



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0022133

(51)⁷ **A61P 27/16**, A61K 31/496, 31/165,
31/137, 31/75, 31/573, 31/6615, 31/196

(13) **B**

(21) 1-2012-01636

(22) 10.11.2010

(86) PCT/US2010/056255 10.11.2010

(87) WO2011/060083 19.05.2011

(30) 61/260,309 11.11.2009 US

(45) 25.11.2019 380

(43) 25.12.2012 297

(73) BAYER B.V. (NL)

Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, The Netherlands

(72) CAMPBELL, William, R. (US), PAULSEN, Neil, E. (US), JOHNSON, Roland, H. (US), HEPLER, Douglas, I. (US)

(74) Công ty Luật TNHH AMBYS Hà Nội (AMBYS HANOI)

(54) **DƯỢC PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM TAI NGOÀI**

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm tai ngoài được bào chế để cung cấp hoạt chất ở nồng độ đủ để làm thuyên giảm về mặt lâm sàng tình trạng bệnh lý đã nêu với một liều đơn. Các dược phẩm này chứa chất mang lipid, như liposom và các lipid không ở dạng nang và ít nhất hai hoạt chất. Các dược phẩm đã nêu không chứa xenluloza hoặc chất kết dính tăng độ nhớt, và ưu tiên là không có dạng gel. Các hoạt chất hữu ích để điều trị đau, viêm, nhiễm nấm hoặc nhiễm ký sinh trùng và/hoặc nhiễm trùng ở tai ngoài được cung cấp đồng thời trong hoặc với dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm để điều trị bệnh viêm tai ngoài (tình trạng nhiễm trùng hoặc nhiễm ký sinh trùng hoặc bệnh viêm tai ngoài) mà không sử dụng thành phần tăng độ nhớt xenluloza, gel hoặc dạng bào chế trên cơ sở chất kết dính.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hàng triệu động vật và con người, đặc biệt là trẻ em, hàng năm bị mắc bệnh viêm tai ngoài, tức là, nhiễm trùng và/hoặc nhiễm ký sinh trùng tai ngoài, thường đi kèm với tình trạng viêm đau các mô bị ảnh hưởng. Các động vật có vành tai, như nhiều giống chó, đặc biệt nhạy cảm. Các ống tai ngoài được che phủ của chúng tạo ra môi trường thu hút các vi khuẩn sinh sôi và tạo thành viêm, các chuyên viên chăm sóc có thể không nhận ra tình trạng này dễ dàng như ở các động vật tai vênh.

Nhiều vi khuẩn, virus và nấm có thể là nguyên nhân chính gây ra bệnh viêm tai ngoài. Thông thường, việc điều trị bước đầu được giới hạn ở các chất kháng sinh dùng đường miệng hoặc dùng khu trú. Việc sử dụng thuốc dùng qua đường miệng có thể bị pha loãng do sự phân bố thuốc toàn thân, và có thể đẩy bệnh nhân đến nguy cơ tác dụng phụ liên quan đến sự phân phối toàn thân (ví dụ, nhiễm nấm men ở phụ nữ). Nguy cơ nữa về sự phát triển quá mức của nấm trong các ống tai của bệnh nhân chỉ được điều trị bằng các chất kháng sinh dùng khu trú cho các tình trạng nhiễm vi khuẩn càng đẩy mạnh nhu cầu chuẩn đoán và điều trị thận trọng tất cả các tác nhân gây bệnh liên quan đến bệnh viêm tai ngoài và di chứng của nó (Schraeder and Issacson, Pediatrics, 111(5):1123, 2003). Như vậy, ưu tiên điều trị khu trú bệnh viêm tai ngoài bằng nhiều hoạt chất, đặc biệt là ở trẻ em và động vật là các đối tượng mà có thể khó đạt được sự tuân thủ chế độ liều dùng qua đường miệng lâu dài.

Khi một hoặc nhiều hoạt chất được sử dụng khu trú để điều trị bệnh viêm tai ngoài, hiệu lực thường phụ thuộc vào việc thuốc có thể được duy trì tiếp xúc với mô bị ảnh hưởng trong bao lâu, đặc biệt là khi có nhiễm nấm hoặc ký sinh trùng (ví dụ, ghẻ tai). Các thuốc nhỏ tai thông thường có vấn đề bởi các mô chúng tiếp xúc trực tiếp bị ảnh hưởng trực tiếp bởi tư thế của đầu của bệnh nhân, và các giọt thuốc có thể dễ dàng chảy ra khỏi tai khi di chuyển. Các phương pháp tiếp cận để tăng thời gian lưu của

thuốc dùng khu trú trong ống tai ngoài bao gồm sử dụng các gel chảy được được bào chế có tính kết dính hơn với xenluloza (ví dụ, hydroxypropyl metylxenluloza), nút gel, kem bông, bột, hoặc các dạng bào chế khác có tính kết dính.

Tuy nhiên, sự tuân thủ với chế độ liều sử dụng các dạng bào chế như vậy lại là vấn đề, do cảm giác đặc và/hoặc dính trong tai của chúng, mà có thể gây mất tác dụng, đặc biệt là đối với các động vật và trẻ em. Nếu không thể chấp nhận dạng bào chế dùng khu trú có thể được giữ lại, lựa chọn còn lại thường là dạng phổ biến hơn, và ít thuận tiện hơn, định liều với các dung dịch ít nhớt hơn, như các thuốc nhỏ tai thông thường. Do đó, cần có phương pháp điều trị khu trú đối với bệnh viêm tai ngoài mà không dựa vào việc sử dụng gel, các dược phẩm trên cơ sở xenluloza hoặc chất kết dính, và có thể được áp dụng không thường xuyên (tức là, một lần hoặc hai lần trong toàn bộ tiến trình điều trị) để làm thuyên giảm (giảm đáng kể các triệu chứng) hoặc chữa khỏi tình trạng bệnh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa nhiều hoạt chất để điều trị các nhiễm trùng do chất kháng sinh hoặc do ký sinh trùng, nhiễm nấm và viêm, mà có thể được đặt vào và được giữ lại trong tai trong khoảng thời gian đủ dài để điều trị bệnh viêm tai ngoài mà không sử dụng gel, xenluloza hoặc các dạng bào chế chứa chất kết dính khác. Bất ngờ là, đã phát hiện ra rằng các dược phẩm theo sáng chế có thể được áp dụng không thường xuyên ở mức một lần, với liều bổ sung tùy ý, để giải quyết tình trạng bệnh cần được điều trị một cách hoàn toàn.

