel comprising pluronic F-127. The ketamine composition is used to alleviate myofascial pain including subjective hearing loss and earache (deep fibres of masseter, stemocleidomastoid and medial pterygoid).

D2 discloses a composition comprising an arylcycloalkylamine (dextromethorphan hydrobromide), carboxy vinyl polymer and lauro macrogel for treating hearing acuity.

D3 discloses topical pluronic-gel formulations comprising ketamine with a permeation enhancer.

D4 discloses compositions comprising an arylcyclohexylamine for treating tinnitus.

D5 discloses compositions comprising ketamine in an acceptable carrier for treating ototoxicity.

2. The subject-matter of independent claims 1 and 13 is not novel (Art. 33(2) PCT) over D1-D3, each document taken separately (see above under item 1).
3. The subject-matter of independent claims 20, 21 and 23 is not novel (Art. 33(2) PCT) over D1 and D2, each document taken separately (see above under item 1).
4. Having regard to the disclosures of D1-D5, dependent claims 2-12, 14-19, 22 and 24-25 do not appear to contain new and inventive features and are only allowable when related to an independent claim which fulfils the requirements of the PCT.

With respect to inventive step (Art. 33(3) PCT) it is pointed out that the use of arylcycloalkylamines for treating inner ear diseases is well known from D1, D2, D4 and D5. Furthermore, it is well-known to combine an arylcycloalkylamine with a polymer (see D1-D3) or with an acceptable carrier in general (D5). Hence, no inventive step can be seen in the subject-matter of the present application.

5. For the assessment of the present claims 21-25 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound

for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Section VII

Certain defects in the international application

1. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the closest prior art (see e.g. D1 and D4) is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Re Section VIII

Certain observations on the international application

1. The term "analogue" used in claim 1 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear, Article 6 PCT.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL OÍDO INTERNO

Campo de la invención

5

La presente invención se refiere a composiciones de uno o más compuestos farmacéuticos para la prevención y/o el tratamiento del tinnitus y de otros trastornos del oído interno.

10 Antecedentes de la invención

Diversos trastornos del oído interno, por ejemplo las pérdidas de audición, la enfermedad infecciosa del oído interno o el tinnitus, han atraído un interés creciente con el objeto de proporcionar nuevas terapias. Por ejemplo el tinnitus, la percepción de sonidos sin estimulación acústica externa, es un trastorno del oído interno muy común. Se calcula que de un 7% a un 14% de la población ha hablado con su médico sobre el tinnitus, mientras que se presenta un tinnitus potencialmente incapacitador en aproximadamente un 1% a un 2,4% de la población (Vesterager V., British Medical Journal 314 (7082): 728-731 (1997)). El tinnitus a menudo está asociado a otros trastornos auditivos, tales como pérdida de audición o hiperacusia, es decir, hipersensibilidad al sonido (Sahley T. y Nodar R., Hearing Research (152): 43-54), y con bastante frecuencia se origina en el oído interno.

Ya se han ensayado en modelos animales o en seres humanos diversas composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades del oído interno, por ejemplo del tinnitus, tales como lidocaína, gabapentina, nortriptilina, melatonina, caroverina, baclofen, alprazolam, gaciclidina, 7-cloroquinurenato o cetamina. Aunque algunos de ellos han resultado ser muy prometedores, todavía ninguno se utiliza regularmente en clínica. Uno de los obstáculos clave para el desarrollo de tratamientos eficaces consiste en que el oído interno, como el cerebro, está protegido por una barrera biológica. Normalmente, en caso de una administración sistémica de fármacos se requieren dosis relativamente altas para lograr el efecto terapéutico deseado en el oído interno, lo que implica el riesgo de potentes efectos secundarios sobre el sistema nervioso central o periférico. Por otra parte, la administración tópica en el oído interno permite un suministro de compuestos dirigido que requiere dosis mucho menores, como lo

demuestran estudios farmacocinéticos del oído interno (Chen y col., *Audiol. Neurotol.* 8: 49-56 (2003)). Se puede acceder al oído interno a través de diversas estructuras tisulares que separan el oído medio y el oído interno, tales como la membrana de la ventana redonda, la ventana oval/pie del estribo, el
5 ligamento anular o el saco endolinfático/conducto endolinfático.

La administración tópica del compuesto en el oído interno puede llevarse a cabo mediante diversas técnicas. Éstas incluyen la utilización de dispositivos para transportar y/o suministrar el compuesto de forma dirigida a las membranas
10 de la ventana redonda o la ventana oval, desde donde se difunde en el oído interno, o se introduce por infusión activa. Como ejemplos se mencionan: bastoncillos para el oído (véase por ejemplo la patente US 6,120,484 de Silverstein), catéteres de ventana redonda (véanse por ejemplo las patentes US 5,421,818; 5,474,529; 5,476,446; 6,045,528; todas ellas de Arenberg; o
15 6,377,849 y su divisional 2002/0082554 de Lenarz), o microimplantes (véase por ejemplo WO 2004/064912 de Jukarainen y col.). También incluyen la utilización de dispositivos que se insertan en el conducto coclear o en cualquier otra parte de la cóclea (véase por ejemplo la patente US 6,309,410 de Kuzma). Otra técnica de suministro consiste en la inyección transtimpánica (a veces también
20 denominada "inyección intratimpánica"), en la que la medicación se inyecta en el oído medio a través de la membrana timpánica, generalmente para su difusión a través de la membrana de la ventana redonda (para una descripción más detallada véase por ejemplo Light J. y Silverstein H., *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* (12): 378-383 (2004)). Esta técnica se
25 ha utilizado durante mucho tiempo en la práctica clínica y es una intervención relativamente poco importante, que se puede llevar a cabo en la consulta del médico. Cuando se han de administrar varias inyecciones, se puede insertar un tubo de ventilación del oído medio en la membrana timpánica, a través del cual
30 se puede administrar la medicación en el espacio del oído medio. Los vehículos para medicamentos demasiado viscosos para ser inyectados también pueden ser depositados a través de una pequeña abertura en la membrana timpánica con ayuda de un instrumento quirúrgico.

Con el fin de aumentar la eficacia terapéutica de los compuestos
35 farmacéuticos para la terapia del oído interno se pueden utilizar formulaciones particulares con geles, espumas o fibrinas u otros vehículos para medicamentos. Éstos proporcionan una liberación controlada del medicamento durante un

período de tiempo prolongado, por ejemplo horas, días o semanas, y mejoran su difusión en el oído interno aumentando la permeabilidad de la estructura tisular que separa el oído medio y el oído interno o manteniendo la formulación en contacto continuo con dicha estructura. Esto resulta favorable en comparación con la administración del compuesto farmacéutico en solución, donde podrían ser necesarias múltiples inyecciones, el medicamento podría percolarse de vuelta al conducto auditivo o podría provocarse una pérdida significativa trompa de Eustaquio abajo y donde podría ser difícil o imposible lograr un contacto continuo con la estructura tisular que separa el oído medio y el oído interno. Idealmente, el vehículo del medicamento es biocompatible y biodegradable, en cuyo caso no hay necesidad de eliminarlo con posterioridad.

La difusión de compuestos farmacéuticos a través de las estructuras tisulares que separan el oído medio y el interno, en particular la membrana de la ventana redonda, depende de diversos factores, tales como el peso molecular, la concentración, la liposolubilidad, la carga eléctrica y el espesor de la membrana (Goycoolea M. y Lundman L., *Microscopy Research and Technique* 36: 201-211 (1997)). A falta de datos experimentales obtenidos *in vivo* o con tejido de la membrana, es imposible poder conocer la capacidad de cualquier compuesto farmacéutico o formulación de administración tópica del oído interno para atravesar las estructuras tisulares que separan el oído medio y el oído interno.

Selivanova y col., *Laryngo-Rhino-Otol* (82): 235-239 (2003) han demostrado *in vivo* que el ácido hialurónico aumenta la permeabilidad de la membrana de la ventana redonda y que, de este modo, la sustancia de ensayo lidocaína se difunde más rápidamente en el oído interno y produce un mayor efecto. Chandrasekhar S., *Otology & Neurotology* (22): 18-23 (2001) han demostrado *in vivo* que la inyección transtimpánica de dexametasona con histamina produce mayores concentraciones de este esteroide en la perilinfa del oído interno que cuando se administra sin ella.

Existe una extensa literatura referente a la administración (tópica) de compuestos farmacéuticos para tratar enfermedades del oído interno. Durante algunos años, en la práctica clínica se han venido administrando localmente esteroides y aminoglucósidos en el oído interno (véase por ejemplo Hoffer y col., *Otolaryngologic Clinics of North America* (37): 1053-1060 (2004)). Sakata y col.,

International Tinnitus Journal (2): 129-135 (1996), describen la infusión intratimpánica de dexametasona en la cavidad timpánica de seres humanos. Hoffer y col., Otolaryngologic Clinics of North America (36): 353-358 (2003), describen inyecciones transtimpánicas de soluciones de metilprednisolona para el tratamiento del tinnitus después de un traumatismo acústico o de una sordera súbita. En todos estos casos, los medicamentos se administraron en solución. Sin embargo, es menos conocido el tratamiento tópico de enfermedades del oído interno con otras formulaciones.

En el documento WO 1997/38698, de Manning y col., se describe la utilización de polímeros biocompatibles para suministrar compuestos farmacéuticos al oído interno para tratar enfermedades del oído medio y del oído interno, por ejemplo la enfermedad de Ménière o enfermedades infecciosas virales y bacterianas. Se muestran datos experimentales de liberación *in vitro* correspondientes a una formulación de ácido hialurónico con gentamicina.

En el documento WO 2004/022069, de Puel y col., se describe el suministro de agentes neuromoduladores, en particular el antagonista de NMDA gaciclidina, D-AP5, MK 801 y 7-cloroquinurenato, con diversas formulaciones, incluyendo vehículos farmacológicos como espuma de gel, ácido hialurónico o adhesivo de fibrina, para el tratamiento de varias enfermedades del oído interno. Además, en el documento WO 2004/022069 se describen numerosos métodos de inserción alternativos para la administración de la formulación en el oído medio.

