



(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)



1-0027721

(51)⁷ A61K 31/43; A61K 9/10; A61P 31/04; (13) B
A61K 47/14

(21) 1-2014-04362

(22) 16/07/2013

(86) PCT/NZ2013/000123 16/07/2013

(87) WO 2014/014363 A1 23/01/2014

(30) 601299 17/07/2012 NZ; 610175 03/05/2013 NZ; 613138 12/07/2013 NZ

(45) 25/03/2021 396

(43) 25/05/2015 326A

(73) Bayer New Zealand Limited (NZ)

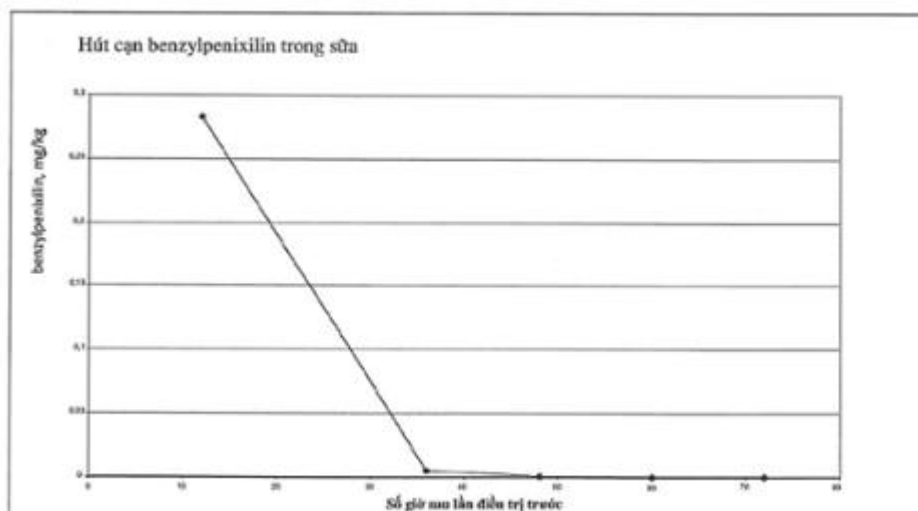
C/- Level 12, KPMG Centre, 85 Alexandra Street, Hamilton 3204, New Zealand

(72) Fadil Al ALAWI (NZ); Olaf BORK (NZ); Rohit JAIN (NZ); Karthigeyan NANJAN (NZ); Ian George TUCKER (NZ).

(74) Công ty TNHH Dịch vụ Sở hữu trí tuệ KENFOX (KENFOX IP SERVICE CO.,LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM DÙNG CHO THÚ Y KHÔNG CHỨA NƯỚC, ỐNG TIÊM CHỨA DƯỢC PHẨM DÙNG CHO THÚ Y KHÔNG CHỨA NƯỚC VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM DÙNG CHO THÚ Y KHÔNG CHỨA NƯỚC NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng cho thú y chứa penethamat (PNT) hoặc dược chất tương đương của penethamat và ít nhất một chất mang dạng dầu. Sáng chế cũng đề cập đến ống tiêm chứa dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước và phương pháp bảo chế dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước, ống tiêm chứa dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước và phương pháp bào chế dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các loại nhiễm khuẩn ở động vật, ví dụ như viêm vú ở bò sữa, thông thường được điều trị hoặc phòng ngừa trong suốt thời kỳ vắt sữa, bằng cách tiêm trực tiếp vào đầu vú (IMM), tiêm trong cơ (IM) hoặc tiêm dưới da (SC).

Thông thường, các loại kháng sinh, ví dụ như penixilin hoặc các tiền dược chất của benzylpenixilin (BP), ví dụ như penethemat (PNT), được sử dụng làm các hoạt chất theo lựa chọn để điều trị các chứng viêm vú ở bò. PNT là diethylaminoethyl este của benzylpenixilin. Trong các chế phẩm dùng cho thú y, PNT được kết hợp với hydroiodua (HI). PNT HI được dùng trong các sản phẩm để tiêm trực tiếp vào đầu vú trong thời kỳ vắt sữa (UBRO YELLOW™, Boehringer Ingelheim) và trong thời kỳ cạn sữa (UBRO RED™, Boehringer Ingelheim), cũng như làm huyền phù trong chế phẩm tiêm trong thời kỳ vắt sữa (Mamyzin™, Boehringer Ingelheim and Penethaject™, Bayer Animal Health) để điều trị chứng viêm vú cho bò.

PNT là một tiền dược chất mà từ đó benzylpenixilin và diethylaminoethanol được giải phóng bằng cách thủy phân. Hoạt tính kháng khuẩn của phân tử đề cập riêng đến benzylpenixilin. Giới hạn dư lượng tối đa (MRL) đối với sữa bò ví dụ như tại Châu Âu và New Zealand là 4 µg/kg (EMA, BP).

Là một tiền dược chất của benzylpenixilin, penethamat hydroiodua hiệu quả trong việc điều trị các chứng viêm vú do tác động dược động học cụ thể của nó. Sau khi được tiêm trong cơ, dung dịch penethamat hydroiodua được hấp thu từ vị trí tiêm và khi vào máu, phân ly một phần bằng cách thủy phân benzylpenixilin và diethylaminoethanol. Với máu có nồng độ pH (7,2), sự cân bằng được thiết lập, trong đó 91,8% dược chất mang hoạt tính là dạng thủy phân của dược chất đó (benzylpenixilin) và phần còn lại là

penethamat. Sự cân bằng được duy trì bằng cách tái kết hợp benzylpenixilin và diethylaminoethanol. Mức huyết thanh cao nhất (được đo là penixilin G phân tách) đạt được nhanh chóng trong 3,76 giờ sau khi tiêm (Friton 2003).

Dạng penethamat không phân tách sẽ dễ dàng lọt qua lớp màng ngăn giữa máu và sữa do gradien nồng độ pH giữa sữa (pH 6,6-6,8) và huyết tương (pH 7,2) và trạng thái bazơ yếu ($pK_a = 8,4$). Thêm vào đó, tính ưa chất béo tự nhiên của penethamat còn thúc đẩy cho được chất lọt qua lớp màng ngăn lipoprotein giữa máu và sữa. Penethamat bắt đầu phân tách khi nó lọt qua lớp màng ngăn giữa máu và sữa và quá trình phân tách này vẫn tiếp tục khi khuếch tán được chất khắp bầu vú, giải phóng benzylpenixilin. Benzylpenixilin nhanh chóng bị ion hóa trong trong bầu vú ($pK_a = 2,8$), do nồng độ pH trong sữa thấp hơn, làm tích tụ hoạt tính bên trong bầu vú khi nồng độ tăng lên.

Các sản phẩm PNT hiện có bán trên thị trường để tiêm trong cơ (IM) hoặc tiêm dưới da (SC), đều ở dạng bột để hoàn nguyên thành dung dịch hoặc huyền phù có nước vô trùng tại thời điểm sử dụng (ví dụ như, MamyzinTM Boehringer Ingelheim hoặc PenethajectTM Bayer Animal Health). Thông thường, liều dùng của những sản phẩm này là sử dụng 5g PNT cho ba liều dùng hàng ngày hoặc chỉ 1 liều 10g và sau đó là liều 5g cho ngày tiếp theo.