Các thuốc được ưu tiên để phân phối theo sáng chế là các thuốc hữu ích trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm tai ngoài và di chứng của nó (chẳng hạn như ngứa). Sáng chế đặc biệt rất phù hợp để phân phối các thuốc như chất kháng sinh hoặc chất chống virus (phụ thuộc vào nguồn gốc của nhiễm trùng hiện mắc phải), chất chống nấm, và chất kháng viêm hoặc chất giảm đau khác. Để ngăn ngừa nhiễm trùng tai ngoài tái phát mạn tính, các phương pháp theo sáng chế cũng có thể được sử dụng giữa những đợt nhiễm trùng hoạt động để phân phối các chất phòng ngừa đến ống tai ngoài.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế được mô tả ở trên là không giới hạn và các đặc điểm và ưu điểm khác của sáng chế sẽ rõ ràng từ phần mô tả chi tiết các phương án ưu tiên, cũng như từ phần yêu cầu bảo hộ.

Mô tả chi tiết sáng chế

A. Phương pháp điều trị khu trú bệnh viêm tai ngoài

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị khu trú và phòng ngừa bệnh viêm tai ngoài thông qua việc sử dụng nhiều hoạt chất, tốt hơn là ít nhất hai và tốt nhất là ít nhất ba hoạt chất, mà hữu ích trong phòng ngừa hoặc điều trị nhiễm trùng tai ngoài, nhiễm ký sinh trùng và viêm. Thuật ngữ "sử dụng khu trú" có nghĩa là được phẩm theo sáng chế được đưa vào ống tai ngoài, tức là, trên mép tai ngoài của màng nhĩ (trống tai). Các được phẩm theo sáng chế không chứa các chất tạo gel, metylxenluloza hoặc các thành phần kết dính khác, nhưng đủ tiềm năng để làm thuyên giảm hoặc chữa khỏi bệnh viêm tai ngoài thông qua tiến trình điều trị bằng liều đơn.

Việc cấp thuốc khu trú ở ống tai ngoài đạt được thông qua, ví dụ, đưa được phẩm theo sáng chế vào ống tai ngoài thông qua phương tiện bất kỳ có thể chấp nhận được trong y học; ví dụ, bằng cách đưa được phẩm mang vào màng bằng cách luồn ống tiêm không có kim tiêm, ống nhỏ giọt hoặc miếng gạc vào ống tai. Việc cấp thuốc được lặp lại khi cần để đạt được mức liều dùng hiệu quả cho việc trị liệu đối với hợp chất kháng sinh đã cho. Tuy nhiên, ưu điểm cụ thể được đưa ra bởi sáng chế đó là làm thuyên giảm (giảm đáng kể các triệu chứng) hoặc chữa khỏi (loại bỏ các triệu chứng) của bệnh viêm tai ngoài bằng tiến trình điều trị chỉ gồm thấp ở mức một liều.

Nếu bệnh viêm tai ngoài cho thấy có phản ứng bất thường với việc điều trị, nhưng các triệu chứng lâm sàng của tình trạng bệnh đã được cải thiện sau khi sử dụng liều thứ nhất, liều tiếp tục có thể được phân phối sau khoảng thời gian điều trị thích hợp. Ví dụ, như được chứng tỏ trong ví dụ 1, từ 10 đến 20 giọt được phẩm mang dùng khu trú có thể được phân phối một lần, với liều tiếp theo ở ngày thứ 14 sau khi điều trị, hoặc ngày thứ 7 trong trường hợp có các triệu chứng nghiêm trọng, nếu các quan sát lâm sàng về tình trạng bệnh của bệnh nhân chỉ ra rằng liều thứ nhất được cấp không hoàn toàn chữa khỏi tình trạng bệnh. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh

vực kỹ thuật này sẽ quen, và dễ dàng lựa chọn các chế độ định liều phù hợp để tuân theo khi điều trị nhiễm trùng cụ thể.

B. Các chất mang gốc lipid để sử dụng trong sáng chế

Các chất mang dùng khu trú hiện được ưu tiên dùng cho các hoạt chất được sử dụng theo sáng chế là các chất mang gốc lipid, như các nhũ tương lipid (bao gồm các vi nhũ tương và các nhũ tương dầu trong nước), cũng như các nang lipid, như các liposom, các liosom, các mixen và các transfersom (các nang lipid siêu linh hoạt). Các dạng bào chế trên cơ sở phospholipid hiện nay được ưu tiên, đặc biệt là các dạng bào chế không phải dạng nang hữu ích trong sáng chế.

Tốt nhất, thuốc được phân phối theo sáng chế tốt hơn được mang trong pha lipid (ví dụ, trong lớp lipid liposom kép) hơn là trong pha nước (ví dụ, trong lõi của liposom). Do đó, các thuốc tan trong lipid (mà thường có thể được cung cấp ở nồng độ trong lớp lipid của nang cao hơn nồng độ mà thuốc tan trong nước được phân tán trong pha nước có thể đạt được) được ưu tiên, mặc dù không nhất thiết để sử dụng trong sáng chế.

Phương pháp điều chế các nhũ tương và nang lipid đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, và do đó sẽ chỉ được mô tả vắn tắt ở đây đối với phương án được ưu tiên nhất về được phẩm mang dùng khu trú để sử dụng trong sáng chế, liposom được điều chế mà không có chất ổn định không gian, và không có chất tăng độ nhớt, chất tạo gel và/hoặc chất kết dính.

Thuật ngữ "liposom" có nghĩa là nang lipid hình cầu được liên kết bởi lớp lipid kép được sắp xếp theo trật tự và bao quanh pha nước. Lớp lipid kép của liposom thường được tạo ra từ các phospholipid tự nhiên hoặc tổng hợp, nhưng cũng có thể được tạo ra từ các chất không phải là phospholipid. Lớp lipid kép của liposom là hai lớp được sắp xếp theo trật tự, có nghĩa là các cấu trúc phân tử "đầu" và "đuôi" của các lipid được xếp thành hàng cạnh nhau.