En vista de la literatura arriba mencionada y de las desventajas relacionadas con muchas de las composiciones farmacéuticas utilizadas hasta ahora para la administración tópica, existe la necesidad de otras composiciones farmacéuticas apropiadas para el tratamiento tópico de trastornos del oído interno que puedan ser inyectadas fácilmente en el oído medio, que liberen el fármaco durante un período de tiempo prolongado y que permitan que un alto porcentaje del medicamento sea suministrado al oído interno.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones que contienen (i) un principio activo farmacéutico seleccionado entre un grupo consistente en una

arilcicloalquilamina o un derivado, análogo o sal farmacéuticamente activa de la misma, y (ii) un polímero biocompatible o una combinación de polímeros biocompatibles. Estas composiciones o los medicamentos que las contienen pueden ser utilizados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades del
5 oído interno, por ejemplo el tinnitus.

La composición de la presente invención comprende un soporte polimérico biocompatible que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de como mínimo un principio activo farmacéutico tal como se ha definido
10 anteriormente. El agente de arilcicloalquilamina, por ejemplo, puede suprimir o reducir la percepción del tinnitus. Preferentemente, la composición se formula de tal modo que, al ser introducida en el oído medio, pueda permanecer en contacto con como mínimo una de las estructuras tisulares que separan el oído medio y el oído interno y proporcionar una liberación prolongada del principio
15 activo farmacéutico dentro del oído interno. Preferentemente, el polímero biocompatible también es biodegradable y además puede aumentar la permeabilidad de la estructura tisular correspondiente que separa el oído medio y el oído interno para aumentar la difusión del principio activo farmacéutico.

20 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra la liberación acumulativa de S-(+)-cetamina a partir de formulaciones en gel de ácido hialurónico al 5% y al 7,5% en solución en tampón fosfato en función del tiempo.

25

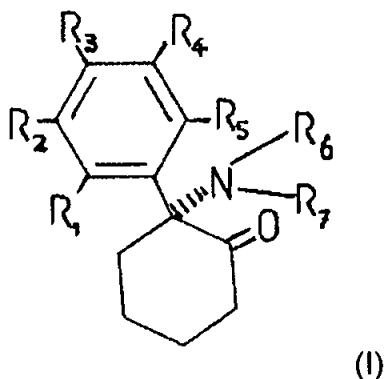
La Figura 2 muestra la concentración de S-(+)-cetamina en perilinfa después de haber sido liberada de una formulación de ácido hialurónico al 2,8% que había sido dispuesta en el nicho de la ventana redonda de cobayas y después se había difundido dentro del oído interno a través de la ventana
30 redonda.

La Figura 3 muestra la concentración de S-(+)-cetamina en perilinfa después de haber sido liberada de una formulación de ácido hialurónico al 0,7% o de una formulación de poloxámero al 20% que habían sido inyectadas en el nicho de la
35 ventana redonda de cobayas y después se habían difundido dentro del oído interno a través de la ventana redonda.

Descripción detallada de la invención

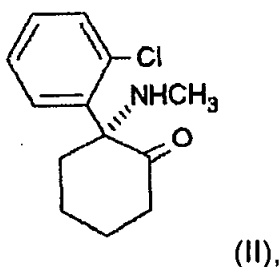
La presente invención se basa en descubrimientos experimentales con composiciones que son particularmente adecuadas para la administración tópica de una arilcicloalquilamina, o de un derivado, análogo o sal farmacéuticamente activa de la misma, en particular para el tratamiento de trastornos del oído interno.

La formulación de la invención contiene como principio activo farmacéutico principal un compuesto de la clase de las arilcicloalquilaminas. Entre la clase de las arilcicloalquilaminas, son preferentes los compuestos de fórmula general I



donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son H, Cl, F, I, CH₃, CH₂CH₃, NH₂, OH, CONH₂, COCl o COOH son preferentes.

Uno de los compuestos particularmente preferentes de la clase de las arilcicloalquilaminas es la cetamina. La cetamina (C₁₃H₁₆ClNO (base libre), 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexanona), cuya fórmula estructural es



es un antagonista del receptor NMDA no competitivo que se une al sitio de unión PCP, un sitio separado del complejo del receptor NMDA situado dentro del canal de iones, bloqueando así el flujo iónico transmembrana.

En la composición de la invención como principio activo se puede utilizar cualquier forma derivada, análoga o enantiomérica de la cetamina o de un compuesto de arilcicloalquilamina tal como se define mediante las fórmulas II o I, respectivamente.

5

La cetamina se puede obtener mediante los métodos descritos en el documento US 3.254.124. Más específicamente, el compuesto preferente es la (S)-cetamina, ya que ésta se une al sitio de unión PCP del receptor NMDA con una afinidad 3-4 veces mayor que la (R)-cetamina (Vollenweider y col., *Eur. Neuropsychopharmacol.* 7: 25-38 (1997)). La síntesis de los isómeros ópticos se puede llevar a cabo tal como se describe en los documentos DE 2 062 620 o WO 01/98265, que se incorporan aquí por referencia.

El compuesto de arilcicloalquilamina contenido en la composición farmacéutica de esta invención se puede proporcionar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de estas sales incluyen, sin limitación, las formadas con ácidos orgánicos (por ejemplo con los ácidos acético, láctico, cítrico, málico, fórmico, tartárico, esteárico, ascórbico, succínico, benzoico, metanosulfónico, toluensulfónico o ácido pamoico), con ácidos inorgánicos (por ejemplo con los ácidos clorhídrico, nítrico, difosfórico, sulfúrico o fosfórico) y con ácidos poliméricos (por ejemplo con ácido tánico, carboximetilcelulosa, ácido poliláctico, poliglicólico o copolímeros de ácidos polilácticos-glicólicos). En una realización preferente de la presente invención, la cetamina se puede administrar como una sal clorhidrato ($C_{13}H_{17}Cl_2NO$) de su forma de base libre.

La invención se refiere a composiciones que incluyen un agente de arilcicloalquilamina, en caso dado en combinación con como mínimo otro principio activo farmacéutico. Se pueden formular de tal modo que puedan ser administradas tópicamente dentro del oído medio para lograr una liberación controlada del principio activo con el objetivo de aumentar al máximo su paso al oído interno. Preferentemente, la composición se adhiere a la estructura tisular que separa el oído medio y el oído interno seleccionada mediante bioadhesión o por propiedades mecánicas.

35

El polímero biocompatible contenido en la composición de la invención puede reforzar estos objetivos principalmente a través de dos mecanismos. En

primer lugar, asegurando que el compuesto farmacéutico se suministre a la estructura tisular correspondiente que separa el oído medio y el oído interno, desde donde se ha de difundir al oído interno. Con este fin, el polímero ha de permanecer en el sitio correspondiente durante el tiempo necesario para lograr la duración y el efecto deseados del tratamiento farmacológico, bien por adhesión a la mucosa local del oído medio, bien a través de propiedades de viscosidad que aseguran que la formulación permanezca en su sitio. En segundo lugar, aumentando la permeabilidad de la estructura tisular correspondiente que separa el oído medio y el oído interno para facilitar el paso del compuesto farmacéutico al interior del oído interno.

La composición que contiene el principio activo farmacéutico de arilcicloalquilamina (en la siguiente descripción con frecuencia designado simplemente como "principio activo") se puede encontrar en estado sólido, semisólido, en forma de gel o en estado líquido. Preferentemente, la composición consiste en una solución, una suspensión, una emulsión o un gel termoendurecible.

La composición de la invención incluye un polímero biocompatible o una combinación de polímeros biocompatibles. Los polímeros biocompatibles se caracterizan porque, en esencial, no son reactivos con respecto al cuerpo humano/animal o a los fluidos corporales. Pueden ser de origen natural, como polisacáridos naturales, o sintéticos.

Preferentemente, el polímero incluido en la composición se degrada *in vivo*, hidrolítica o enzimáticamente, para producir productos secundarios biocompatibles, toxicológicamente seguros, que son eliminados a través de las rutas metabólicas normales. Diversos polímeros naturales, sintéticos y biosintéticos son biodegradables. Un polímero basado en un esqueleto de C-C tiende a no ser biodegradable, mientras que los esqueletos poliméricos que contienen heteroátomos confieren biodegradabilidad. Por consiguiente, se puede provocar la biodegradabilidad en los polímeros mediante la adición apropiada de enlaces químicos, tales como enlaces anhídrido, éster o amida, entre otros. La degradación se efectúa por hidrólisis o disociación enzimática, lo que resulta en una escisión del esqueleto polimérico. Son preferentes los polímeros biodegradables con enlaces químicos hidrolizables.

Para ser utilizado en composiciones médicas, el polímero biodegradable debe ser biocompatible y, preferentemente, ha de satisfacer otros criterios, por ejemplo ser procesable como biomaterial, esterilizable y capaz de una estabilidad o degradación controlada en respuesta a condiciones biológicas. Por
5 consiguiente, la biocompatibilidad de un polímero con frecuencia viene definida por los productos de degradación y no necesariamente por el propio polímero.

Los poli(ésteres) basados en polilactidas (PLA), poliglicólidos (PGA), policaprolactona (PCL) y sus copolímeros son polímeros útiles en composiciones
10 farmacéuticas. La degradación de estos materiales produce los hidroxiácidos correspondientes, haciéndolos seguros para su uso *in vivo*. Otros polímeros biodegradables incluyen, por ejemplo, polihidroxialcanoatos de la clase PHB-PHV, poliésteres adicionales y polímeros naturales, en particular polisacáridos modificados, por ejemplo almidón, celulosa y quitosano.