Việc sử dụng chất mang dạng nước cho phép PNT hòa tan nhanh ngay tại vị trí tiêm và do đó được hấp thu nhanh chóng. Các tính chất đặc biệt mong muốn để điều trị viêm vú trong thời kỳ vắt sữa bao gồm khả năng hấp thu nhanh chóng hoạt chất, tác dụng trị liệu hiệu quả, và thời gian ngưng thuốc ngắn. Khả năng của penethamat trong việc lọt qua màng ngăn giữa sữa và máu và tích tụ trong bầu vú mang lại tác dụng trị liệu hiệu quả và thời gian ngưng thuốc đủ ngắn.

Mặc dù mang lại hiệu quả dưới dạng hoạt chất trị liệu, các chế phẩm tiêm hiện có chứa penixilin hoặc PNT có thời hạn sử dụng hạn chế (thường chỉ trong vòng 2-3 ngày) sau khi được hoàn nguyên thành dạng dung dịch nước từ dạng bột. Điều này gây bất lợi cho người sử dụng khi họ phải hoàn nguyên bột thành dạng nước, ví dụ như bằng cách lấy chất mang dạng nước vô trùng từ một lọ nhỏ, pha chế chất lỏng đó vào lọ nhỏ thứ hai có chứa bột và trộn cho đến khi tạo ra dung dịch hoặc huyền phù đồng nhất. Sau khi sản phẩm được hoàn nguyên, phải sử dụng trong thời gian ổn định giới hạn, nếu không phải bỏ đi.

Hiện tại, trên thị trường chưa có chế phẩm tiêm, sẵn sàng sử dụng, chứa PNT để

tiêm trong cơ hoặc tiêm dưới da dùng trong điều trị chứng viêm vú ở bò hoặc các loại bệnh khác. Một vấn đề quan trọng trong việc phát triển chế phẩm tiêm sẵn sàng sử dụng là khả năng bảo quản ổn định PNT trong các chất mang dạng nước còn hạn chế. Việc sử dụng các chất mang không chứa nước đã bị tránh đối với các chế phẩm PNT, do các chất mang dạng dầu nói riêng thường giải phóng hoạt chất chậm hơn rất nhiều sau khi tiêm trong cơ hoặc dưới da. Việc giải phóng hoạt chất chậm sẽ kéo dài thời gian ngưng thuốc cho bò sữa, điều này là đặc biệt không mong muốn và có thể ngăn chặn khả năng thương mại hóa sản phẩm.

US 4,446,114 bộc lộ rằng PNT có thể được sử dụng trong huyền phù hoặc các dung dịch trong chất mang phù hợp mà có thể được tạo ra trên cơ sở nước hoặc dầu. Các chất mang không chứa nước đã được chỉ ra là mang lại độ ổn định tốt hơn. Các chế phẩm được mô tả trong US 4,446,144 để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ như các chế phẩm tiêm được sử dụng dưới dạng dung dịch nước hoặc huyền phù. Tuy nhiên, tài liệu này không đề cập đến việc mong muốn đạt được khả năng giải phóng nhanh hoạt chất hoặc chất tương đương sinh học của các chế phẩm dạng nước.

Hiện nay, đã có một số ít nghiên cứu trong việc bào chế chế phẩm PNT để tiêm trong cơ hoặc dưới da sử dụng chất mang không chứa nước. Edwards, S.J. (1964), The Veterinary Record, Tập 78, Số 17, 583-5, đã dẫn chứng nghiên cứu về các mức penixilin có trong sữa sau khi tiêm trong cơ.

Các sản phẩm trong lĩnh vực kỹ thuật đã biết cần hòa tan PNT vào chất mang dạng nước, trong đó ưu điểm là khả năng hấp thu nhanh hoạt chất khi được sử dụng và nhược điểm là bảo quản sự ổn định của chế phẩm được hòa tan còn hạn chế.

Từ lâu đã có nhu cầu cần có chế phẩm PNT sẵn sàng sử dụng có độ ổn định khi bảo quản tốt và khả năng giải phóng hoạt chất nhanh.

Mục đích của sáng chế này là giải quyết các vấn đề nêu trên hoặc ít nhất là mang lại cho người sử dụng lựa chọn hữu ích hơn.

Toàn bộ các tài liệu, bao gồm các bằng và các đơn sáng chế viện dẫn trong bản mô tả này được đưa vào để tham khảo và không phải tài liệu tham khảo nào cũng là giải pháp kỹ thuật đã biết. Các tài liệu tham khảo nêu ra những vấn đề mà tác giả khẳng định, và người nộp đơn bảo lưu quyền nghi ngờ tính chính xác và thích hợp của các tài liệu được viện dẫn. Mặc dù một số tài liệu bộc lộ giải pháp kỹ thuật đã biết được đề cập trong bản mô tả này, việc tham khảo này không thừa nhận rằng bất kỳ tài liệu nào trong số các tài

liệu này tạo ra kiến thức chung phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật, ở New Zealand hoặc ở bất kỳ quốc gia nào khác.

Trong suốt bản mô tả này, từ “bao gồm”, hoặc các biến thể của nó, ví dụ như “gồm có” hoặc “có chứa”, sẽ được hiểu là ngụ ý bao hàm cả nguyên tố, số nguyên hoặc bước, hoặc nhóm nguyên tố, số nguyên hoặc bước đã nêu, nhưng không loại trừ bất kỳ nguyên tố, số nguyên hoặc bước, hoặc nhóm nguyên tố, số nguyên hoặc bước.

Các khía cạnh và ưu điểm khác của sáng chế sẽ được làm rõ hơn thông qua phần mô tả dưới đây và chỉ được đưa ra dưới dạng ví dụ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm thú y chứa penethamat (PNT) hoặc được chất tương đương của chất này, và ít nhất một chất mang dạng dầu.

Tốt hơn là, độ nhớt của chế phẩm nhỏ hơn 3000mPas tại nhiệt độ 20°C và tốc độ trượt là 1/giây đo bằng phương pháp đo độ nhớt sử dụng cốc hình trụ.

Chất mang dạng dầu theo sáng chế này cũng gồm các chất mang không chứa nước chỉ hòa tan một phần trong nước - ví dụ như chất mang dạng dầu ưu tiên là triaxetin. Triaxetin có độ nhớt là xấp xỉ 23 mPas tại nhiệt độ 20°C và có tỷ trọng là 1,16 g/cm³.

Tốt hơn là, penethamat (PNT) hoặc được phẩm tương đương chiếm 55% trọng lượng/thể tích hoặc ít hơn chế phẩm.

Tốt hơn là chế phẩm bao gồm ít nhất một tác nhân chống đóng bánh.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm penethamat (PNT) hoặc được phẩm tương đương; ít nhất một chất mang dạng dầu; và ít nhất một tác nhân chống đóng bánh không cô đặc.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm penethamat (PNT) hoặc được phẩm tương đương; và chất mang dạng dầu có độ nhớt thấp.

Tốt hơn là, chế phẩm bao gồm huyền phù của penethamat (PNT) hoặc được phẩm tương đương.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm penethamat (PNT) hoặc được phẩm tương đương; và ít nhất một chất mang dạng dầu có độ nhớt từ 2,0 đến 100,0 mPa ở 25°C.

Các tác giả sáng chế đã bào chế các chế phẩm PNT giúp khắc phục các nhược điểm của chế phẩm PNT theo giải pháp kỹ thuật đã biết.

Sáng chế này đề cập đến chế phẩm tiêm chứa PNT sẵn sàng sử dụng có thể mang lại tính sinh khả dụng hoặc tương đương sinh học tương tự cho chất tiêm trên cơ sở nước.