Các liposom được sử dụng trong sáng chế có thể là một lớp (có một lớp lipid kép) hoặc ưu tiên là có nhiều lớp. Các liposom "nhiều lớp" có nhiều lớp hoặc màng. Loại liposom này có các lớp lipid kép với chất lỏng dạng nước được điền đầy vào không gian giữa các lớp lipid kép. Các liposom nhiều lớp có ít nhất hai lớp lipid.

Các liposom được ưu tiên là các liposom được mô tả ở đây, và mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 10/366,584, nộp ngày 12 tháng 2 năm 2003, toàn bộ phần mô tả của nó được dùng làm tài liệu tham khảo trong sáng chế. Tuy nhiên, những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy rằng các dược phẩm liposom khác có thể được sử dụng, bao gồm các hợp chất phosphatidyl, như phosphatidylglycerol, phosphatidylcholin, phosphatidylserin, phosphatidyletanolamin, sphingolipit, cerebroside, và ganglioside. Đặc biệt hữu ích là các diacylphosphatidylglycerol, trong đó gốc lipid chứa từ 14 đến 18 nguyên tử cacbon, đặc biệt là từ 16 đến 18 nguyên tử cacbon, và là no. Các phospholipit minh họa bao gồm phosphatidylcholin, dipalmitoylphosphatidylcholin và distearoylphosphatidylcholin từ trứng. Các lipid đã nêu cũng sẽ hữu ích trong các dược phẩm mang dùng khu trú không phải dạng nang trong sáng chế.

Kích cỡ của các liposom và các nang lipid được sử dụng trong sáng chế, nếu có, có thể biến đổi, nhưng các nang đã nêu tốt hơn là có kích cỡ đồng đều trong mỗi mẻ điều chế. Các liposom có thể có kích cỡ lên tới 20 μm , 25 μm , hoặc thậm chí 30 μm . Nhưng trong các phương án ưu tiên, khoảng 95% liposom sẽ có đường kính nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 10 μm . Theo một phương án, ít nhất 80% liposom trong dược phẩm ưu tiên được sản xuất theo các phương pháp được mô tả trong sáng chế có đường kính nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 5 μm . Theo khía cạnh này, thuật ngữ "khoảng" bao gồm khoảng 5% trên hoặc dưới giá trị đã nêu. Đường kính thực sự của các liposom là hàm của đường cong làm mát được theo dõi và thời gian và cường độ hydrat hóa có khuấy hoặc xoáy khi các quy trình đó được sử dụng trong sản xuất liposom. Theo các phương án khác nữa, các liposom có thể là các liposom nhiều lớp trong đó một liposom lớn hơn bao bọc một hoặc nhiều liposom nhỏ hơn.

Các liposom thông thường được sản xuất bằng các phương pháp được biết trong kỹ thuật này có thể được sử dụng trong sáng chế, nhưng các liposom được ưu tiên theo sáng chế không chứa chất bảo quản tan trong lipid như được phát hiện trong các liposom theo giải pháp kỹ thuật đã biết (ví dụ, xem các patent Mỹ số. 4,761,288 và 4,897,269, đều của Mezei, toàn bộ phần mô tả được dùng ở đây làm tài liệu tham khảo). Thực tế, các dược phẩm trong sáng chế ưu tiên là sẽ là không chứa chất bảo

quản, mặc dù, nếu cần thiết đối với các điều kiện bảo quản, chất bảo quản tan trong nước có thể được sử dụng, như axit benzoic hoặc muối benzethoni (ví dụ, benzethoni clorua) hoặc, tốt nhất, sản phẩm không tan trong dầu như DOWCIL™ 200 (96% cis 1-(3-cloalyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantan clorua không tan trong dầu, Dow Biocides) hoặc các sản phẩm tương tự đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm các sản phẩm nhãn DOWCIL™ khác.

Tuy nhiên, các dược phẩm được điều chế trong sáng chế không bao gồm methylxenluloza bất kỳ hoặc chất tăng cường độ nhớt hoặc chất tạo gel bất kỳ khác. Thuật ngữ "chất tăng cường độ nhớt hoặc chất tạo gel" nghĩa là chất mà được thêm vào dược phẩm để làm tăng độ nhớt. Chất tăng cường độ nhớt sẽ làm tăng độ nhớt của dược phẩm ít nhất là 10.000 cp (centipoise) ở 25° C. Các chất tăng cường độ nhớt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl xenluloza, hydroxypropyl methyl xenluloza (HPMC), axit alginic, gelatin, acacia (gồm Arabic) carbome, và rượu xetostearylic. Các phospholipit không được xem là các chất tăng cường độ nhớt theo định nghĩa này.

Nếu liposom là chất mang trên cơ sở phospholipit, lipid được ưu tiên là phospholipon 90H, mà thu được và được tinh chế từ lecithin đậu nành và có tên hóa học là 1,2-diacyl-5N-glyxero-3-phosphatidyl cholin. Ít nhất là 90% phosphatidyl cholin và được hydro hóa hoàn toàn. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy rằng các lipid khác cũng có thể được sử dụng trong sáng chế. Ví dụ, phosphatidylcholin có thể có độ tinh khiết thấp hơn, hoặc có thể chứa các lipid hoặc các chất mang khác, ví dụ như, propylen glycol/etanol, các triglyxerit mạch trung bình, dầu/etanol, axit phosphatidic, cholesterol, và phosphatidylinositol. Phospholipit có thể là phospholipit tự nhiên hoặc tổng hợp bất kỳ, ví dụ, phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylinositol, phosphatidylglyxerol, axit phosphatidic, lysophospholipit, phospholipit từ trứng hoặc đậu nành hoặc tổ hợp của chúng. Phospholipit có thể được tạo muối hoặc được khử muối, được hydro hóa hoặc được hydro hóa một phần, tự nhiên, tổng hợp, hoặc bán tổng hợp. Ví dụ về các phospholipit có bán trên thị trường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phospholipit từ trứng P123 (Pfanstiehl, Waukegan, Ill.), Lipoid E80 (Lipoid, Ludwigshafen, Đức); và các phospholipit đậu nành được hydro hóa Phospholipon 80H®, 80G®, 90H® và 100H®

(Nattermann, Munich, Đức) và phosphatidyl cholin đậu nành nguyên chất 99% (Avanti Polar Lipids, Alabaster, Ala.).