15

Los polímeros biocompatibles también pueden seleccionados de entre (co)polímeros en bloque. Por ejemplo, los copolímeros multibloque de óxido de poli(etileno), PEO y tereftalato de poli(butileno), PBT, pueden ser materiales adecuados. Estos materiales están sometidos tanto a hidrólisis (a través de
20 enlaces éster) como a oxidación (a través de enlaces éter). La velocidad de degradación está influida por el contenido y el peso molecular del PEO. El copolímero con una mayor absorción de agua se degrada más rápidamente.

Las composiciones de la invención pueden contener una forma
25 homogénea de un polímero biocompatible o pueden contener mezclas de uno, dos o más polímeros diferentes, que se pueden preparar debido a una variedad de polímeros obtenidos mediante los métodos de producción resultantes en una producción de polímeros no homogéneos o mediante la combinación de diferentes polímeros en un paso de mezcla independiente.

30

Preferentemente, el polímero biocompatible utilizado en la presente composición puede formar geles, que pueden ser biodegradables o no biodegradables, acuosos o no acuosos, o basados en microesferas.

35

Ejemplos de polímeros biocompatibles formadores de gel incluyen, sin limitación, ácido hialurónico y sus hialuronatos respectivos, geles de lecitina, derivados de (poli)anilina, plurónicos, poli(etilenglicol), poloxámeros, quitosanos,

xiloglucanos, colágenos, fibrinas, poliésteres, poli(lactidas), poli(glicólidos) o sus copolímeros PLGA, acetato-isobutirato de sacarosa y monooleato de glicerol. Son preferentes los geles que pueden administrarse fácilmente en el oído medio, liberar el fármaco durante un período de tiempo prolongado y permitir que un
5 alto porcentaje del fármaco sea suministrado al interior del oído interno.

El ácido hialurónico, que se utiliza preferentemente como polímero biocompatible en la composición de la invención, es una sustancia fisiológica que está extensamente distribuida en la matriz extracelular de tejido conjuntivo
10 en todos los órganos del cuerpo. Se encuentra con diversos pesos moleculares y se dice es no antigénico. Además, presenta una excelente biocompatibilidad y también es biodegradable. Estos polímeros de alto peso molecular son muy utilizados en las industrias farmacéutica y cosmética, por ejemplo como ayuda oftalmquirúrgica en diversos procedimientos anteriores, como la cirugía de
15 catarata intracapsular y extracapsular, la implantación de lentes intraoculares, la queratoplastia, la cirugía del glaucoma y cirugías postraumáticas. Los ácidos hialurónicos también se han utilizado en el tratamiento de problemas de las articulaciones. El ácido hialurónico es un polisacárido natural, un glucosaminoglucano compuesto por un polímero de cadena larga que contiene
20 unidades disacárido repetidas de Na-glucuronato-N-acetilglucosamina. La principal propiedad del ácido hialurónico son que se une al agua y, por tanto, forma un gel degradable de alta viscosidad. La viscosidad de las soluciones de ácido hialurónico aumenta con la concentración y el peso molecular. Los principios activos farmacéuticos pueden estar disueltos o suspendidos en el gel
25 de ácido hialurónico.

Se ha demostrado que los fosfolípidos junto con algunos otros aditivos proporcionan un vehículo de suministro de fármacos tópicos muy prometedor, este es, organogel de lecitina (LO). Los LO son geles termodinámicamente
30 estables, claros, viscoelásticos, biocompatibles e isótropos, compuestos por fosfolípidos (lecitina), disolventes orgánicos apropiados y un disolvente polar. Las fases gelatinosas consisten en una red tridimensional de micelas cilíndricas inversas entrecruzadas (*análogos a polímeros*) que inmoviliza la fase orgánica externa continua o macroscópica, convirtiendo así un líquido en un gel. La
35 formación de una red tridimensional en el organogel es el resultado de la transición a nivel micelar en un líquido newtoniano de poca viscosidad consistente en micelas inversas de lecitina en un líquido orgánico no polar. Este

estado micelar inverso esférico de agregados lipídicos forma micelas tubulares alargadas con la adición de agua, que después se entrecruzan para formar una red tridimensional temporal en la solución madre. Ésta sirve para inmovilizar la fase orgánica externa, produciendo así una forma de gel o el estado gelatinoso a partir de la solución no viscosa inicial.

El poli(etilenglicol), PEG, es un derivado de óxido de poli(etileno), PEO, que tiene además grupos hidroxilo en cada extremo de su molécula. Las propiedades clave que hacen que el PEG sea atractivo como polímero en composiciones farmacéuticas son su biocompatibilidad, su carácter hidrófilo y su versatilidad. El polímero lineal hidrosoluble simple puede ser modificado por interacción química para formar hidrogeles insolubles en agua, pero hinchables con agua. Los polímeros absorbentes que pueden funcionar como hidrogeles se pueden preparar, por ejemplo, sometiendo los polímeros a reticulación covalente o creando polímeros asociativos consistentes en componentes hidrófilos e hidrófobos (reticulaciones "efectivas" a través de enlaces de hidrógeno).

Los geles termoendurecibles comprenden polímeros que son fluidos a baja temperatura, pero que forman implantes muy viscosos, casi sólidos, al ser colocados en una zona a temperatura corporal. Los poloxámeros son los más comunes de estos sistemas termoendurecibles reversibles. Si se disuelven en concentraciones por encima del 20% (p/p), las soluciones serán fluidas a bajas temperaturas, pero formarán implantes muy viscosos, como sólidos, con un aumento de la temperatura (normalmente alrededor de 15°C). La temperatura de gelificación exacta se puede modificar cambiando el contenido en poloxámero o añadiendo otros excipientes. Una vez colocados en su sitio, los implantes liberan los fármacos solubles por difusión a través del polímero. Los implantes poliméricos no permanecen intactos durante mucho tiempo. En los lugares en los que el flujo de fluidos es significativo (por ejemplo en el espacio subcutáneo), los implantes se pueden mantener durante un período de hasta 12-24 horas. Los poloxámeros no son biodegradables, ya que son poliéteres (copolímeros de bloques de polioxietileno y polioxipropileno). Son excretados intactos en la orina, ya que son polímeros con un peso molecular relativamente bajo (< 20 kD). Pueden portar una carga considerable de medicamento, aunque se produce un importante efecto de disgregación, especialmente en el caso de medicamentos hidrófilos. El perfil cinético de los medicamentos hidrófobos tiende a ser

retardado, posiblemente por secuestación del medicamento dentro de un núcleo hidrófobo del implante.

Geles termoendurecibles que son biodegradables y tienen características
5 de liberación más lentas que los poloxámeros incluyen PLA-PEG o copolímeros tribloque de PEG-PLGA-PEG. Como los sistemas de poloxámero, son fluidos a baja temperatura. Tras la administración forman un gel semisólido.

La quitina es el segundo polímero natural más abundante en el mundo
10 después de la celulosa. Cuando se somete a desacetilación, produce el biomaterial quitosano, el cual, bajo posterior hidrólisis, produce un oligosacárido de peso molecular extremadamente bajo. El quitosano tiene propiedades de biocompatibilidad y antibacterianas. Una solución de quitosano-glicerol fosfato puede formar un gel termoendurecible reversible. De nuevo, es fluida a bajas
15 temperaturas y forma un semisólido tras ser administrado a la temperatura corporal. Este sistema se puede utilizar, por ejemplo, para suministrar la hormona del crecimiento. El quitosano es soluble en agua hasta un pH 6,2. Cualquier pH por encima de este valor conduce a una neutralización de la carga y precipitación del polímero. La adición de fosfatos basados en azúcares
20 transforma el quitosano a un sistema de suministro de fármacos en gel termorreversible.

Además de los geles termorreversibles, en la presente composición
también pueden ser adecuados otros polímeros sensibles a estímulos que
25 dependen críticamente del equilibrio entre las interacciones polímero-polímero y polímero-disolvente bajo diversos estímulos, incluyendo cambios de temperatura, pH, fuerza iónica, concentración de disolvente, presión, cizallamiento, intensidad luminosa, campos eléctricos o magnéticos, o una combinación de estos factores. Un ejemplo de hidrogel reversible por pH es la
30 solución acuosa de un polímero de ácido poli(acrílico), que experimenta una transición de fase mediada por el pH a concentraciones superiores al 0,1% en peso.

El gel sensible a estímulos también se puede formar a partir de un
35 polímero polipeptídico degradable enzimáticamente. Los enlaces polipéptido en el polímero polipeptídico son más estables frente a la hidrólisis que, por ejemplo, los enlaces éster en sistemas poliméricos PEG/PLGA, lo que además

proporciona una mayor estabilidad de almacenamiento. El vehículo del polipéptido también puede incluir un polímero biodegradable que tenga un bloque polipéptido biodegradable unido a un segundo bloque polimérico, formando un polímero de injerto o lineal. Un ejemplo de polímero de polipéptido es la poli(alanina) y sus derivados. El vehículo del polipéptido también puede ser una matriz proteínica conocida como fibrina. El fibrinógeno es una proteína natural que, al ser combinada con la enzima trombina, otra proteína natural, forma una biomatriz conocida como fibrina.

10 También se pueden utilizar otros polímeros biocompatibles, incluyendo almidón, celulosas, gelatinas, plurónicos, tetrónicos, estos dos últimos son materiales de óxido de poli(etileno)/óxido de poli(propileno). Otros materiales a utilizar incluyen sulfatos de condroitina y la clase general de los mucopolisacáridos (por ejemplo glucosaminoglucanos) y otros polímeros biocompatibles con características similares a las del ácido hialurónico.

Los medicamentos que contienen la composición de la invención se forman preferentemente como formulaciones de liberación controlada, que liberan el o los principios activos farmacéuticos durante varias horas o incluso 20 varias semanas.

En una primera realización de la presente invención, el o los principios activos forman un núcleo rodeado por una barrera de difusión inerte formada por el polímero biocompatible. Estos sistemas incluyen, por ejemplo, membranas, cápsulas, microcápsulas, liposomas y fibras huecas. En este caso, la liberación del principio activo se controla principalmente por difusión.