Chế phẩm theo sáng chế tránh được việc thủy phân hoạt chất bằng cách sử dụng chất mang dạng dầu. Về cơ bản, các nghiên cứu ban đầu cho thấy không có sự thoái biến của hoạt chất PNT hay các vấn đề về độ ổn định khác ngay cả sau khi bảo quản hơn 180 ngày ở nhiệt độ 30°C.

Đây là một ưu điểm rõ ràng so với các chế phẩm theo giải pháp kỹ thuật đã biết, ví dụ như Penethaject™, trong đó thời gian sử dụng của nó chỉ xấp xỉ 2 ngày sau khi hoàn nguyên và bảo quản ở nhiệt độ 25°C (hoặc chỉ một tuần khi được bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C). Người dùng có thể bảo quản chế phẩm theo sáng chế này ở dạng dung dịch chất lỏng sẵn sàng sử dụng, ví dụ như trong ống tiêm chuẩn bị sẵn. Ở các trang trại bò sữa lớn, và nhất là trong mùa vắt sữa, sáng chế này sẽ góp phần đáng kể so với các chế phẩm khác hiện được sử dụng trong ngành này.

Nhiều chế phẩm trên cơ sở dầu khác nhau đã được biết đến trước đây trong lĩnh vực kỹ thuật này để dẫn các chất kháng sinh dưới dạng chất lỏng tiêm được. Dầu được sử dụng để tránh việc thủy phân (ví dụ như sự thoái biến dẫn đến độ ổn định kém) của hoạt chất mà gây ra bởi việc sử dụng chất mang trên cơ sở nước. Tuy nhiên, việc sử dụng chất mang dạng dầu đã mang lại khả năng giải phóng liên tục hoạt chất trong một khoảng thời gian tương đối dài.

Sáng chế này cũng mang lại khả năng giải phóng nhanh PNT và thời gian ngưng thuốc ngắn (WHP) một cách bất ngờ. Chế phẩm trên cơ sở nước Penethaject™ để điều trị/ngăn ngừa chứng viêm vú trong thời kỳ vắt sữa cũng đem lại những đặc tính vượt trội này. Điều này trái với những gì mong đợi.

Các chế phẩm tiêm dạng dầu sẵn có trước đây có khả năng giải phóng liên tục lâu hơn.

Do vậy, sáng chế này có thể có ứng dụng cụ thể để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh, ví dụ như viêm vú ở các động vật cho sữa, những bệnh mà cần được điều trị bằng thuốc có sự giải phóng nhanh, mức độ liên tục ngắn và thời gian ngưng thuốc ngắn.

Ngoài ra, việc sử dụng sáng chế này cũng bất ngờ cho thấy đặc tính sinh khả dụng tương đồng và khả năng tốt hơn so với các chế phẩm trên cơ sở nước theo giải pháp kỹ thuật đã biết, ví dụ như Penethaject™. Giải pháp kỹ thuật đã biết tập trung vào việc cung cấp các chế phẩm PNT trên cơ sở nước do đặc tính sinh khả dụng cần có. Trong khi, điều

mà ai cũng biết là chế phẩm dạng dầu sẽ mang lại sự giải phóng chậm hơn và thời gian ngưng thuốc thuốc lâu hơn.

Do vậy, các tác giả sáng chế đã xác định được giải pháp giải quyết vấn đề hiện tại về độ kém bền và thời gian sử dụng của chế phẩm tiêm bắp hoặc tiêm dưới da chứa PNT để điều trị viêm vú. Sáng chế này cũng đề xuất phương thức để cải thiện WHP và các đặc tính sinh khả dụng so với các dược phẩm dùng cho thú y khác thường được dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa viêm vú trong suốt thời gian tiết sữa của động vật.

Ngoài ra, trong khi các chất mang dạng dầu được sử dụng với benzyl penixilin (Penixilin G) và/hoặc procain penixilin (xem patent Trung Quốc số 1517090), các thử nghiệm của các tác giả sáng chế cho thấy các chất mang này không bền về mặt hóa học khi bảo quản. Do đó, độ ổn định kéo dài của PNT với triaxetin (hoặc các chất mang dạng dầu khác) là điều rất bất ngờ.

Cụ thể là, các thử nghiệm của các tác giả sáng chế đã xác định được rằng khi procain penixilin được thay thế cho penethamat trong chế phẩm ưu tiên của sáng chế này, chế phẩm thu được không bền về mặt hóa học. Sau một tháng nâng cao độ ổn định, các thành phần của chế phẩm thoái biến nhanh chóng, kéo theo sự thay đổi về màu sắc từ màu trắng nhạt sang màu vàng đậm với việc hình thành chất lắng màu nâu sẫm. Các thành phần thoái biến bao gồm khí, làm cho đồ đựng phình ra do áp lực tạo thành. Do vậy, các chế phẩm được mô tả trong tài liệu CN 1517090 được biết đến là không có độ bảo quản ổn định.

Việc sử dụng triaxetin mang lại cho chế phẩm độ bảo quản ổn định, cả về mặt hóa học và vật lý. Một mình triaxetin cũng có lợi trong việc ngăn ngừa các vấn đề về dính kết của các chất mang dạng dầu khác. Việc bổ sung các chất hoạt động bề mặt còn cải thiện khả năng tái tạo huyền phù của chế phẩm khi bảo quản.

Thời gian ngưng thuốc được thấy là tương đương với thời gian ngưng thuốc của sản phẩm đã biết nhưng không bền gọi là Mamyzin, và chất này là tương đương sinh học.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “penethamat (PNT)” được hiểu là một tiền chất từ diethylaminoethyl este của benzyl penixilin (BP). BP chính là chất có hoạt tính kháng khuẩn được sử dụng trong sáng chế, và đã phổ biến trong ngành này.

Chất mang dạng dầu được nhận thấy là mang lại các kết quả mong muốn về WHP và khả năng sinh khả dụng so với các chế phẩm penethamat dạng nước hiện có.

Loại chất và lượng chất mang dạng dầu có thể được chọn từ bất kỳ loại và lượng

chất mang dạng dầu thích hợp nào mà mang lại khả năng giải phóng thuốc và/hoặc thời gian ngưng thuốc như mong muốn.

Tốt hơn là, tỷ lệ của PNT và chất mang dạng dầu là từ 1:1 đến 1:4 trọng lượng/thể tích.

Tuy nhiên, chế phẩm theo sáng chế này cũng có thể được dùng để điều trị các loại bệnh nhiễm khuẩn khác tương tự với bệnh nhiễm khuẩn đã điều trị bằng PenthajeTM, ví dụ như viêm tử cung, nhiễm trùng đường hô hấp và bệnh lở móng ở gia súc và ngựa.

Tốt hơn là, chất mang dạng dầu là etyl oleat, triglycerit mạch trung bình hoặc triaxetin.

Trong các thí nghiệm ban đầu, etyl oleat được minh họa để thể hiện các đặc tính có lợi theo sáng chế, đó là tăng độ ổn định, duy trì WHP (nếu không cải thiện được) và tính sinh khả dụng so với PenethajeTM.