Tùy ý, rượu đã được tách nước và propylen glycol có thể được sử dụng làm đồng dung môi của pha lipid, và vitamin E axetat có thể được đưa vào làm chất chống oxy hóa. Theo các phương án khác nhau, các lipid khác hoặc các chất tương tự lipid được sử dụng trong sáng chế, như các ceramide, các lecithin, phosphatidyl etanolamin, phosphatidyl serin, cardiolipin, trilinolein và các hợp chất tương tự. Các chất không phải phospholipit cũng có thể được sử dụng trong sáng chế. Ví dụ, các chất không phải là phospholipit có thể được sử dụng bao gồm chất mang lipid tạo thành polyoxyetylen este béo, polyoxyetylen este của axit béo, dietanolamin, axyl amit mạch dài, axyl amino axit mit mạch dài, axyl amit mạch dài, polyoxyetylen sorbitan oleat, polyoxyetylen glyxerin monostearat, glyxerin monostearat, và hỗn hợp, các chất tương tự, và các dẫn xuất của chúng. Các chất mang cũng có thể sử dụng bao gồm steroid, và chất tạo ra điện tích. Các steroid được ưu tiên bao gồm cholesterol, hydrocortison, và các chất tương tự, các dẫn xuất, và hỗn hợp của chúng. Các chất tạo ra điện tích âm được ưu tiên là axit oleic, dixetyl phosphat, axit palmitic, xetyl sulphat, axit retinoic, axit phosphatidic, phosphatidyl serin, và hỗn hợp của chúng. Nhằm để tạo ra mạng điện tích dương cho các nang lipid khi mong muốn, các amin mạch dài, ví dụ, các stearyl amin hoặc các oleyl amin, các hợp chất pyridin mạch dài, ví dụ, xetyl pyridin clorua, các hợp chất amoni bậc bốn, hoặc các hỗn hợp của các hợp chất này có thể được sử dụng, miễn là chất mang lipid có thể mang đủ lượng pha nước.

Các dược phẩm liposom khác, bao gồm các liposom không phải là phospholipit, có thể được sử dụng trong sáng chế. Để tham khảo chung, hệ thống phân phối thuốc bằng liposom nhiều pha được bộc lộ trong bằng Mỹ số 4,761,288, cấp ngày 02/08/1988 cho Mezei (phần mô tả của nó được dùng ở đây làm tài liệu tham khảo), là đại diện minh họa cho các dược phẩm liposom mà có thể được sử dụng trong sáng chế. Để sử dụng làm chất mang dùng khu trú, việc cải biến liposom (hoặc nang lipid khác được sử dụng trong sáng chế) để ổn định không gian nang, hoặc để tạo ra sản phẩm đích, hoặc để tạo ra nang (hoặc chất mang gốc lipid khác được sử dụng) với đặc tính giải phóng chậm, có thể cản trở hoạt tính cục bộ của dược phẩm, và do đó không được ưu tiên.

Không có giới hạn lý thuyết về số hợp chất có thể được đưa vào chất mang gốc lipit để sử dụng trong sáng chế. Tuy nhiên, những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đều biết được rằng hiệu quả bao nang thường lớn hơn trong các dược phẩm liposom có hàm lượng lipit : nước tương đối cao và thuốc tan trong lipit được mang trong pha lipit có thể thường được tạo ra ở nồng độ cao hơn so với thuốc tan trong nước được mang trong pha nước.

Ví dụ, hai hoặc nhiều thành phần có thể được bao trong cùng nang, hoặc nếu các hoạt chất là không tương hợp, các hợp chất này có thể được bao riêng rẽ và các dược phẩm mang dùng khu trú được kết hợp để tạo ra dược phẩm với hai hoặc nhiều chỉ định, hoặc điều trị chỉ định đơn bằng nhiều hoạt chất.

Cũng có thể đồng thời điều trị ống tai ngoài bằng cách cung cấp dược phẩm mang dùng khu trú bao gồm một hoặc nhiều hoạt chất để điều trị ống tai ngoài được bao trong nang, và tập hợp thứ hai gồm một hoặc nhiều hoạt chất để điều trị ống tai được phân tán trong dạng không bao nang trong pha nước bao quanh. Hoặc, theo cách khác, các lipit không bao nang có thể có mặt, và toàn bộ hoạt chất không được bao nang.

Ưu tiên là, các dược phẩm theo sáng chế được cung cấp ở dạng giải phóng chậm, như trong các liposom được sản xuất để chống phân hủy. Những người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ quen với các phương pháp sản xuất mà sẽ hoàn thành mục tiêu này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc bổ sung cholesterol vào pha lipit (xem, ví dụ, xem patent Mỹ số 6,352,716, được đưa vào làm tài liệu tham khảo về phương pháp minh họa kết hợp cholesterol vào các liposom vào cuối quy trình này).

Các nang lipit tương đối không tan như vậy có thể được mong đợi là duy trì được trong khi được phân phối, để giải phóng chậm một hoặc nhiều hoạt chất. Các nang như vậy có tính khử trùng hoặc các tính chất khác hữu ích trong điều trị hoặc kiểm soát tốc độ nhiễm trùng trong tai ngoài, ví dụ, nếu hexadexyl trimethylamonibromua, chất khử trùng có hiệu lực, được sử dụng làm chất tạo ra điện tích dương trong các nang sẽ tạo ra ưu điểm thứ hai. Theo các phương án như vậy, các nang hoạt động dưới dạng dược phẩm giải phóng kéo dài khi từng nang phân hủy.

C. Các hoạt chất hữu ích để điều trị và phòng ngừa bệnh viêm tai ngoài

Thuật ngữ "hoạt chất" có nghĩa là hợp chất có hoạt tính sinh học hữu ích trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh viêm tai ngoài và di chứng của nó, cũng như chứng đau và viêm liên quan. Do đó, theo khía cạnh này, các thuốc được ưu tiên đặc biệt là các chất kháng sinh hữu ích trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm tai ngoài ở động vật có vú, đặc biệt là người. Phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh và nguyên nhân gây bệnh, các chất kháng sinh đã nêu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amoxicilin (và các penicilin khác), ciprofloxacin (và các chất kháng sinh quinolon khác, như ofloxacin), clavulanat (và các chất ức chế beta-lactamaza khác), xefaclor (và các cephalosporin khác, như cefixim), azithromycin (và các chất kháng sinh macrolide khác, như clarithromycin), và sulfisoxazol (cũng như các thuốc sulfa khác, như sulfamethoxazol). Trong các chất kháng sinh hữu ích trong sáng chế, các chất kháng sinh tan nhiều trong lipid, mà có thể không tan trong nước được ưu tiên, trong đó, thiamphenicol và các chất tương tự nó (ví dụ, chloramphenicol) được ưu tiên đặc biệt.