En una segunda realización, la composición comprende una solución del polímero biocompatible en la que se ha disuelto, emulsionado o dispersado el principio activo. Como en los sistemas de reservorio, la difusión del o de los principios activos a través de la matriz polimérica es el paso que limita la velocidad, y las velocidades de liberación vienen determinadas por la selección del polímero y su consiguiente efecto sobre el coeficiente de difusión y partición del principio activo a ser liberado.

En otra realización de la presente invención, la composición comprende un gel polimérico reticulado que forma una "jaula" macromolecular en la que se

dispersa el principio activo. Alternativamente, la presente composición puede comprender un gel mixto reticulado consistente en una combinación de polímeros hidrófilos biocompatibles en la que está dispersado el principio activo.

5 En otra realización, la composición comprende un gel reticulado del polímero biocompatible o un gel mixto reticulado de como mínimo dos polímeros hidrófilos que contiene el principio activo unido de forma covalente con las macromoléculas de como mínimo uno de los polímeros.

10 La tasa de liberación de los compuestos farmacéuticos a partir de geles basados en polímeros se puede prolongar mediante dicha reticulación, mientras que las cadenas adyacentes del polímero se unen creando enlaces covalentes. El polímero reticulado resultante se descompone más lentamente y, en consecuencia, retiene el principio activo farmacéutico durante más tiempo.

15 Son bien conocidos en la técnica diversos agentes reticulantes y métodos para llevar a cabo la reticulación de materiales biodegradables. Preferentemente, la reticulación se lleva a cabo de tal modo que el material reticulado final para la unidad de suministro es esencialmente no tóxico (por
20 ejemplo, empleando una reticulación térmica, radiación gamma, radiación ultravioleta, reticulación química, etc.). En general, el grado de reticulación es inversamente proporcional al grado de hinchamiento o absorción de agua por la estructura polimérica conformada. El grado de hinchamiento o absorción de
25 agua regula la velocidad de transporte del medicamento por la estructura polimérica.

 En otra realización de la presente invención, la liberación del principio activo a partir del polímero se controla químicamente. Este control se puede lograr utilizando cadenas bioerosionables o pendientes. La bioerosión polimérica
30 se puede definir como la conversión de un material que es insoluble en agua en uno que es hidrosoluble. Idealmente, en un sistema de este tipo el principio activo se distribuye uniformemente por todo el polímero. A medida que se erosiona el polímero que rodea el principio activo, éste escapa. En un sistema de cadenas pendentas, el principio activo está unido de forma covalente con el
35 polímero y se libera por escisión del enlace debida al agua o a enzimas. En los sistemas controlados activados por disolvente, el principio activo está disuelto o disperso dentro de una matriz polimérica y no se puede difundir a través de la

matriz. En un tipo de sistemas controlados por disolvente, a medida que el fluido del entorno, por ejemplo agua, penetra en la matriz, el polímero se hincha y su temperatura de transición vítrea desciende por debajo de la temperatura ambiente. De este modo, el polímero hinchado presenta un estado gomoso y
5 permite que el medicamento contenido en el mismo se difunda a través del material de encapsulado.

Otra técnica para prolongar la tasa de liberación de compuestos iónicos consiste en incorporar el principio activo farmacológico en un complejo de par
10 iónico hidrófobo, tal como se describe en el documento WO 1997/38698. En este caso, el principio activo farmacológico puede estar presente en forma de un complejo de par iónico hidrófobo con un material anfifílico. Los materiales anfifílicos preferentes para formar un par iónico hidrófobo con el principio activo de arilcicloalquilamina son dodecilsulfato de sodio (SDS) y sulfosuccinato de
15 bis(2-etilhexil)-sodio (AOT). El complejo de par iónico hidrófobo se puede preparar según procedimientos conocidos en la técnica. En la publicación PCT WO 94/08599, publicada el 28 de abril de 1994, y en la solicitud de patente pendiente US 08/473,008, presentada el 6 de junio de 1995, cuyos contenidos se incorporan aquí en su totalidad, se puede encontrar información adicional con
20 respecto a los complejos de par iónico hidrófobos y su preparación.

También es posible combinar las realizaciones arriba descritas permitiendo la liberación del principio activo, por ejemplo, mediante la creación de un gel que contenga microesferas. En ese caso, la liberación del principio
25 activo puede ser controlada por el sistema de gel y también por las microesferas suspendidas en el sistema de gel polimérico.

La mayoría de los sistemas de gel viscoso arriba descritos (por ejemplo hialuronato) podría diseñarse para contener microesferas suspendidas. El gel
30 podría proporcionar un contacto íntimo con la estructura tisular que separa el oído medio y el oído interno, permitiendo así que las microesferas transporten el o los principios activos al interior del oído interno a través de la membrana. Las velocidades de liberación del principio activo dependen en gran medida del tamaño de las microesferas que contienen dicho principio activo: en general,
35 microesferas más grandes pueden liberar los compuestos encapsulados más lentamente y durante tiempos más largos. Para lograr un suministro del principio activo a una velocidad constante puede resultar útil mezclar microesferas de

diferentes tamaños para generar una velocidad constante de liberación a lo largo de un período prolongado. Además, el gel que contiene las microesferas también puede contener sustancias que aumenten la permeabilidad de la membrana, para que las microesferas puedan atravesarla con mayor facilidad.

5

Los diferentes sistemas arriba descritos adecuados para la liberación controlada del principio activo también se pueden incluir en un implante que se puede colocar, por ejemplo, en la membrana de la ventana redonda y que libera el principio activo de forma controlada.

10

En una realización, el implante consiste esencialmente en un medio vehículo que está combinado con el principio activo. El medio vehículo puede consistir en el polímero biocompatible, que puede ser biodegradable o no, o en una combinación de polímeros biocompatibles que pueden estar reticulados.

15 Esta composición se puede formar de tal modo que sea inyectable y modifique su viscosidad, por ejemplo de fluida a muy viscosa o sólida, al ser insertada en el oído medio, tal como se ha descrito más arriba en el caso de los geles termoendurecibles, por ejemplo poloxámeros. La liberación del principio activo contenido en el medio vehículo puede tener lugar por difusión, por arrastre por
20 disolventes, electrodifusión, ósmosis, transporte activo/pasivo o combinaciones de los mismos.

En otra realización, el implante puede consistir en un núcleo y como mínimo una membrana que lo recubre. El núcleo puede comprender la
25 composición consistente en el o los principios activos disueltos o dispersos en el polímero o en los polímeros biocompatibles. La membrana puede estar hecha de una composición polimérica igual o diferente a la del núcleo, o de una composición elastomérica. En este implante, la velocidad de liberación del principio activo se controla mediante las propiedades del núcleo y,
30 opcionalmente, mediante las propiedades de la membrana o las membranas. Por consiguiente, la velocidad de liberación de los principios activos se puede controlar mediante el núcleo o la membrana solos o mediante la membrana junto con el núcleo. También es posible que la velocidad de liberación sea controlada principalmente por el núcleo y que la membrana sólo lleve a cabo el control final
35 de la velocidad de liberación.

Cuando la membrana que encierra el núcleo consiste en dos o más capas, las composiciones poliméricas o elastoméricas utilizadas en cada capa pueden ser iguales o diferentes. La combinación de capas de membrana de espesor o material diferentes, o ambos, ofrece una posibilidad adicional para el control de la velocidad de liberación del o de los principios activos.

Cuando el implante comprende más de un principio activo farmacéutico, el núcleo puede consistir en una parte que incluya los diferentes principios activos disueltos o dispersos en la misma composición polimérica. En otra realización, el núcleo consiste en como mínimo dos partes, incluyendo cada parte como mínimo un principio activo farmacéutico. Las composiciones poliméricas de las diferentes partes del núcleo se pueden elegir de acuerdo con las velocidades de liberación deseadas de los diferentes principios activos y, por consiguiente, pueden ser iguales o diferentes en cada parte. Las diferentes partes del núcleo pueden estar dispuestas cerca una de la otra o de tal modo que una parte del núcleo encierre como mínimo parcialmente la otra parte del núcleo. Las diferentes partes del núcleo pueden estar distanciadas entre sí y/o pueden estar separadas por una membrana de separación. Las membranas de separación pueden ser permeables o impermeables a como mínimo uno de los principios activos farmacéuticos. También es posible utilizar una membrana que sea permeable a un primer principio activo, pero impermeable a un segundo principio activo.

Los materiales útiles para la membrana o las membranas del implante son, por ejemplo, elastómeros basados en siloxano, que son elastómeros preparados con siloxanos poli(disustituidos) en los que los sustituyentes son principalmente grupos alquilo inferiores sustituidos o no sustituidos o grupos fenilo. El poli(dimetilsiloxano) es un polímero de este tipo muy utilizado y preferente. También pueden ser adecuadas las membranas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, que pueden actuar como barrera limitadora de velocidad para la difusión del principio activo.

La cinética de liberación del principio activo farmacológico no sólo se rige por la liberación de la composición, sino también, en una medida incluso potencialmente más importante, por el grado de permeabilidad de la estructura tisular que separa el oído interno y el oído medio.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para la administración tópica en el oído interno preferentemente contienen sustancias que aumentan la permeabilidad de la estructura tisular que separa el oído medio y el oído interno, de tal modo que el principio activo farmacológico se pueda difundir en el oído interno en cantidades mayores en un período de tiempo dado o en una cantidad dada más rápidamente, o que una molécula más grande pueda pasar al oído interno. Sin embargo, este aumento de la permeabilidad se ha de producir sin alterar el equilibrio osmótico entre la perilinfa del oído interno y el espacio del oído medio y sin inducir toxicidad en la cóclea. Se ha de prestar una atención especial a la ototoxicidad potencial de las sustancias que aumentan la permeabilidad, que podrían pasar a través de la ventana redonda y tener un efecto citotóxico dentro del oído interno. Por ejemplo, se ha podido demostrar que la estreptolisina aumenta la permeabilidad de la ventana redonda, pero al precio de una cicotoxicidad.