Tài liệu kỹ thuật đã biết CN 101822637 bộc lộ việc sử dụng etyl oleat làm chất mang cho các chất kháng sinh β -lactam. Chế phẩm có chứa 2-5% hoạt chất, với 2% các chất tạo huyền phù, 0,1-3% chất cô đặc và chất bảo quản ví dụ như rượu benzylic. Chất tạo huyền phù bao gồm nhôm stearat có thể làm tăng độ nhớt, và chất cô đặc đã nêu chứa Tween 80.

Sáng chế này khác biệt với tài liệu nêu trên ở chỗ sử dụng riêng penethamat hydroiodua, là ester của β -lactam, được kỳ vọng có thể có các đặc tính khác biệt và các yêu cầu về chất mang. Lượng kháng sinh được sử dụng cũng khác biệt đáng kể, làm nảy sinh các vấn đề khác nhau, vì mức PNT trong các chế phẩm này tối thiểu là 20% so với chỉ từ 2-5% ở tài liệu kỹ thuật đã biết. Khi sử dụng etyl oleat làm chất mang, sáng chế không sử dụng chất cô đặc làm chất tạo huyền phù, thay vào đó sáng chế dựa vào các chất hoạt động bề mặt để tái tạo huyền phù cho chế phẩm, hơn là cố gắng phòng ngừa sự lắng đọng huyền phù. Khi sử dụng etyl oleat, sáng chế cho thấy độ ổn định lâu dài lên đến ba tháng.

Ngoài ra, các thử nghiệm tiếp theo cho thấy việc sử dụng triaxetin là chất mang sẽ tốt hơn nhiều, phù hợp để tiêm và ít có khả năng gây đóng bánh PNT đã bị tạo huyền phù.

Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng, có thể sử dụng một số chất mang dạng dầu khác nhau, nhưng vẫn đáp ứng yêu cầu mang lại các kết quả có lợi như được mô tả ở đây.

Rõ ràng là, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể nhận ra, mà không cần

thử nghiệm quá nhiều, các chất mang dạng dầu khác cũng có thể được sử dụng làm chất thay thế cho etyl oleat, triglyxerit mạch trung bình, triaxetin hoặc sự kết hợp của ít nhất hai chất mang dạng dầu.

Các ví dụ khác về chất mang được cho là thích hợp để sử dụng gồm có thành phần là dầu đậu nành, dầu bắp, dầu hướng dương, dầu đậu phộng, dầu mè và dầu hỏa. Các chất mang dạng dầu khác được cân nhắc trong phạm vi của sáng chế.

Tốt hơn là, nồng độ của PNT trong chế phẩm là từ 15% -55% trọng lượng/thể tích.

Tốt nhất là, nồng độ của PNT trong chế phẩm là từ 20% đến 35% trọng lượng/thể tích.

Các tác giả sáng chế xác định lượng PNT ưu tiên trong chế phẩm có thể đủ để cung cấp khoảng 5g hoạt chất cho con vật với một liều lượng xác định. Trong các nghiên cứu trước đây, lượng PNT này được xác định để tạo ra hiệu quả điều trị tương tự như Penethaject™.

Tốt hơn là, đường kính hạt d_{50} của PNT là từ 1-100 micromet.

Tốt nhất là, đường kính hạt d_{50} của PNT là từ 8-30 micromet với 95% lượng hạt < 50 micromet.

Đây là kích cỡ hạt xấp xỉ của PNT trong chế phẩm Penthaject™ hiện có. Đặc trưng này có thể quan trọng, giúp mang lại hoặc cải thiện khả năng sinh khả dụng của chế phẩm.

Theo một phương án đặc biệt ưu tiên, chế phẩm có chứa ít nhất một tá được giúp ngăn ngừa đóng bánh.

Điều bất ngờ là việc cho thêm một tá được, ví dụ như chất hoạt động bề mặt nhất định, có thể cải thiện một cách mạnh mẽ độ ổn định vật lý của các huyền phù PNT không chứa nước. Ví dụ như, polysobat 80 hoạt động đặc biệt tốt trong một phương án ưu tiên.

Thông thường, các huyền phù được làm ổn định về mặt vật lý bằng cách bổ sung chất chống đóng bánh tiêu chuẩn hoặc chất cô đặc, ví dụ như silicon dioxit dạng keo hoặc nhôm stearat. Trong khi silicon dioxit dạng keo không nên sử dụng ngoài đường tiêu hóa (Handbook of Pharmaceutical Excipients), nhôm stearat sẽ cô đặc huyền phù và làm chậm quá trình giải phóng thuốc khỏi chất mang. Việc sử dụng các chất này không phải là giải pháp thiết thực để làm ổn định huyền phù PNT về mặt vật lý.

Triaxetin, đã được tìm ra rằng, là một chất mang có thể cải thiện mạnh mẽ độ ổn định vật lý của huyền phù PNT đồng thời cũng mang lại độ ổn định hóa học cần có. Điều

bất ngờ là triaxetin có thể hòa tan một phần với nước, (trong khi vẫn được coi là chất mang dạng dầu) điều mà đã được dự đoán là dẫn đến sự thủy phân của hoạt chất.

Mặt khác, các chất mang không chứa dầu như nước và propylen glycol mang lại độ ổn định vật lý tốt cho các huyền phù PNT, nhưng các huyền phù PNT này chỉ có thể ổn định về mặt hóa học trong một vài ngày (ví dụ như, Mamyzin có thành phần là nước) hoặc ít hơn 2 tháng trong thời gian bảo quản đối với propylen glycol. Ngoài ra, điều này cũng không phải là giải pháp thiết thực cho chế phẩm PNT sẵn sàng sử dụng để đạt được thời hạn sử dụng có thể chấp nhận được.

Cũng bất ngờ khi thấy rằng các chất mang dạng dầu, ví dụ như etyl oleat hoặc triglycerit mạch trung bình kết hợp với các tá dược đặc hiệu giúp cải thiện độ ổn định vật lý của huyền phù PNT mà không làm ảnh hưởng tới độ ổn định hóa học.

Giá trị cân bằng kỵ nước-ưa béo (HLB) biểu thị độ hòa tan của chất hoạt động bề mặt. Giá trị này càng thấp thì chất hoạt động bề mặt lại càng ưa chất béo hoặc càng hòa tan dầu hơn. Giá trị càng cao thì chất hoạt động bề mặt lại càng hòa tan vào nước hoặc càng ưa nước hơn. Các giá trị HLB chỉ được dùng cho chất hoạt động bề mặt không ion.

Trong các chế phẩm không dùng triaxetin làm chất mang dạng dầu (ví dụ như etyl oleat), thì các chất hoạt động bề mặt, ví dụ như chất nhũ hóa và chất hoạt động bề mặt, là cần thiết để ngăn ngừa đóng bánh (sự kết tụ khối của các hạt).

Span 80 (sorbitan mono-oleat) với giá trị HLB tương đối thấp là 4,3 có thể hòa tan trong chất mang dạng dầu, nhưng chỉ mang lại sự cải thiện nhỏ về độ ổn định vật lý của huyền phù PNT. Tween 80 (polysobat 80) với giá trị HLB tương đối cao là 15,0 hầu như không thể hòa tan trong chất mang dạng dầu và cải thiện một cách đáng kể độ ổn định vật lý của huyền phù PNT. Chất hoạt động bề mặt không tan trong chất mang dạng dầu PEG12Oleat (giá trị HLB là 13,7) cũng được cải thiện đáng kể độ ổn định vật lý.