Tốt hơn, các dược phẩm theo sáng chế sẽ chứa nhiều chất hữu ích trong điều trị bệnh viêm tai ngoài bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất chống nấm và kháng viêm. Các hợp chất kháng viêm hữu ích để cung cấp đồng thời hoặc sử dụng độc lập với liệu pháp kháng sinh bao gồm các hợp chất mà đôi khi không hiệu quả bằng hoặc được dung nạp tốt khi dùng qua đường miệng; ví dụ, các chất kháng viêm không steroid (NSAID), như diclofenac, naproxen, ketoprofen, celecoxib, indomethacin, và các dẫn xuất dược dụng của chúng. Các hợp chất steroid có thể được cung cấp làm chất thay thế hoặc chất bổ sung cho NSAID khi được chỉ định lâm sàng (ví dụ, trong các trường hợp bệnh viêm tai ngoài mạn tính có ngứa), nhưng không nhất thiết để sử dụng trong sáng chế. Trong sáng chế, steroid có thể là betamethason, betamethason dipropionat, fluocinonit, fluocinolin axetonit, hydrocortison, methylprednisolon, clobetasol, beclomethason, dexamethason natri phosphat, triamcinolon và các dẫn xuất dược dụng của chúng.

Theo các phương án ưu tiên, các hoạt chất dược lý được cung cấp sẽ bao gồm chất chống nấm. Các chất chống nấm thích hợp chủ yếu bao gồm các chất mà tác động

lên thành tế bào hoặc màng tế bào của nấm, mặc dù các chất khác (ví dụ, các chất tác động nội bào) cũng có thể thích hợp khi được chỉ định lâm sàng. Nhìn chung, các chất chống nấm tác động lên thành/màng tế bào bao gồm các allylamin, các azol, polyen antimicotic, và echinocandin. Các ví dụ cụ thể không giới hạn bao gồm terbinafine, miconazol, ketoconazol, amphotericin, fluconazol, flucytosin, natamycin, amphotericin B, nystatin, cromolyn, lodoxamit, levocabastin, naphazolin, antazolin, pheniramin và các dẫn xuất được dụng của chúng. Trừ khi việc sử dụng các hợp chất này được chống chỉ định (ví dụ, cho các bệnh nhân lupus nhất định), terbinafine là chất chống nấm được ưu tiên có mặt để sử dụng trong sáng chế.

Theo một số phương án, hoạt chất được lý cũng bao gồm chất gây tê hoặc chất giảm đau cục bộ. Ví dụ về các chất thích hợp bao gồm benzocain, benzyl benzoat, bupivacain, calamin, chloroprocain, chloroxylonol, cinchocain, cocain, dexivacain, diamocain, dibucain, dyclonin, etidocain, hexylcain, ketamin, levobupivacain, lidocain, menthol, mepivacain, oxethazain, phenol, pramoxin, prilocain, amethocain, tetracain, proparacain, propoxycain, pyrocain, resorcinol, risocain, rodocain, ropivacain, tetracain, và các dẫn xuất được dụng của chúng. Nhờ tác dụng nhanh chóng của các dược phẩm theo sáng chế trong việc điều trị triệt để bệnh viêm tai ngoài, việc sử dụng các chất gây tê hay chất giảm đau có thể không cần thiết.

Đặc biệt ở các động vật, bệnh viêm tai giữa thường có mối liên hệ với nhiễm ký sinh trùng, thường xuyên nhất là bệnh viêm tai giữa do ký sinh trùng, hoặc nhiễm *Otodectes cynotis* (ghẻ tai). Việc điều trị khu trú bệnh ghẻ tai thường được thực hiện với tiến trình tương đối dài bằng liệu pháp chống côn trùng cục bộ, ví dụ, bằng dược phẩm chứa pyrethrin. Tuy nhiên, các tiến trình trị liệu ngắn hơn gần đây đã thu được với các hợp chất mectin và mycin, ví dụ, avermectin (như ivermectin và selamectin) và milbemycin, được sử dụng trong tai, bằng cách tiêm, hoặc trên da. Nếu được chỉ định lâm sàng, các hợp chất chống ký sinh trùng như vậy có thể được cung cấp đồng thời trong, hoặc dưới dạng chất phụ trợ riêng rẽ cho các dược phẩm theo sáng chế. Hơn nữa, khi được chỉ định lâm sàng, các hợp chất chống virus, như acyclovir, có thể được cung cấp thay cho, hoặc dưới dạng chất phụ trợ cho các chất kháng sinh.

Các ví dụ sau đây minh họa việc bào chế và sử dụng được phẩm được ưu tiên theo sáng chế để điều trị bệnh viêm tai ngoài ở chó. Như được thể hiện, tình trạng bệnh được chữa khỏi ở hầu hết các động vật bằng tiến trình điều trị liều đơn. Các động vật mà tiếp tục cho thấy dấu hiệu của tình trạng bệnh vào ngày 14 sau khi điều trị được cung cấp thêm một liều nữa, và tình trạng bệnh được chữa khỏi.

Tất nhiên, cần nhận thấy rằng sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm tai ngoài ở động vật bất kỳ, mà trên đó được phẩm không được tạo gel, không chứa xenluloza, được dụng theo sáng chế sẽ được sử dụng khu trú trong ống tai ngoài với liều đủ để làm thuyên giảm về mặt lâm sàng (giảm đáng kể triệu chứng thành mẫn cảm thành chữa khỏi bằng phép điều trị lại, ưu tiên là điều trị lại bằng liều đơn) hoặc chữa khỏi tình trạng bệnh cần được điều trị. Trong khi các bác sĩ và bác sỹ thú y tất nhiên sẽ quen với nồng độ thích hợp để định liều các hoạt chất riêng rẽ, các nồng độ và khoảng liều được mong đợi là có hiệu quả trong hầu hết các tình trạng lâm sàng và các loài là từ 0,1 đến 2,0% trọng lượng/trọng lượng hoạt chất, được phân phối trong các liều đơn vị lên tới khoảng 1 ml, hoặc từ 10 đến 20 giọt phụ thuộc vào đánh giá của bác sĩ lâm sàng về tiến trình điều trị thích hợp và nồng độ liều được phân phối.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế đã được mô tả đầy đủ, các ví dụ sau được dùng để minh họa, mà không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà được xác định bằng các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Ví dụ 1

Dược phẩm chứa chất kháng sinh, chất chống nấm, NSAID theo sáng chế

Chất mang lipit được bào chế bằng phospholipon 90H, và các thành phần hoạt tính/không hoạt tính được liệt kê được phối trộn trong đó đến khối lượng là 100g như sau.