15

Un ejemplo de sustancia que aumenta la permeabilidad de la estructura tisular que separa el oído medio y el oído interno es la histamina. También se ha demostrado que el ácido hialurónico aumenta la permeabilidad de la estructura que separa el oído medio y el oído interno sin ototoxicidad y, por ello, se utiliza preferentemente como polímero biocompatible en la composición de la presente invención.

La composición de la presente invención también puede contener uno o más principios activos farmacológicos adicionales. Las composiciones óticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender diversos ingredientes, incluyendo otros principios activos biológicos, como antibióticos, por ejemplo fluoroquinolonas, agentes antiinflamatorios, por ejemplo esteroides, cortisona, analgésicos, antipirina, benzocaína, procaína, antioxidantes, por ejemplo metionina, N-acetilcisteína, trolox, neurotrofinas, por ejemplo GDNF o BDNF, agentes antiapoptóticos o antinecróticos, por ejemplo leupeptina, inhibidores de caspasa, etc.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para la administración tópica en el oído interno contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más ingredientes activos y, en la medida necesaria, otros componentes como soportes o vehículos, tampones,

excipientes y aditivos inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente aceptables.

Los vehículos adecuados para la administración tópica son sustancias
5 orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables que no reaccionan con
los principios activos, por ejemplo soluciones salinas, alcoholes, aceites
vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de
glicerol, gelatina, hidratos de carbono como lactosa o almidón, magnesio,
estearato, talco y vaselina. Los preparados indicados se pueden esterilizar y/o
10 pueden contener sustancias auxiliares, por ejemplo lubricantes, conservantes
como tiomersal (por ejemplo al 50%), estabilizadores y/o humectantes,
emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, sustancias tampón,
colorantes y/o sustancias aromatizantes.

15 Preferentemente se elige un excipiente tópico que no aumente el
suministro del principio activo a la circulación sistémica o al sistema nervioso
central al ser administrado en el oído. Por ejemplo, en general es preferible que
el excipiente tópico no tenga propiedades oclusivas importantes que aumenten
la transmisión percutánea a la circulación sistémica a través de la mucosa. Estos
20 vehículos oclusivos incluyen bases de hidrocarburo, bases de absorción
anhidras como vaselina hidrófila y lanolina anhidra (por ejemplo Aquaphor) y
bases en emulsión de agua en aceite como lanolina y "cold cream". Son
especialmente preferentes los vehículos esencialmente no oclusivos, que
generalmente incluyen vehículos hidrosolubles tales como bases en emulsión de
25 aceite en agua (cremas o pomadas hidrófilas) y bases solubles en agua como
vehículos basados en polietilenglicol y soluciones acuosas gelificadas con
diversos agentes como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa e
hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo gel K Y).

30 Los especialistas pueden seleccionar de la forma habitual los excipientes
y vehículos tópicos adecuados para un uso particular, y especialmente con
referencia a alguno de los muchos textos estándar existentes en la técnica, por
ejemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, Vol. 18, Mack Publishing Co.,
Easton, PA (1990), en particular capítulo 87. Por ejemplo, los principios activos
35 biológicos de acuerdo con la presente invención se pueden combinar con
agentes promotores de la penetración de un principio activo.

La composición farmacéutica que contiene el o los principios activos, el o los polímeros biocompatibles y, en caso necesario, adyuvantes, por ejemplo conservantes, estabilizadores, humectantes, emulsionantes, agentes reticulantes, se puede preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos
5 en la técnica farmacéutica, por ejemplo mediante métodos de mezcla convencional, granulación, confección, disolución o liofilización.

La composición se puede utilizar para preparar un medicamento para tratar enfermedades del oído interno. Como ejemplos se indican el tratamiento
10 del tinnitus, pérdidas de audición, inflamación o infección del oído interno, trastorno autoinmune del oído, vértigos, enfermedad de Ménière, degeneración celular del oído interno o degeneración celular del oído interno inducida por la edad.

15 La administración de la composición o del medicamento de la invención a un mamífero que padece una enfermedad del oído interno se puede llevar a cabo mediante diversas técnicas de suministro. Preferentemente se administra insertándola en el oído medio. El medicamento o implante se puede administrar preferiblemente por infusión, inyección o deposición mediante un instrumento
20 quirúrgico.

Estas técnicas incluyen el uso de dispositivos o vehículos farmacológicos para transportar y/o suministrar la formulación de forma dirigida a las estructuras tisulares que separan el oído interno y el oído medio, desde donde se difunde en
25 el oído interno o se introduce por infusión activa. Como ejemplos se mencionan: bastoncillo (véase por ejemplo la patente US 6,120,484 de Silverstein), catéteres de ventana redonda (véanse por ejemplo las patentes US 5,421,818; 5,474,529; 5,476,446; 6,045,528; todas ellas de Arenberg; o 6,377,849 y su divisional 2002/0082554 de Lenarz), microimplantes (véase por ejemplo WO 2004/064912
30 de Jukarainen y col.) o dispositivos que se insertan en el conducto coclear o en cualquier otra parte de la cóclea (véase por ejemplo la patente US 6,309,410 de Kuzma). También incluyen el uso de inyecciones transtimpánicas, en las que la formulación se inyecta en el oído medio a través del área de la estructura tisular que separa el oído interno y el oído medio, como el nicho de la ventana redonda
35 (véase por ejemplo Light J. y Silverstein H., *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 12: 378-383 (2004)). La inyección se puede realizar directamente a través de la membrana timpánica, a través de un tubo de

ventilación insertado en la membrana timpánica o a través de una abertura de la membrana timpánica (por ejemplo mediante colgajo timpanomeatal). El volumen de la formulación a inyectar oscila típicamente entre 200 y 500 microlitros.

5 Las formulaciones que no pueden ser inyectadas o introducidas por infusión a través de alguno de los medios arriba mencionados, pueden ser depositadas sobre la estructura correspondiente que separa el oído interno y el oído medio a través de una pequeña abertura en la membrana timpánica con ayuda de instrumentos quirúrgicos.

10

La formulación se puede administrar antes, durante o después de la aparición del trastorno del oído interno. La cantidad a administrar puede variar en función del método de administración, la duración de la terapia, el estado del paciente a tratar y la gravedad del trastorno del oído interno, y finalmente será
15 decidida por el médico. La duración de la terapia puede oscilar entre aproximadamente una hora y varios días, meses o semanas, y se puede prolongar hasta un tratamiento crónico. En caso de terapias de larga duración puede ser necesario administrar dosis repetidas de la formulación. La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto a suministrar puede oscilar entre
20 aproximadamente 0,1 nanogramos/hora y aproximadamente 100 microgramos/hora.

Una dosis terapéuticamente eficaz se define como una cantidad eficaz para suprimir o reducir el trastorno del oído interno en un individuo tratado. Una
25 dosis terapéuticamente eficaz también es la cantidad eficaz para suprimir o reducir el trastorno del oído interno en el individuo aquejado. Como se indica más arriba, la dosis terapéuticamente eficaz puede variar en función de la elección del compuesto específico, la enfermedad específica a tratar y el método de administración. Por ejemplo, una dosis menor de una cetamina análoga con
30 una mayor afinidad de unión puede ser más eficaz que una cetamina que se une con menor afinidad. Por consiguiente, son preferentes las arilcicloalquilaminas con mayores afinidades de unión.

La duración de la terapia también puede variar en función de la forma
35 específica del trastorno del oído interno para la que se desee el tratamiento (agudo, subcutáneo o crónico). Como orientación, son preferibles las terapias de menor duración y éstas son suficientes cuando el trastorno del oído interno no

es recurrente una vez terminada la terapia. Las terapias de mayor duración se pueden emplear con aquellos individuos en los que el trastorno del oído interno persiste después de una terapia corta.

- 5 La presente invención se explica más detalladamente mediante los siguientes ejemplos y las figuras adjuntas, sin limitar el alcance de la misma.

La Figura 1 muestra la liberación acumulativa de S-(+)-cetamina a partir de formulaciones de gel de ácido hialurónico al 5% y al 7,5% en solución de
10 tampón de fosfato, en función del tiempo. (A) El gel libera la cetamina rápidamente en ausencia de una membrana limitadora de la velocidad; después de sólo una hora ya se ha alcanzado casi el 50% de la concentración acumulativa total en PBS. La concentración de ácido hialurónico apenas tiene efectos en la velocidad de liberación. (B) El uso de una célula de Franz con una
15 membrana de diálisis para imitar la membrana de la ventana redonda reduce significativamente la velocidad de liberación de cetamina en PBS, que en este caso tarda aproximadamente tres días. La velocidad de liberación parece ser mucho más lenta con una mayor concentración de ácido hialurónico. (C) Cuando
20 se emplea una membrana de filtro en la célula de Franz, la liberación de cetamina se extiende a lo largo de aproximadamente 60 horas, siendo más lenta la liberación en el gel de un ácido hialurónico muy concentrado que en el gel con menor concentración.

La Figura 2 muestra la concentración de S-(+)-cetamina en la perilinfa
25 después de haber sido liberada de una formulación de ácido hialurónico al 2,8% que había sido dispuesta en el nicho de la ventana redonda de cobayas y después se había difundido dentro del oído interno a través de la membrana de la ventana redonda. En los tiempos correspondientes a 1 hora (1H), 3 horas (3H), 8 horas (8H), 24 horas (24H) y 3 días (3D) se tomaron muestras de la
30 perilinfia para determinar la concentración de cetamina.

La Figura 3 muestra la concentración de S-(+)-cetamina en la perilinfa después de haber sido liberada de una formulación de ácido hialurónico al 0,5% o de una formulación de poloxámero al 20%, que habían sido inyectadas sobre
35 el nicho de la ventana redonda de cobayas y después se habían difundido dentro del oído interno a través de la membrana de la ventana redonda. Tres

horas y 48 horas después de la administración se tomaron muestras de la perilinfa para determinar las concentraciones de cetamina.