Điều bất ngờ là các loại lecithin nhất định có thể cải thiện mạnh mẽ độ ổn định vật lý của các huyền phù PNT trong khi các loại lecithin khác thì không thể. Ví dụ như, lecithin đậu nành được hydro hóa hầu như không hòa tan trong chất mang dạng dầu (tại nhiệt độ phòng) có tác động tích cực lên độ ổn định vật lý của các huyền phù PNT nhưng lecithin đậu nành được hòa tan trong chất mang dạng dầu thì lại không.

Cũng thấy rằng việc bổ sung Span 80 vào chất mang dạng dầu có chứa chuỗi triglycerit trung bình và lecithin ở đậu nành đã hydro hóa không có tác động xấu đến độ ổn định vật lý của huyền phù PNT, nhưng có thể làm tăng tính sinh khả dụng của PNT.

Tuy nhiên, nên hiểu rằng một số chất hoạt động bề mặt khác nhau có thể thay thế được cho các chất nêu trên mà vẫn mang lại độ ổn định vật lý của huyền phù PNT, không gây hại đến ổn định hóa học, mang lại các kết quả có lợi như đã mô tả ở đây. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng xác định khả năng của bất kỳ chất hoạt động bề mặt cụ thể nào trong việc ổn định huyền phù PNT.

Ngoài ra, việc cho chất hoạt động bề mặt vào không gây ảnh hưởng xấu đến sự ổn định có lợi cũng như không ảnh hưởng xấu đến WHP ngắn của chế phẩm.

Ngược lại với mong đợi và các tính chất điển hình của việc giải phóng thuốc từ chất mang dạng dầu, điều được nhận thấy là sự giải phóng PNT từ chất mang dạng dầu theo sáng chế này có thể nhanh chóng, hoặc thậm chí là nhanh hơn so với các chế phẩm trên cơ sở nước trong các giải pháp kỹ thuật đã biết.

Khả năng giải phóng nhanh khỏi chất mang dạng dầu này có thể là quan trọng vì nó cho phép hấp thu nhanh PNT, và do đó mang lại tác dụng điều trị nhanh chóng.

Tốt hơn là, với các chế phẩm không chứa triaxetin, chất hoạt động bề mặt được chọn từ hợp chất có giá trị cân bằng ưa chất béo kỵ nước (HLB) xấp xỉ là 7-16.

Tốt hơn nữa là, chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB là trên 12.

Theo các phương án ưu tiên có triaxetin là chất mang dạng dầu, chất hoạt động bề mặt là lexithin từ đậu nành được hydro hóa. Cần lưu ý rằng do lexithin có chứa các phân tử ion nên hệ HLB không thể được áp dụng chính xác.

Chất hoạt động bề mặt này cải thiện đáng kể sự giải phóng PNT khỏi phần nền dầu (xem Ví dụ 3 ở phần “Mô tả chi tiết sáng chế”). Căn cứ vào kết quả được minh họa ở đây, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật có thể dự đoán rằng chất hoạt động bề mặt hoặc các chất hoạt động bề mặt tương tự với lexithin từ đậu nành được hydro hóa, ví dụ như, nằm có giá trị HLB nằm trong khoảng là 7-16 có thể cũng sẽ mang lại tác dụng có lợi tương tự đối với chế phẩm hiện tại.

Tuy nhiên, Tween 80 đã cho thấy các kết quả tốt hơn đáng kể khi có triaxetin làm chất mang. Triaxetin hoạt động tốt với vai trò là hợp chất chống đông bánh và không có các tính chất cô đặc.

Trong các phương án ưu tiên, có ít nhất một chất bảo quản. Ví dụ như, methyl paraben, propyl paraben hoặc rượu benzylic có thể được dùng làm chất bảo quản.

Rượu benzylic được ưu tiên dùng với các chế phẩm có thành phần là triaxetin vì khi được trộn với triaxetin, hỗn hợp này duy trì hoạt tính của nó trong các chất mang

dạng dầu, cũng như thích hợp để tiêm.

Về mức độ hữu ích của sản phẩm, chất bảo quản là quan trọng vì nó cho phép chế phẩm sẵn sàng sử dụng được dùng nhiều lần. Một nghiên cứu đã được tiến hành để thử nghiệm độ ổn định và vô trùng của sản phẩm theo sáng chế này sau khi loại bỏ một liều từ đồ đựng.

Trong nghiên cứu này, huyền phù penethamat (theo chế phẩm ưu tiên) được đựng trong các lọ PET 100mL và bảo quản ở nhiệt độ phòng được lọc bằng cách sử dụng ống tiêm vô trùng dùng một lần 10mL với kim tiêm dưới da 16G hàng tuần trong 4 tuần. Vào mỗi lần, lượng mẫu thích hợp được lấy ra và sau ngày thứ 28, mẫu còn lại được phân tích các đặc tính vật lý, hóa học và vi sinh. Kết quả cho thấy huyền phù penethamat vẫn ổn định về mặt vật lý và hóa học sau khi lọc nhiều lần trong khoảng thời gian 28 ngày ở nhiệt độ phòng.

Ngoài ra, độ vô trùng của các chất mẫu không bị ảnh hưởng bởi việc lọc nhiều lần sau khoảng thời gian thử nghiệm độ ổn định khi sử dụng kéo dài 28 ngày.

Phương pháp bào chế

Theo một khía cạnh khác, sáng chế này đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm như được mô tả một cách cơ bản ở đây, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

- a) điều chế chất mang dạng dầu bằng cách (i) cung cấp dầu, hoặc (ii) trộn dầu với (các) chất hoạt động bề mặt trong bình chứa để tạo ra hỗn hợp dầu đồng nhất.
- b) phân tán hoạt chất trong chất mang dạng dầu.

Theo một phương án tùy chọn, ít nhất một chất bảo quản được thêm vào chất mang dạng dầu ở bước a). Tốt hơn là, chất mang dạng dầu ở bước a) được tiệt trùng bằng cách lọc.

Tốt hơn là, sử dụng thiết bị phân tán có lực cắt lớn ở bước b).

Một ưu điểm khác của chế phẩm ưu tiên có độ nhớt thấp là có lợi cho quá trình sản xuất.

Tương tự, độ nhớt thấp cho phép dễ dàng hơn trong việc nạp đầy đồ đựng, ví dụ như lọ nhỏ hoặc ống tiêm, và sản xuất chế phẩm.

Các hoạt chất được ưu tiên được tán vụn. Việc sử dụng các hoạt chất được tán vụn có thể giúp ngăn ngừa sự lắng đọng nhanh các chất rắn trong chế phẩm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các khía cạnh khác của sáng chế sẽ được làm rõ thông qua phần mô tả dưới đây

mà được đưa ra để làm ví dụ và kết hợp với các hình vẽ kèm theo, trong đó:

Fig.1 thể hiện nồng độ huyết tương và sữa chứa benzylpenixilin trung bình sau khi tiêm Mamyzin vào trong cơ;

Fig.2 thể hiện nồng độ sữa có benzylpenixilin sau khi tiêm chế phẩm chứa PNT nêu bởi Edwards 1965 vào trong cơ;

Fig.3 thể hiện nồng độ sữa có benzypenixilin sau khi tiêm các chế phẩm PNT khác nhau vào trong cơ;

Fig.4 thể hiện nồng độ huyết tương có benzypenixilin sau khi tiêm các chế phẩm PNT khác nhau vào trong cơ;

Fig.5 thể hiện nồng độ sữa có benzylpenixilin sau khi tiêm Mamyzin và chế phẩm OT11PNTRTU-d vào trong cơ;