Để bào chế pha nước, nước được thêm vào thùng trộn có khoang hydrat hóa có xoáy được bọc bằng thép không gỉ. Khoang của thùng được đậy để ngăn cản sự bay hơi của nước và được trang bị cửa ở đáy và van để điều chỉnh dòng chảy vật liệu ra khỏi thùng. Đối với dược phẩm 1B, DOWCIL™ 200 đã được bổ sung vào và được hòa tan trong nước. Đối với cả hai dạng bào chế, một nửa thiamphenical được thêm

vào và được hòa tan vào nước, và áp dụng gia nhiệt hỗn hợp ở $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Thực hiện trộn ở tốc độ thấp để tránh tạo thành bọt. Khi hỗn hợp đang gia nhiệt, diclofenac được thêm vào và được trộn cho đến khi hòa tan. Khi hỗn hợp đạt đến nhiệt độ $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, gồm xanthan được thêm từ từ vào thùng xoáy khi tiếp tục trộn cho đến khi tất cả các thành phần đã được hòa tan hoặc (như đối với gồm) được hydrat hóa hoàn toàn. Nhiệt độ được tăng lên và việc trộn hoàn tất khi hỗn hợp đạt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55°C đến 60°C .

Để điều chế pha lipid, thùng trộn được bọc bằng thép không gỉ thứ hai đã được sử dụng gần với thùng thứ nhất. Trong thùng thứ hai này, đầu tiên tiến hành trộn propylen glycol, alcohol, cholesterol, vitamin E axetat, terbinafine và nửa còn lại của thiamphenicol với phospholipon 90H từ từ để tránh sự tạo bọt hoặc bong bóng trên bề mặt. Máy trộn phía trên đã được khởi động và áp dụng gia nhiệt để tăng nhiệt độ của hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55°C đến 60°C cho đến khi tất cả các thành phần được hòa tan. Nắp được sử dụng trên khoang để ngăn cản sự bay hơi của rượu trong suốt quy trình.

Pha lipid đã được thêm nhanh vào pha nước ở tốc độ trộn trung bình. Cụ thể, các van được mở trên các cửa ở đáy của các khoang, và dòng chảy được điều chỉnh từ cả hai thùng. Trong pha nước và pha dầu chảy ra và gặp nhau ở khuỷu ba nhánh để điều chỉnh trong dòng, và bơm phân tán hút hai pha vào với nhau. Hỗn hợp được tuần hoàn thông qua sàng phân tán cỡ lưới 60 để tối ưu hóa sự hydrat hóa của pha lipid. Sau đó, hỗn hợp này được định hướng lên trên cùng của khoang và toàn bộ quy trình được tuần hoàn thông qua bơm, trở lại khoang trong 10 phút.

Sau khi tuần hoàn, vỏ khoang đã được để cho mát có khuấy chậm liên tục cho đến khi nhiệt độ của sản phẩm là 40°C , hoàn thành quy trình. Tốt hơn là việc kết hợp các vật liệu đủ nhanh để trộn hoàn toàn mà không gây ra sự tạo bọt hoặc bong bóng trên bề mặt. Quy trình làm lạnh tốt hơn là chậm, tốt nhất là làm lạnh khoảng 6°C một giờ, bằng cách rót hoặc bơm nhanh vật liệu trước vào vật liệu sau để trộn chúng bằng cách sử dụng các cửa đáy và khuỷu ba nhánh. Hỗn hợp không được cung cấp nhiệt. Các được phẩm được bào chế là như sau.

Dược phẩm 1A

Thành phần	Lượng (% trọng lượng/trọng lượng)	Ghi chú
Terbinafine HCL	1,5	
Thiamphenicol	1,0	1/2 được hoà tan trong dầu, 1/2 trong nước trước khi trộn
Diclofenac natri	0,5	
Phospholipon 90H	4,5	
Cholesterol	0,2	
Vitamin E axetat	1,0	
Propylen Glycol	5,0	
Nước	80,18	
rượu	6,0	
Gôm xanthan	0,1	

Dược phẩm sau, mà bao gồm chất bảo quản và nồng độ terbinafine thấp hơn, kém hiệu quả hơn một chút, cho thấy rằng nồng độ chất chống nấm thấp hơn có thể được sử dụng, mà vẫn cho phép chữa khỏi tai được điều trị bằng liều đơn.

Dược phẩm 1B

Thành phần	Lượng (% trọng lượng/trọng lượng)	Ghi chú
Terbinafine HCL	1,0	Được hòa tan trong dầu
Thiamphenicol	1,0	1/2 được hoàn tan trong dầu, 1/2 trong nước trước khi trộn
Diclofenac natri	0,5	Được hòa tan trong nước
Phospholipon 90H	3,5	
Cholesterol	0,2	
Vitamin E axetat	1,0	
Propylen Glycol	5,0	
Nước	81,58	
Rượu	6,0	
Gôm xanthan	0,1	
DOWCIL™ 200	0,02	

Ví dụ 2

Điều trị bệnh viêm tai ngoài ở các giống chó

Hai mươi sáu con chó giống khác nhau đã được xác nhận là mắc bệnh viêm tai ngoài, bao gồm nhiễm vi khuẩn, nhiễm nấm và viêm, được điều trị bằng liều đơn các

được phẩm theo ví dụ 1 bằng cách cung cấp bằng ống nhỏ giọt 20 giọt mỗi tai. Các con chó từ 1 đến 16 được cho dùng được phẩm 1B, trong khi các con chó từ 17 đến 26 được cho dùng được phẩm 1A. Các tai được điều trị được đánh giá về các dấu hiệu của bệnh viêm tai ngoài ở các ngày 7 và 14 sau khi sử dụng liệu.