Ejemplo 1

5

Métodos y materiales

La liberación del antagonista de receptor NMDA cetamina, que previamente ya había demostrado ser eficaz para el tratamiento del tinnitus coclear, de una formulación de gel de ácido hialurónico se evaluó mediante un
10 método en dos etapas. En una primera etapa se realizaron experimentos *in vitro* para determinar la cinética de liberación de la formulación. Los resultados correspondientes se utilizaron después como punto de partida para estudios *in vivo* en animales.

15 *Estudios in vitro*

Se preparó una solución de ácido hialurónico (Hylumed, Genzyme Corp.) en concentraciones de un 5 y un 7,5% en una solución salina de tampón fosfato (PBS). A una concentración de un 8%, el gel era difícil de manipular debido a su alta viscosidad. Se disolvió clorhidrato de S-(+)-cetamina (Sigma-Aldrich) en una
20 concentración de un 2% (peso/peso) equivalente a 73 mM. También se ensayaron concentraciones de un 0,5% y un 2,5% para evaluar la importancia del factor de carga del fármaco. La liberación del principio activo farmacéutico se midió en PBS, un líquido receptor común para estudios de liberación controlada, sin ninguna membrana o utilizando una membrana de filtro o una membrana de
25 diálisis (Spectropore) en una célula de Franz (PermeGear). Las membranas se emplearon para imitar la membrana limitadora de velocidad de la ventana redonda. El líquido se mantuvo constantemente a temperatura corporal. En la cámara inferior de la célula de Franz se introdujeron 5 ml de PBS como líquido receptor. El líquido receptor tenía una barra de agitación para someterlo a
30 agitación continua. En la cámara superior se introdujeron aproximadamente 50 mg de gel y después se montó la célula. En diversos momentos se tomaron partes alícuotas (típicamente 1 ml) y se analizaron mediante espectrofotometría UV (Agilent 8453). Se midió la absorbancia a 215 nm y se calculó la concentración utilizando un coeficiente de extinción de 30 ml/mg cm. Como se
35 conocía el volumen de la parte alícuota, se pudo determinar la cantidad total liberada. Cada vez que se tomaba una parte alícuota, en la cámara de la célula de Franz se introducía el mismo volumen de PBS.

Estudios in vivo

En base a los resultados de los estudios *in vitro* se ensayaron diversas concentraciones de ácido hialurónico (Hylumed Medical, peso molecular 2,4 millones, Genzyme Corp.) en cuanto a su permanencia en el nicho de la ventana redonda y su efecto potencial en la audición a través de la interferencia con la libertad de movimiento de la membrana de la ventana redonda. Se analizaron los umbrales de audición en cobayas pigmentados midiendo el potencial de acción compuesto (CAP) del nervio auditivo mediante un electrodo implantado sobre la membrana de la ventana redonda de los animales (con un electrodo de referencia colocado en un músculo del cuello). El electrodo de referencia y el electrodo de la ventana redonda se soldaron a una clavija fijada en el cráneo. Para este fin y para la administración de 2 microlitros de la formulación de gel en el nicho de la ventana redonda, la bulla del animal anestesiado se abrió mediante un procedimiento quirúrgico auricular posterior (acceso dorsal). Después, la bulla se cerró de nuevo con cemento dental (Texton, SS White Manufacturing) y las heridas se desinfectaron con una solución de betadine y se suturaron.

En primer lugar se preparó un gel con una concentración de un 5% en perilinfa artificial, que ya había sido probada previamente en los ensayos *in vitro*, y se depositó dentro del nicho de la ventana redonda de un cobaya con la punta de un instrumento quirúrgico previamente esterilizado. Después se inspeccionó visualmente la permanencia del gel dentro del nicho, es decir, si el gel se salía de éste o si se quedaba en su sitio. El CAP se midió justo antes de la administración del gel y de nuevo repetidas veces después de la administración. Dado que la viscosidad del gel era demasiado alta y que se observaban efectos transitorios en los niveles del umbral de audición, la concentración del gel se redujo (3,5%, 3,2%) finalmente a un 2,8%, un nivel en el que el gel se podía colocar convenientemente en el nicho de la ventana redonda y permanecía dentro de éste y en el que no se observaba ninguna pérdida de audición. Se ensayó un animal por concentración.

En un segundo paso se llevó a cabo un estudio farmacocinético con cobayas pigmentados con el fin de evaluar *in vivo* la difusión de cetamina desde una formulación de gel de ácido hialurónico dentro del oído interno a través de la membrana de la ventana redonda. Se analizaron las concentraciones del compuesto farmacéutico en la perilinfa en un total de 30 animales, 1 hora, 3 horas, 8 horas, 24 horas y 72 horas después de la administración del gel; en cada uno de estos tiempos se analizaron 6 animales.

Los animales fueron anestesiados con una dosis única de una inyección i.p. de 0,3 ml/kg de pentobarbital al 6% (Ceva sante animale) y se abrió la bulla del oído derecho utilizando un procedimiento quirúrgico auricular posterior (acceso dorsal). Después, sobre la membrana de la ventana redonda del oído interno se depositaron 2 microlitros de la formulación de gel hialurónico (2,8% Hylumed Sterile en perilinfa artificial, peso molecular 2,44 millones; Genzyme Corp.) con S-(+)-cetamina (Sigma-Aldrich) en una concentración de 1 miliM. En cada uno de los tiempos arriba mencionados, se decapitó un grupo de animales bajo anestesia profunda (pentobarbital 50 mg/kg). Después se extrajo la cóclea derecha del hueso temporal y se abrió la bulla. Se taladró un pequeño orificio en la cóclea mediante cocleostomía (diámetro 0,2 mm) en su base. A través de este orificio se tomó una muestra de 10 microlitros de perilinfa con una micropipeta de vidrio estéril (0,1 mm de diámetro en la punta) conectada con una microjeringa estéril a través de un catéter estéril. Después se analizaron las muestras mediante espectrometría de masas por cromatografía de líquidos con un límite de cuantificación de 0,2 ng/ml (instrumento HPLC: Perkin Elmer serie 200; detector de espectrómetro de masas: MSD Sciex API 4000 Applied Biosystems; columna: Zorbax SB CN 50x2,1 mm 5 µm-Agilent Technologies).

20 Resultados

Estudios in vitro

Como muestra la Figura 1, el gel de ácido hialurónico libera la cetamina de forma relativamente rápida, es decir, en sólo unas horas. La cinética de liberación varía considerablemente cuando se emplea una membrana limitadora de velocidad, en cuyo caso el suministro se prolonga durante unos días. Con la concentración más alta, de un 7,5%, la formulación de gel de ácido hialurónico libera la cetamina más lentamente que a la concentración del 5%.

La carga de medicamento también influía de forma significativa en la cinética de liberación. Cuando el gel contenía un 0,5% de cetamina (en peso), el compuesto farmacéutico era liberado en la célula de Franz casi con la misma rapidez que una solución de clorhidrato de cetamina simple. La cinética de liberación sólo se ralentizó perceptiblemente cuando se aumentó el factor de carga a un 2,5%. La liberación inicial fue bastante baja, habiéndose liberado sólo aproximadamente un 20% en la primera hora. Por consiguiente, parece que la utilización del mayor factor de carga posible ayudará a prolongar la cinética de liberación.

Estudios in vivo

Como muestra la Figura 2, la concentración máxima de cetamina en la perilinfa del oído interno después de su difusión a través de la membrana de la ventana redonda desde un gel de ácido hialurónico al 2,8% se alcanza en el
5 plazo de una hora. Después, la concentración disminuye rápidamente, observándose los últimos niveles cuantificables después de tres días. De estos resultados se pueden extraer varias conclusiones interesantes:

- 1) La formulación de gel puede liberar cetamina dentro del oído interno a lo largo de tres días - a pesar de una concentración mucho menor de
10 ácido hialurónico (2,8% frente a un 5 y un 7,5%) y una carga de medicamento aproximadamente 73 veces menor (0,027% frente a un valor de hasta un 2,5% en peso) que en los experimentos *in vitro*. Por consiguiente, parece ser un tipo de formulación atractivo para el tratamiento de trastornos del oído interno.
- 15 2) Las concentraciones de cetamina medidas en la perilinfa parecen muy bajas en comparación con la concentración inicial del principio activo farmacológico en gel. Esto se puede explicar por la pérdida de cetamina en el oído medio, la absorción por la mucosa, la incapacidad del proceso de difusión pasiva para llevar una mayor cantidad del
20 compuesto farmacéutico a la perilinfa, o un desalojo rápido del fármaco de la perilinfa. Además, la técnica de muestreo conduce a una tendencia descendente de las concentraciones medidas, ya que las cantidades mínimas requieren que se tome perilinfa también de partes del oído interno en las que el compuesto farmacéutico probablemente
25 no ha sido distribuido. Es decir, se produce una dilución de las concentraciones. En la técnica es bien sabido que las concentraciones de compuestos farmacéuticos dentro de la cóclea son máximas en su base, mucho más bajas en la espira central y, en la mayoría de los casos, nulas en la región apical y más allá (scala vestibuli).
- 30 3) Dada la gran cantidad de parámetros que pueden influir en la cinética de liberación de una formulación de gel dispuesta en el nicho de la ventana redonda y en la difusión a través del nicho de la ventana redonda, los modelos *in vitro* han de ser considerados como muy limitados en su capacidad para evaluar cuándo y cómo un principio
35 activo farmacológico para el tratamiento de un trastorno del oído interno es suministrado al interior del oído interno. Por consiguiente, el uso de un modelo *in vivo* apropiado parece imprescindible.

Ejemplo 2

Mientras que los experimentos anteriores exploraban la cinética de liberación de cetamina a partir de una formulación de gel más bien viscosa, que no podía ser inyectada en el oído medio, a continuación se intentaron evaluar dos formulaciones de gel inyectable, que ofrecen la ventaja de una mayor facilidad de manipulación.