Fig.6 thể hiện nồng độ chất ức chế trong sữa sau khi tiêm các chế phẩm OT11PNTRTU-e, -f, và -g vào trong cơ;

Fig.7 thể hiện nồng độ chất ức chế trong sữa sau khi tiêm các chế phẩm OT11PNTRTU-f, và -h vào trong cơ;

Fig.8 thể hiện nồng độ chất ức chế trong sữa sau khi tiêm các chế phẩm OT11PNTRTU-i, và -j vào trong cơ;

Fig.9 thể hiện nồng độ sữa có benzypenixilin sau khi tiêm Penethaject và OT11PNTRTU-e, và -k vào trong cơ;

Fig.10 thể hiện nồng độ sữa có benzypenixilin sau khi tiêm các liều OT11PNTRTU-e khác nhau vào trong cơ;

Fig.11 thể hiện nồng độ sữa có benzypenixilin trong huyết tương sau khi tiêm Penethaject và các chế phẩm OT11PNTRTU-e, và -k vào trong cơ;

Fig.12 thể hiện tính sinh khả dụng tương đối của benzypenixilin sau khi tiêm các chế phẩm OT11PNTRTU-e, và -k liên quan tới Penethaject vào trong cơ;

Fig.13 thể hiện tính sinh khả dụng tương đối của benzypenixilin sau khi tiêm các chế phẩm OT11PNTRTU-l, -d, -a và -b liên quan tới Penethaject vào trong cơ;

Fig.14 thể hiện phần trăm PNT phục hồi từ các chế phẩm OT11PNTRTU-l, -d và -n trong suốt các thử nghiệm độ ổn định;

Fig.15 thể hiện phần trăm PNT phục hồi từ các chế phẩm OT11PNTRTU-o, và -p trong suốt các thử nghiệm độ ổn định;

Fig.16 thể hiện sự giảm benzyl/penixilin trong sữa từ Ví dụ 6.

Mô tả chi tiết sáng chế

Một số chế phẩm minh họa sáng chế được thể hiện dưới đây.

Ví dụ 1: Các mẫu chế phẩm theo sáng chế, tất cả phần trăm trong Ví dụ 1 là % trọng lượng/trọng lượng.

OT11PNTRTU-a		
	g	%
Penthamat hydroiodua	5,0	31,3
Span 80	0,080	0,50
Propyl paraben	0,003	0,02
Metyl paraben	0,013	0,08
Etyl oleat	3,271	20,45
Dầu vừng	7,63	47,71
Tổng	16,00	100,0%

OT11PNTRTU-b		
	g	%
Penthamat hydroiodua	5,0	31,3
Span 80	0,080	0,50
Propyl paraben	0,003	0,02
Metyl paraben	0,013	0,08
Dầu vừng	10,90	68,15
Tổng	16,00	100,0%

OT11PNTRTU-c		
	g	%
Penthamat hydroiodua	5,0	31,3
PEG12Oleate	0,048	0,30
Propyl paraben	0,003	0,02
Metyl paraben	0,013	0,08
Aerosil R972	0,160	1,00
Miglyol 812	10,78	67,35

Tổng	16,00	100,0%
-------------	--------------	---------------

OT11PNTRTU-d		
	g	%
Penthamat hydroiodua	5,0	33,3
PEG12Oleate	0,075	0,50
Propyl paraben	0,003	0,02
Metyl paraben	0,012	0,08
Etyl oleat	9,91	66,07
Tổng	15,00	100,0%

OTPNTRTU-e		
	g	%
Penethamat hydroiodua	5,0	35,0
Tween 80	0,022	0,15
Etyl oleat	9,28	64,89
Tổng	14,30	100,0%

OTPNTRTU-f		
	g	%
Penethamat hydroiodua	5,0	34,96
Span 80	0,022	0,15
Etyl oleat	9,28	64,89
Tổng	14,30	100,0%

OTPNTRTU-g		
	g	%
Penethamat hydroiodua	5,0	35,0
Tween 80	0,022	0,15
Span 80	0,022	0,15

Etyl oleat	9,26	64,74
Tổng	14,30	100,0%

OTPNTRTU-h		
	g	%
Penethamat hydroiodua	5,0	35,0
Span 80	1,430	10,00
Etyl oleat	7,87	55,03
Tổng	14,30	100,0%

OTPNTRTU-i		
	g	%
Penethamat hydroiodua	5,0	35,0
Tween 80	0,143	1,00
Etyl oleat	9,16	64,0
Tổng	14,30	100,0%

OTPNTRTU-j		
	g	%
Penethamat hydroiodua	5,0	35,0
Tween 80	1,430	10,0
Etyl oleat	7,87	55,0
Tổng	14,30	100,0%

OTPNTRTU-k		
	g	%
Penethamat hydroiodua	5,0	35,0
Etyl oleat	9,30	65,0
Tổng	14,30	100,0%

OT11PNTRTU-I		
	g	%
Penthenat hydroiodua	5,0	22,7
Tween 80	0,110	0,50
Propyl paraben	0,004	0,02
Metyl paraben	0,018	0,08
Propylen Glycol	16,87	76,67
Tổng	22,00	100,0%

OT11PNTRTU-m		
	g	%
Penthenat hydroiodua	5,0	31,3
Span 80	0,080	0,50
Propyl paraben	0,003	0,02
Mety paraben	0,013	0,08
Miglyol 840	10,90	68,15
Tổng	16,00	100,0%

OT11PNTRTU-n		
	g	%
Penthenat hydroiodua	5,0	22,7
Tween 80	0,077	0,35
Span 80	0,033	0,15
Propyl paraben	0,004	0,02
Mety paraben	0,018	0,08
Etyl oleat	16,87	76,67
Tổng	22,00	100,0%

OT12PNTRTU-q		
	g	%

Penthenat hydroiodua	5	20,5
Rượu benzylic	0,2443	1
Tween 80	1,222	5,00
Span 80	0,024	0,10
Triaxetin	17,94	73,43
Tổng	24,43	100%

OT12PNTRTU-r		
	g	%
Penthenat hydroiodua	5,0	23,9
Rượu benzylic	0,20	1,0
Tween 80	0,073	0,35
Span 80	0,031	0,15
Lipoid 90H	0,076	0,36
Miglyol 812	15,50	74,23
Tổng	20,88	100%

OT12PNTRTU-s		
	g	%
Penthenat hydroiodua	5,0	24,4
Rượu benzylic	0,2	1,0
Tween 80	0,072	0,35
Span 80	0,031	0,15
Etyl oleat	12,1	59,0
Triaxetin	3,1	15,1
Tổng	20,503	100,0%

OT12PNTRTU-t		
	g	%
Penthenat hydroiodua	3,4	34,00
Rượu benzylic	0,1	1,00

Polysobat 80	0,01	0,10
Chất tạo nhũ tương (phospholipon 90 H)	0,036	0,36
Triaxetin	6,454	64,54
Tổng	10,0	100,0%

Ví dụ 2: Ví dụ minh họa về thời gian ngưng thuốc ngắn

Bất ngờ khi thấy rằng, bằng việc kiểm soát độ nhớt của các chế phẩm OT11PNTRTU-a và -b, sự giải phóng thuốc khỏi chế phẩm tại vị trí tiêm đủ nhanh để đạt được WHP trong sữa bằng hoặc ít hơn 60 giờ, hoặc xem xét khoảng tin cậy theo yêu cầu của các nhà chức trách lên đến 72 giờ, như được thể hiện trên Fig.3.