Điểm cuối của tính hiệu quả là sự cải thiện điểm số lâm sàng đến 2 hoặc thấp hơn ở cả hai tai, với điểm đưa ra thấp nhất là 6 trên tai là điều kiện để đưa động vật vào nghiên cứu. Các điểm số lâm sàng đã được gán và được đánh giá một cách khách quan bởi bác sĩ lâm sàng dựa trên hệ thống cho điểm chuẩn đối với từng dấu hiệu sau đây của bệnh viêm tai ngoài: ban đỏ, đau, tiết dịch, sưng, có mùi, và loét. Điểm có thể được gán như sau: Đau: 0=không, 1=nhẹ/trung bình - đau khi hồi hộp, 2-nghiêm trọng - đau khi vênh loa tai. Ban đỏ: 0=không, 1=nhẹ/trung bình - chỉ thấy màu đỏ dễ nhận thấy hoặc rõ ràng khi đánh giá bằng cách soi tai, 2=nghiêm trọng - thấy màu đỏ củ cải đường hoặc đỏ sáng khi kiểm tra và/hoặc ban đỏ mở rộng tới mô loa tai. Tiết dịch: 0=không, 1=nhẹ/trung bình - thấy lượng nhỏ trong ống tai, 2-nghiêm trọng - mở rộng ra ống tai và có thể đóng vảy. Sưng: 0=không, 1=nhẹ/trung bình - một số chỗ bít ống tai, 2=nghiêm trọng - tai ngoài hoàn toàn bị bít. Có mùi: 0=không, 1=nhẹ/trung bình - mùi nặng có thể phát hiện khi loa tai vênh lên, 2-nghiêm trọng - có thể phát hiện mùi nặng mà không cần vênh loa tai. Lở loét: 0=không, 1=nhẹ/trung bình - thấy các vết trầy xước nhẹ, 2-nghiêm trọng - trầy xước lan rộng và/hoặc có thể bị chảy máu.

Một động vật được điều trị bằng được phẩm 1B đã cho thấy các dấu hiệu nhiễm trùng đặc biệt đáng kể và đã được điều trị lại ở ngày thứ 7. Sự phát triển quá mức của nấm men đã được lưu ý ở hai động vật được điều trị bằng được phẩm 1B ở ngày 14, nên chúng đã được điều trị lại. Không yêu cầu điều trị lại đối với các động vật đã sử dụng được phẩm 1A, mặc dù việc điều trị được xem là thất bại (không có sự thuyên giảm đáng kể hoặc hồi phục hoàn toàn) ở một động vật như vậy.

Nhìn chung, đáp ứng với điều trị không có ý nghĩa thống kê ở bốn động vật vào ngày 14. Các nguyên nhân có thể có của việc thất bại trong điều trị bao gồm sự có mặt của vi khuẩn hoặc nấm mà không miễn cảm với các hoạt chất có liên quan hoặc các yếu tố khác. Trong tất cả bốn con vật này, bệnh viêm tai ngoài đã thể hiện là rất nghiêm trọng, điểm 12 trong thang điểm 12.

Tuy nhiên, ở mười chín động vật, bệnh viêm tai ngoài được chữa khỏi hoàn toàn vào ngày 14 sau khi dùng liều đơn. Tất cả các động vật đã nêu thể hiện các dấu hiệu cải thiện đáng kể đối với tình trạng được điều trị vào ngày thứ 7, bao gồm các con vật trong đó tình trạng bệnh đưa vào được đánh giá với điểm 12 trên thang điểm 12.

Đánh giá vào khoảng ngày 0, 7, & 14 (Dược phẩm 1A)									
Số	Tên chó	Thăm bệnh lần 1 (ngày 0)		Thăm bệnh lần 2 (ngày 7)		Thăm bệnh lần 3 (ngày 14)			
		Ngày	Đánh giá	Ngày	Đánh giá	Ngày	Đánh giá		
1	Puggles	3/30	8	4/8	2	4/20	2		
2	Sadie	3/31	12	4/8	3	4/30	11	*	
3	Marley	4/13	10	4/21	1	4/27	0		
4	Lilly	4/15	10	4/23	2	4/30	1		
5	Cinder	4/15	12	4/22	3	4/29	2		
6	Talbert	4/28	12	5/5	4	5/12	7	*	
7	Callie	4/30	11	5/7	2	5/14	2		
8	Sandy	5/5	12	5/14	6	R 5/21	6	R(y)*	
9	Sasha	5/5	11	5/12	3	5/19	1	R(y)	
10	Cinnamon	5/12	9	5/19	1	5/26	1		
11	Chuck	5/12	11	5/18	1	5/26	0		
12	Patches	5/14	12	5/20	2	5/28	0		
13	Brigley	5/18	9	5/28	1	6/3	0		
14	Blanca	5/21	9	5/29	2	6/15	2		
15	Angel	5/21	11	5/27	1	6/3	0		
16	Wiggles	5/26	12	6/2	3	6/9	6	*	
17	Sophia	6/9	9	6/16	2	6/23	0		
18	Nokie	6/10	8	6/15	2	6/22	0		
19	Sasha	6/15	9	6/23	0	7/1	0		
20	Tank	6/17	12	6/24	2	7/1	2		
21	Pearl	6/17	10	6/24	2	7/6	2		
22	Bosco	6/18	12	6/22	3	7/6	0		
23	Jasmine	6/22	12	6/29	0	7/8	0		
24	Lucky	6/24	11	7/1	2	7/8	4		
25	Kittie	6/29	11	7/6	2	7/13	0		
26	Marley	6/29	12	7/7	5	7/14	8	*	
R = điều trị lại									
R(Y) = nắm men, được điều trị lại									
* = thất bại									