10 Métodos y materiales

A un total de 16 cobayas pigmentados se les administraron 100 microlitros de una formulación de gel de ácido hialurónico (Hylumed Sterile, Genzyme Corp.) o de poloxámero (Lutrol F127, BASF) con contenido en clorhidrato de S-(+)cetamina (Cristalina) a través de una jeringa de 1 ml conectada a una aguja.

15 La mitad de los animales recibió gel de ácido hialurónico al 5% preparado en una solución tampón fosfato a pH 7,4 obtenida de acuerdo con la Farmacopea Europea (ref. 4005000). La cetamina se disolvió en el gel a una concentración 1 mM con un agitador magnético, a lo largo de la noche, a 4 grados Celsius. La otra mitad de los animales recibió un gel de poloxámero al 20% también a través

20 de una jeringa de 1 ml conectada a una aguja. El gel se preparó añadiendo lentamente 600 mg de polvo Lutrol a 3 ml de la misma solución de tampón fosfato en un agitador magnético (500 rpm). El proceso de mezcla continuó después durante 16 horas, hasta obtener una solución clara con una viscosidad mínima. Como en el caso del gel de ácido hialurónico, la cetamina se disolvió en

25 la solución de poloxámero a una concentración 1 mM con un agitador magnético, a lo largo de la noche. Inmediatamente después del contacto con el tejido del oído medio de los cobayas, el poloxámero se gelificó y se volvió casi sólido.

Para inyectar las formulaciones de gel, los cobayas fueron anestesiados

30 con una dosis única de una inyección i.p. de 0,3 ml/kg de pentobarbital al 6% (Ceva santé animale) y se abrió la bulla derecha del animal mediante un procedimiento quirúrgico auricular posterior (acceso dorsal). Después, la bulla se cerró de nuevo con cemento dental (Texton, SS White Manufacturing) y las heridas se desinfectaron con una solución de betadine y se suturaron. Tres

35 horas después, 4 animales de cada grupo de formulación de gel fueron decapitados bajo anestesia profunda (pentobarbital 50 mg/kg) para tomar muestras de la perilinfa y el resto de los animales fue sacrificado 48 horas

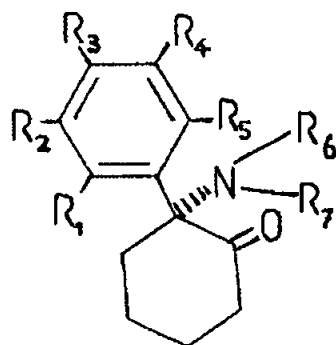
después. Se extrajo la cóclea derecha del hueso temporal y se abrió la bulla. Después se taladró un pequeño orificio en la cóclea mediante cocleostomía (diámetro 0,2 mm) en su base. A través de este orificio se tomó una muestra de 10 microlitros de perilinfa con una micropipeta de vidrio estéril (0,1 mm de diámetro en la punta) conectada con una microjeringa estéril a través de un catéter estéril. Después se analizaron las muestras mediante espectrometría de masas por cromatografía de líquidos con un límite de cuantificación de 0,2 ng/ml (instrumento HPLC: Perkin Elmer serie 200; detector de espectrómetro de masas: MSD Sciex API 4000 Applied Biosystems; columna: Zorbax SB CN 50x2,1 mm 5 µm-Agilent Technologies).

Resultados

Como muestra la Figura 3, el uso de una formulación de ácido hialurónico menos viscosa no cambió significativamente la concentración en la perilinfa 3 horas y 48 horas después de la administración. Esto demuestra que una formulación inyectable produce una concentración similar en el oído interno. La Figura 3 muestra además que los poloxámeros también proporcionan una liberación eficaz a través de la membrana de la ventana redonda, mientras que la concentración en la perilinfa a las tres horas era más del doble de la concentración de ácido hialurónico. Esto se puede deber a cinéticas de liberación diferentes o al hecho de que la solidificación del gel dentro del nicho de la ventana redonda, que lo fijó localmente, permitía un mejor contacto con la membrana de la ventana redonda. Después de 3 horas, partes de la formulación de ácido hialurónico mucho más fluida ya pueden haber sido drenadas del nicho de la ventana redonda e incluso haber bajado por el espacio del oído medio hasta la faringe.

REIVINDICACIONES

1. Composición que contiene (i) un principio activo farmacéutico seleccionado de entre el grupo consistente en una arilcicloalquilamina o un derivado, análogo o sal farmacéuticamente activa de la misma, y (ii) un polímero biocompatible o una combinación de polímeros biocompatibles.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque es sólida, semisólida, en forma de gel o líquida.
3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque consiste en una solución, una suspensión, una emulsión o un gel termoendurecible.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 3, caracterizada porque el polímero biocompatible se selecciona de entre el grupo consistente en polisacáridos naturales o polímeros sintéticos, o una mezcla los mismos.
5. Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque el polímero biocompatible se selecciona de entre (co)polímeros en bloque.
6. Composición según la reivindicación 4 ó 5, caracterizada porque el polímero biocompatible se selecciona de entre ácido hialurónico, geles de lecitina, derivados de (poli)anilina, plurónicos, poli(etilen)glicol, poloxámeros, quitosanos, xiloglucanos, colágenos, fibrina o una mezcla de los mismos.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 4 a 6, caracterizada porque el polímero biocompatible es biodegradable.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 7, caracterizada porque la arilcicloalquilamina es un antagonista de NMDA.
9. Composición según la reivindicación 7 u 8, caracterizada porque la arilcicloalquilamina tiene la fórmula general:



(I)

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son H, Cl, F, I, CH₃, CH₂CH₃, NH₂, OH, CONH₂, COCl o COOH.

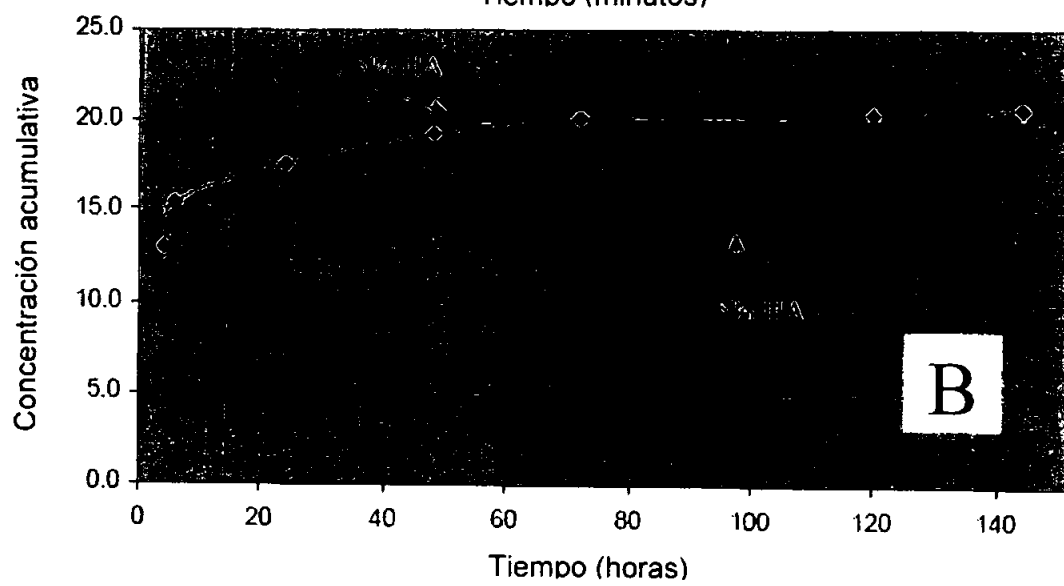
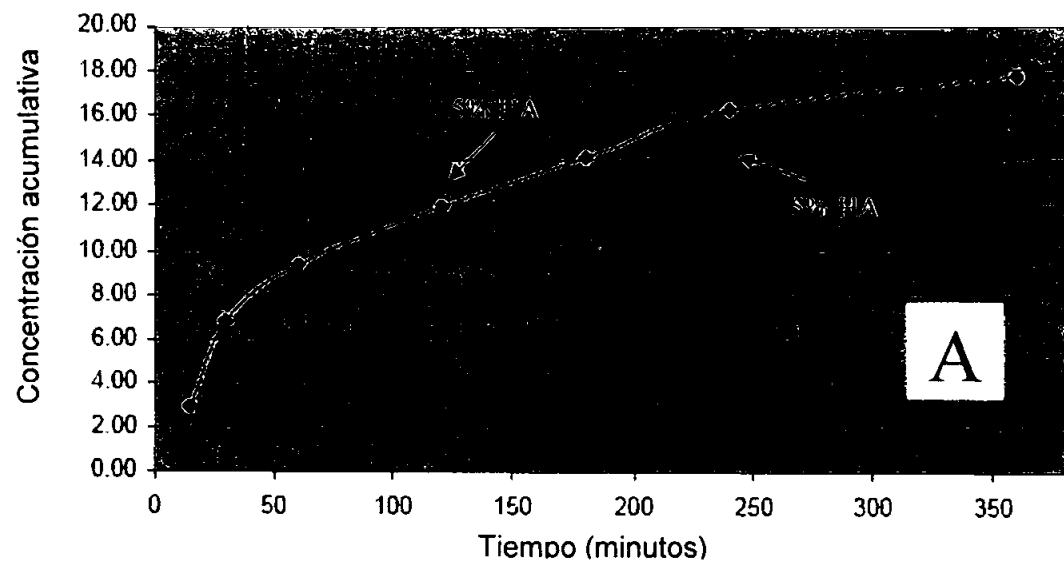
- 5
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 7 a 9, caracterizada porque el principio activo farmacéutico es 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexanona (cetamina), preferentemente (S)-cetamina.
- 10 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 10, caracterizada porque contiene adicionalmente componentes seleccionados de entre el grupo consistente en vehículos, tampones, excipientes, aditivos y sustancias que aumentan la permeabilidad de la estructura tisular que separa el oído medio y el oído interno,
- 15 farmacéuticamente aceptables.
12. Composición según la reivindicación 11, caracterizada porque la sustancia que aumenta la permeabilidad es histamina.
- 20 13. Medicamento que contiene una composición según las reivindicaciones 1 a 12.
14. Medicamento según la reivindicación 13 formado como una formulación de liberación controlada del fármaco.
- 25 15. Medicamento según la reivindicación 13 ó 14, caracterizado porque el medicamento formulado como una formulación de liberación controlada de fármaco, libera el principio activo farmacéutico a lo largo de varias horas o incluso hasta varias semanas.

16. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 14 a 15, caracterizado porque es inyectable y varía su viscosidad al ser insertado dentro del oído medio.
- 5 17. Medicamento según las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque modifica su perfil de liberación mediante la exposición a agentes químicos.
- 10 18. Medicamento según las reivindicaciones 13 a 17 para la liberación dirigida a la estructura tisular seleccionada que separa el oído medio del oído interno mediante bioadhesión o por propiedades mecánicas.
- 15 19. Medicamento según las reivindicaciones 13 a 18, caracterizado porque se proporciona en forma de un implante.
- 20 20. Utilización de una composición según las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento, o utilización de un medicamento según las reivindicaciones 13 a 19, para tratar enfermedades del oído interno.
- 25 21. Utilización de una composición según la reivindicación 20 para el tratamiento del tinnitus, pérdidas de audición, inflamaciones o infecciones del oído interno, trastornos autoinmunes, vértigo o la enfermedad de Ménière.
- 30 22. Utilización según la reivindicación 20 ó 21 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la degeneración celular del oído inducida por excitotoxicidad o la degeneración celular del oído interno inducida por la edad.
- 35 23. Método para tratar el oído interno de un mamífero que sufre una enfermedad interna mediante la administración de una composición según las reivindicaciones 1 a 12 o de un medicamento según las reivindicaciones 13 a 19 a un mamífero que sufre una enfermedad del oído interno.
24. Método según la reivindicación 23, caracterizado porque la composición se administra insertándola en el oído medio.

Resumen

La presente invención proporciona composiciones que contienen (i) un principio activo farmacéutico seleccionado de entre el grupo consistente en
5 arilcicloalquilaminas o derivados, análogos o sales farmacéuticamente activas de las mismas, y (ii) un polímero biocompatible o una combinación de polímeros biocompatibles. Estas composiciones o los medicamentos que las contienen se pueden utilizar para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades del oído interno, por ejemplo tinnitus.

Figura 1 Liberación *in vitro* de cetamina de una formulación de gel de ácido hialurónico



5

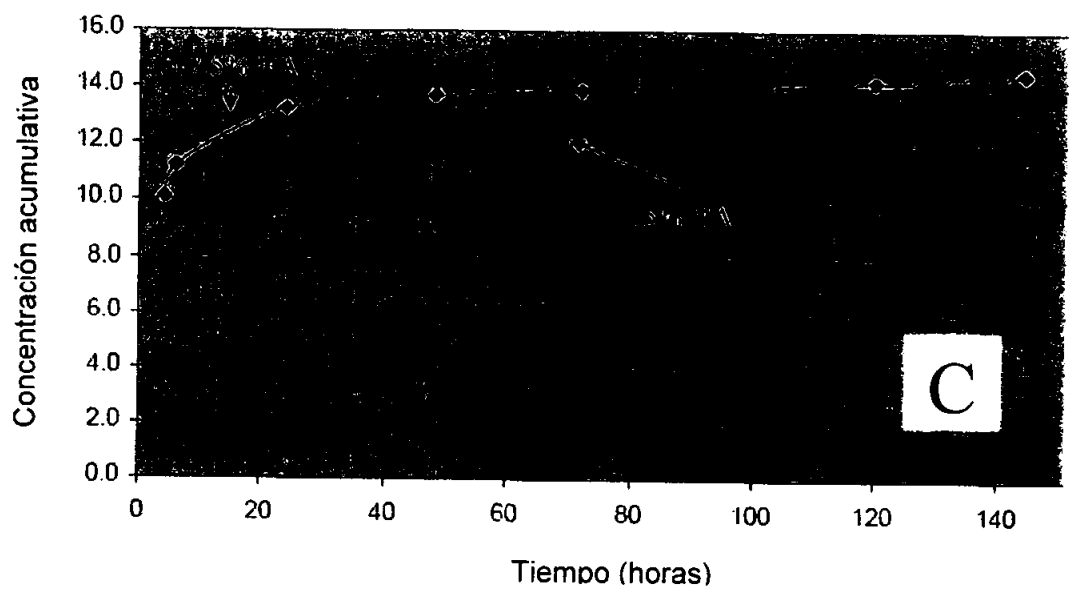


Figura 2

Liberación de cetamina de una formulación de ácido hialurónico al interior de la perilinfa coclear a través de la membrana de la ventana redonda

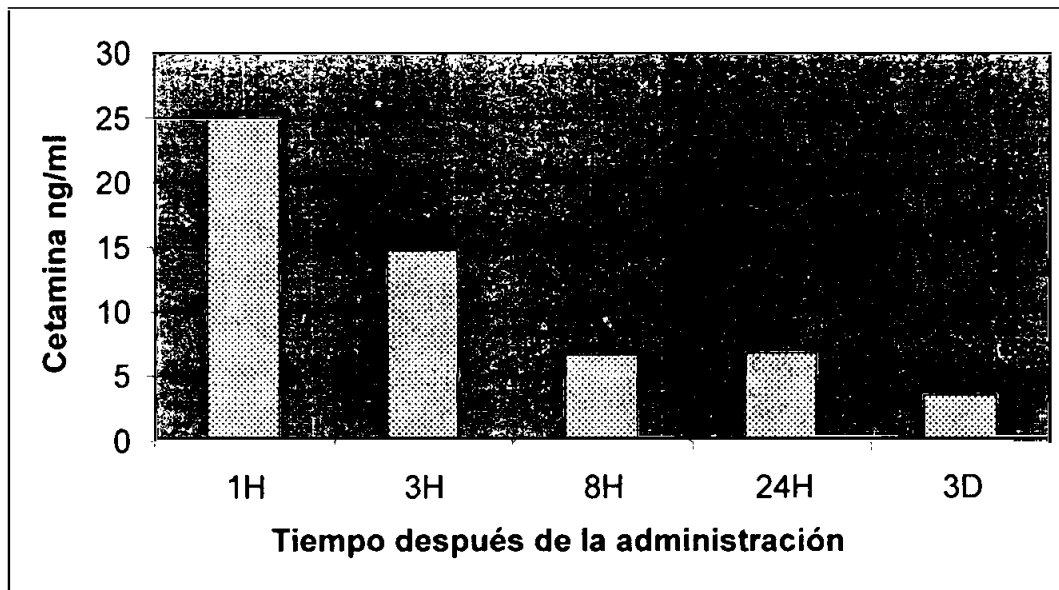
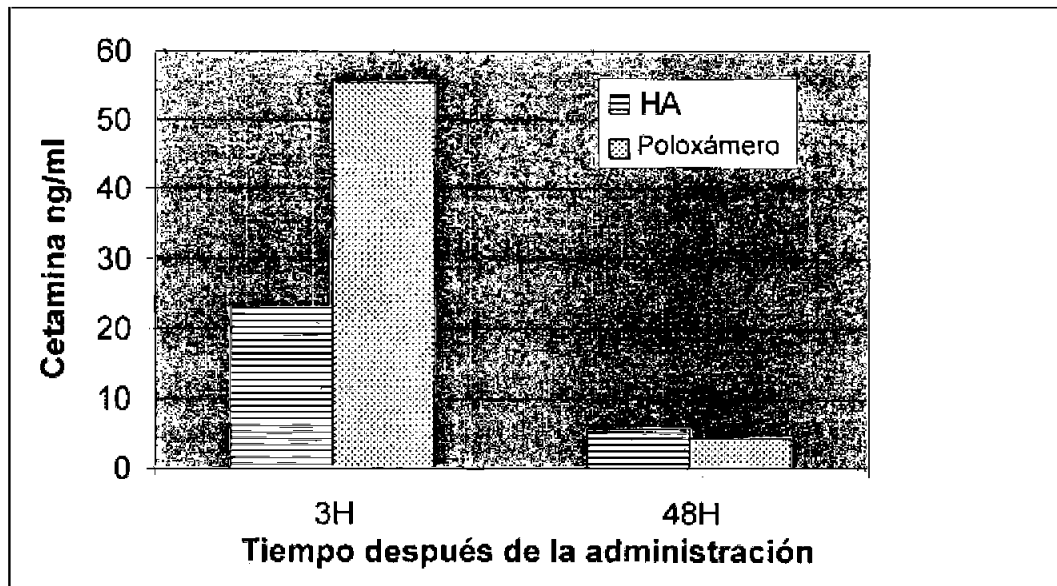


Figura 3

Liberación de cetamina de formulaciones con ácido hialurónico o poloxámero al interior de la perilinfa coclear a través de la membrana de la ventana redonda

5



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-029781- -00000-0000

Fecha: 2008-03-26 15:39:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente. ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☒
- ◆ Descripción de la invención. ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes. ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado. ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado. ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M. Nova Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Contactador: 3 52 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

56

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RUBIO CAMACHO HUMBERTO

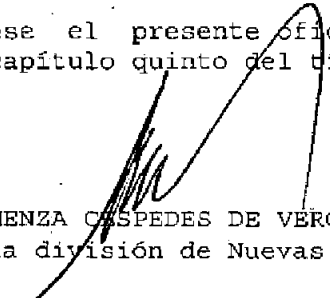
REFERENCIA	Radicación No.	8 29781
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/010478
	Fecha inicio fase nacional	28/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5934

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art.27-c) Decisión 486.
2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001..


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha : 09 MAYO 2008
adpall