Cả hai chế phẩm đều được sử dụng với liều lượng là 10g PNT. WHP (thời gian ngưng thuốc) được định nghĩa ở đây là khi đường cong nồng độ cắt đường thẳng MRL, sau đó là bội số tiếp theo của 12. Ví dụ như, theo tính toán, nếu WHP là 52 giờ thì có thể tính ra WHP là 60 giờ. Điều này cũng bao gồm việc một số nhà chức trách trên thế giới yêu cầu xem xét khoảng tin cậy để xác định WHP. Các kết quả này là đặc biệt bất ngờ nếu so sánh các kết quả thể hiện ở Fig.3 với các dữ liệu từ Edwards, S.J. (1964), The Veterinary Record, Tập 78, Số 17, 583-5, như thể hiện ở Fig.2 cho 5 MioIU (tương đương với 5g PNT) chế phẩm trên cơ sở dầu.

Dữ liệu từ Edwards đã gợi ý khoảng WHP lâu hơn nhiều so với 84 giờ với chỉ một nửa liều dùng (5g PNT). Chế phẩm chứa chất mang dạng dầu được dùng bởi Edwards tuy không được đề cập trong tài liệu đã công bố, tuy nhiên các kết quả của Edwards phù hợp với kiến thức phổ biến về chất mang dạng dầu, đó là tốc độ giải phóng hoạt chất được kỳ vọng là chậm hơn.

Tốc độ hấp thu PNT là yếu tố quan trọng trong điều trị viêm vú ở bò sữa. Đối với các chế phẩm trên cơ sở dầu được sử dụng làm chế phẩm tiêm thì thường được coi là các dạng chế phẩm có liều giải phóng chậm. Nhìn chung, tốc độ hấp thu các chế phẩm tiêm sẽ nhanh đối với các dung dịch nước chứa thuốc có đặc tính ưa nước và chậm đối với các dung dịch dầu chứa thuốc có đặc tính ưa béo. Dự đoán về tốc độ hấp thu thuốc từ huyền phù dạng dầu thường dựa trên các đặc tính của thuốc.

Chế phẩm OT11PNTRTU-c với độ nhớt cao hơn nhiều so với OT11PNTRTU-a và -b có WHP lâu hơn 96 giờ. Bảng 1 liệt kê độ nhớt của các chế phẩm được thử

nghiệm. Fig.4 cho thấy OT11PNTRTU-c được hấp thu vào máu chậm hơn nhiều sau khi tiêm liều 10g PNT so với tất cả các chế phẩm khác ở Fig.4 nhưng vẫn có nồng độ cao trong 36 giờ và trong 48 giờ BP trong huyết tương sau lần điều trị trước, dẫn đến giá trị WHP lâu hơn so với khi sử dụng các chế phẩm kia.

Bảng 1: Độ nhớt của các chế phẩm thử nghiệm –a, -b, -c, và Penethaject

Chế phẩm	Độ nhớt mPas tại 20°C, tốc độ tốc độ trượt 1/giây
Penethaject	280
OT11PNTRTU-a	380
OT11PNTRTU-b	770
OT11PNTRTU-c	3270

Điều được kỳ vọng là các chế phẩm PNT được bộc lộ trong US 4,446,144 trong các ví dụ 51 đến 53 cũng sẽ có tốc độ giải phóng chậm tương tự và thời gian ngưng thuốc dài tương tự, do lượng chất cô đặc đáng kể ở dạng hydroxystearin và nhôm monostearat.

Ngoài ra, đối với liều PNT 10g, đã thấy rằng, WHP trong sữa của chế phẩm trên cơ sở dầu OT11PNTRTU-d gần như giống với chế phẩm Mamyzin™ trên cơ sở nước (sau khi hoàn nguyên), như được thể hiện ở Fig.5. Điều này gây bất ngờ khi xem xét rằng các chế trên cơ sở dầu thường được coi là các chế phẩm giải phóng chậm, và cụ thể là liên quan đến tính chất ưa béo của PNT.

Cũng thấy rằng với việc nồng độ của chất hoạt động bề mặt ngày càng tăng, WHP có thể bị giảm. Như được thể hiện ở Fig.7, hình thể hiện sự so sánh giữa OT11PNTRTU-f chứa 0,15% Span 80, và OT11PNTRTU-h chứa 10% Span 80. Tương tự, Fig.8 so sánh OT11PNTRTU-i chứa 1,00% Tween 80 với OT11PNTRTU-j chứa 10% Tween 80. Rõ ràng là việc tăng lượng chất hoạt động bề mặt sẽ tương ứng với sự giảm về thời gian ngưng thuốc.

Fig.9 thể hiện nồng độ BP trong sữa đối với các chế phẩm theo sáng chế này qua sau khi tiêm 3 mũi (theo liều lượng đã đề xuất), trong đó có sự so sánh giữa OT11PNTRTU-e, OT11PNTRTU-k và Penethaject™. Có thể thấy rằng, WHP, được tính toán theo các nguyên tắc ACVM, của các chế phẩm thử nghiệm là tương tự (xấp xỉ 42-46

giờ) với Penethaject™ hiện có trên thị trường. Điều bất ngờ là thời gian ngưng thuốc ngắn này là có thể có đối với chế phẩm có thành phần nền là etyl oleat mà không cần bất kỳ chất hoạt động bề mặt nào (OT11PNTRTU-k).

Ngoài ra, điều bất ngờ là WHP được tính toán cho các liều dùng tương ứng là 10g sau đó là 5g PNT vào ngày tiếp theo, và 3x5g PNT dùng hàng ngày đều dưới 48 giờ và do đó, sẽ có WHP là 48 giờ theo các tính toán trong các nguyên tắc New Zealand ACVM, như được thể hiện ở Fig.10. Điều này mang lại ích lợi một cách bất ngờ đối với chế phẩm dạng huyền phù chứa nước Mamyzin™, với liều dùng 10g + 5g PNT có WHP là 60 giờ.

Ví dụ 3: Minh họa tính sinh khả dụng

Fig.3 thể hiện nồng độ BP trong sữa của các chế phẩm thử nghiệm khác nhau, Mamyzin™ và Penethaject™ với liều dùng là 10g PNT. Ngoài ra, có thể thấy rằng các chế phẩm OT11PNTRTU-a và -b gần như có các đặc tính tương tự với đặc tính giải phóng của Mamyzin™.

Sự tương đương sinh học được định nghĩa ở đây là khi hiệu số của diện tích bên dưới đường cong giữa các chế phẩm tham chiếu (chế phẩm PNT dạng nước) và sản phẩm thử nghiệm (chế phẩm PNT dạng dầu) đều được sử dụng với cùng một liều dùng (tính sinh khả dụng tương đối) không lớn hơn 20% (tương đương sinh học = 1, giới hạn từ 0,9 đến 1,1) (TIÊU CHUẨN VÀ NGUYÊN TẮC ĐĂNG KÝ ACVM ĐỐI VỚI TÍNH TƯƠNG ĐƯƠNG ĐIỀU TRỊ BỆNH CỦA CÁC SẢN PHẨM CÓ TÊN THƯƠNG MẠI).

Fig.4 thể hiện nồng độ BP trong huyết tương của chế phẩm OT11PNTRTU-a, -b và -c, so với Penethaject™ với liều dùng là 10g PNT. Một lần nữa, có thể thấy rằng, chế phẩm OT11PNTRTU-a và -b gần như có đặc tính tương tự với đặc tính giải phóng của Penethaject™.