Sáng chế được mô tả minh họa trong bản mô tả có thể được thực hành khi không có mặt yếu tố hoặc các yếu tố, giới hạn hoặc các giới hạn bất kỳ mà không được bộc lộ cụ thể trong bản mô tả. Các thuật ngữ và cách diễn đạt mà đã được sử dụng được sử dụng làm các thuật ngữ để mô tả mà không phải là giới hạn, và việc sử dụng các thuật ngữ và cách diễn đạt như vậy không nhằm loại trừ bất kỳ thuật ngữ và cách diễn đạt tương đương về các đặc điểm được thể hiện và được mô tả hoặc bộ phận của chúng, nhưng cần nhận thấy rằng có thể có các biến đổi khác nhau trong phạm vi sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Do đó, có thể hiểu rằng mặc dù sáng chế đã được bộc lộ cụ thể bằng các phương án ưu tiên và các đặc điểm tùy ý, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể cần dùng đến các cải biến và thay đổi về các khái niệm được bộc lộ, và những cải biến và thay đổi đó được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế như được xác định bằng các yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Các khái niệm về vật phẩm, sáng chế, và đơn sáng chế, và tất cả các tài liệu khác và thông tin điện tử có sẵn được đề cập hoặc được viện dẫn trong bản mô tả, được đưa vào làm tài liệu tham khảo trong trạng thái nguyên vẹn của chúng đến cùng phạm vi như khi mỗi công bố được chỉ ra cụ thể và riêng biệt là được đưa vào để tham khảo. Các chủ đơn bảo lưu quyền để kết hợp vào đơn này đối với bất kỳ và toàn bộ chất và thông tin từ bất kỳ vật phẩm, sáng chế, đơn sáng chế, hoặc các tài liệu chuyên ngành khác đã nêu.

Sáng chế được mô tả minh họa trong bản mô tả có thể được thực hành khi vắng mặt bất kỳ yếu tố hoặc các yếu tố, giới hạn hoặc các giới hạn mà không được bộc lộ cụ thể trong bản mô tả. Do đó, ví dụ, các thuật ngữ "chứa", "bao gồm", v.v. sẽ được hiểu mở và không giới hạn. Các thuật ngữ và diễn đạt mà đã được sử dụng được sử dụng làm các thuật ngữ của phần mô tả và không giới hạn, và không định dùng mà trong sử dụng các thuật ngữ và diễn đạt đã nêu của sự loại trừ bất kỳ tương đương của các đặc điểm được trình bày và được mô tả hoặc các phần của chúng, nhưng được nhận thấy rằng các biến đổi khác nhau là có thể trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ của sáng chế. Do đó, có thể hiểu rằng mặc dù sáng chế đã được bộc lộ cụ thể bằng các phương án ưu tiên và các đặc điểm tùy ý, sự cải biến và thay đổi của các khái niệm trong sáng chế được đề xuất trong đó có thể phải được sử dụng đến đối với người có hiểu biết trung

bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, và những cải biến và thay đổi đó được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế bằng yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Sáng chế đã được mô tả rộng và chung. Mỗi trong các loài và nhóm giống loài con hẹp hơn nằm trong bản mô tả chung cũng tạo thành một phần của sáng chế. Phạm vi của sáng chế bao gồm bản mô tả chung của sáng chế với giới hạn điều kiện và loại trừ loại bỏ bất kỳ vấn đề đối tượng từ giống, không phân biệt có hay không có chất được trích dẫn cụ thể trong bản mô tả. Các phương án khác được nêu trong yêu cầu bảo hộ sau.

Ngoài ra, trong đó các đặc điểm hoặc khía cạnh của sáng chế được mô tả trong các thuật ngữ của nhóm Markush, những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng bằng cách đó cũng được mô tả trong thuật ngữ của bất kỳ thành phần riêng biệt của nhóm con của các thành phần của nhóm Markush.

Phạm vi của sáng chế được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ sau.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm, trong đó dược phẩm này không bao gồm xenluloza tăng cường độ nhót hoặc chất tăng cường độ nhót được chọn từ axit alginic, gelatin, acacia carbome và rượu xetostearylic, hoặc các thành phần kết dính, và không ở dạng gel, và trong đó dược phẩm này chứa chất mang lipid và ít nhất hai hoạt chất được chọn từ nhóm gồm chất kháng sinh, chất chống nấm, chất chống ký sinh trùng, chất chống virus, chất kháng viêm không steroid, chất giảm đau, chất gây mê và steroid, để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm trùng tai ngoài và di chứng của nhiễm trùng tai ngoài bằng cách cung cấp dược phẩm này theo cách khu trú vào ống tai ngoài, việc điều trị hoặc ngăn ngừa bao gồm việc đưa dược phẩm vào ống tai ngoài với liều đơn đủ để làm thuyên giảm hoặc chữa khỏi về mặt lâm sàng tình trạng được điều trị và trong đó chất mang lipid là nhũ tương lipid dạng dầu trong nước, vi nhũ tương lipid hoặc nang lipid và trong đó lipid này được chọn từ các phospholipid, trong đó lipid của nang lipid được chọn từ các hợp chất phosphatidyl được chọn từ phosphatidylglycerol, phosphatidylinositol, phosphatidylcholin tốt hơn là 1,2-diacyl-5N-glyxero-3-phosphatidyl cholin, phosphatidylserin, phosphatidyletanolamin, sphingolipit, cerebroside, và ganglioside tốt hơn là diacylphosphatidylglycerol, trong đó gốc lipid chứa từ 14-18 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 16-18 nguyên tử cacbon, và là no; cardiolipin, trilinolein, lecithin và ceramide.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất mang lipid là nang lipid.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó một hoạt chất trong dược phẩm này là chất kháng sinh.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó một hoạt chất trong dược phẩm này là chất chống nấm.
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó một hoạt chất trong dược phẩm này là chất kháng viêm không steroid (NSAID).
6. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó chất kháng sinh được chọn từ nhóm gồm các chất kháng sinh quinolon, chất kháng sinh penicilin, chất kháng sinh macrolide, chất kháng sinh cephalosporin, chất kháng sinh sulfa, và các chất ức chế beta-lactamaza.
7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó chất kháng sinh bao gồm thiamphenicol.
8. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó chất chống nấm là chất chống nấm alylamin.
9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó alylamin là terbinafine.
10. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó NSAID là diclofenac.
11. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hoạt chất là chất kháng sinh, chất chống nấm và NSAID.
12. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất kháng sinh là thiamphenicol, chất chống nấm là terbinafine và NSAID là diclofenac.
13. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó terbinafine được cung cấp ở với nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 1,5% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm.
14. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó diclofenac được cung cấp ở nồng độ 0,5% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm.
15. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó dược phẩm này bao gồm thêm chất bảo quản không tan trong dầu.