Tính sinh khả dụng tương đối cho các kết quả huyết tương BP được thể hiện trong Bảng 2. Các chế phẩm OT11PNTRTU-a và b đáp ứng các yêu cầu về tương đương sinh học hoặc thậm chí là tính sinh khả dụng cao hơn như định nghĩa trên đây, trong khi chế phẩm có độ nhớt cao OT11PNTRTU-c không thể hiện được tính tương đương sinh học.

Bảng 2: Tính sinh khả dụng tương đối của các chế phẩm thử nghiệm -a, -b, và -c

Chế phẩm	Tính khả dụng tương đối AUC_{24 giờ, dầu}/AUC_{24 giờ, nước}
OT11PNTRTU-a	0,93
OT11PNTRTU-b	1,11
OT11PNTRTU-c	0,78

AUC_{24 giờ} của các chế phẩm PNT trên cơ sở dầu được nghiên cứu bởi Edwards thấp hơn đáng kể so với các chế phẩm PNT trên cơ sở nước ở các liều lượng tương đương, như được thể hiện trong Bảng 3. Chế phẩm có độ nhớt OT11PNTRTU-c có thể được so sánh với các kết quả về tính sinh khả dụng tương đối của 5 MioIU chế phẩm dạng dầu trong tài liệu của Edwards. Mặc dù dữ liệu của Edwards là trong sữa và Fig.4 thể hiện các dữ liệu trong huyết tương, vẫn thích hợp để so sánh tính sinh khả dụng tương đối do có tương quan trực tiếp giữa nồng độ BP trong huyết tương và trong sữa ở phần diện tích dưới đường cong, như được thể hiện ở Fig.1.

Bảng 3: Tính sinh khả dụng tương đối của các chế phẩm Edwards

Chế phẩm	Liều PNT Mio IU	AUC_{24 giờ} IU/mL*giờ	Tính sinh khả dụng tương đương AUC_{24 giờ, dầu}/AUC_{24 giờ, nước}
Trên cơ sở dầu	1	4,0	0,68
Trên cơ sở nước	1	5,9	
Trên cơ sở dầu	2	5,9	0,86
Trên cơ sở nước	2	6,9	
Trên cơ sở dầu	5	18,2	0,77
Trên cơ sở nước	5	23,7	

Ngoài ra, đã thấy rằng, các chất hoạt động bề mặt khác nhau có các giá trị HLB khác nhau (Span 80 và Tween 80) hoặc sự kết hợp giữa chúng dẫn đến các nồng độ BP tương tự trong sữa (Fig.6).

Điều bất ngờ là khi được sử dụng với liều dùng là ba liều 5g PNT hàng ngày, các chế phẩm trên cơ sở dầu OT11PNTRTU-e và -k có nồng độ BP trong sữa gần như giống như Penethaject™ trên cơ sở dung dịch nước (khi đã hoàn nguyên), như được thể hiện ở Fig.9.

Kết quả bất ngờ hơn nữa là nồng độ tối đa trung bình $c_{\max}$ của BP trong huyết tương sau lần điều trị với ba liều 5g PNT mỗi ngày với chế phẩm trên cơ sở dầu OT11PNTRTU-e và -k cao hơn so với Penethaject, như được thể hiện ở Fig.11. Ngoài ra, cũng thấy rằng tính sinh khả dụng tương đối của các chế phẩm trên cơ sở dầu OT11PNTRTU-e và -k lớn hơn 1,0, điều này có nghĩa là các chế phẩm trên cơ sở dầu này có tính sinh khả dụng cao hơn qua 24 giờ và toàn diện hơn Penethaject™, như được thể hiện ở Fig.12.

Tính sinh khả dụng tương đối trong huyết tương của các chế phẩm trên cơ sở dầu OT11PNTRTU-l, -d, -a, và -b với liều dùng 10g PNT được thể hiện ở Fig.13. Các kết quả này cho thấy các chế phẩm ít nhất là tương đương về mặt sinh học hoặc có hoặc có tính sinh khả dụng thậm chí cao hơn Penethaject™.

Rất bất ngờ khi phát hiện ra rằng tính sinh khả dụng của các chế phẩm dạng dầu là cao hơn, hoặc ít nhất là đáp ứng được giới hạn thấp hơn của tính sinh khả dụng để đạt được độ tương đương sinh học, so với chế phẩm PNT trên cơ sở nước. Do đó, điều này sẽ có tác động tích cực tới nồng độ BP trong sữa do mối tương quan trực tiếp giữa máu và sữa như được thể hiện ở Fig.1. Điều này có thể cho phép giảm liều PNT trong khi vẫn đạt được tính sinh khả dụng và hiệu quả tương đồng. Sự giảm liều PNT cũng có thể khiến cho thời gian ngưng thuốc ngắn hơn.

Ví dụ 4: Minh họa các đặc tính ổn định bảo quản

Đã thấy rằng, PNT không ổn định về mặt hóa học trong tất cả các chế phẩm không chứa nước dù đã được xác nhận trong tài liệu sáng chế US 4,446,144. Fig.14 cho thấy PNT trong propylen glycol (OT11PNTRTU-l) thoái biến khoảng 30% trọng lượng/trọng lượng sau khoảng 2 tháng, trong khi PNT ổn định về mặt hóa học trong các chế phẩm OT11PNTRTU- d và -m, trong khoảng 6 tháng ở nhiệt độ 40°C và với điều kiện độ ẩm không kiểm soát.

Cũng bất ngờ thấy rằng OT11PNTRTU-d và -n ổn định về mặt hóa học trong ít nhất ba tháng ở 40°C và 75 %rH mặc dù PNT có thể thủy phân trong điều kiện có mặt nước/độ ẩm. Sự phục hồi PNT sau hai tháng được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4: Độ ổn định của PNT trong các chế phẩm OT11PNTRTU-d và -n

Chế phẩm	Độ phục hồi PNT %
OT11PNTRTU-d	100,5
OT11PNTRTU-n	100,2

Các đồ đựng bằng thủy tinh thường giúp giữ độ ẩm tốt nhất. Trong khi bột PNT ổn định trong các lọ nhỏ PET, điều bất ngờ là các huyền phù PNT không phải là dạng nước cũng được ổn định do hệ số khuếch tán ở các chất lỏng cao hơn đáng kể so với bột.

Rõ ràng rằng sáng chế này thể hiện ổn định hóa học khi bảo quản rất tốt của PNT trong một khoảng thời gian kéo dài.

Ví dụ 5: Minh họa các huyền phù PNT không phải là dạng nước ổn định về mặt vật lý

Để điều trị chứng viêm vú ở bò, nồng độ PNT trong chế phẩm dùng để tiêm có thể là 20% trọng lượng/thể tích hoặc nhiều hơn. Trong khi các huyền phù PNT như thế và dầu không có thêm bất kỳ tá dược nào dường như có thể ổn định về mặt vật lý trong các điều kiện thí nghiệm có kiểm soát hoặc trong suốt quá trình bảo quản, trong điều kiện vận chuyển và xử lý thông thường, các huyền phù có thể cho đông bánh.

Thử nghiệm ban đầu về đặc tính lắng đọng và đông bánh được thực hiện bằng cách quan sát các mẫu tại các điều kiện vận chuyển thực tế. Thử nghiệm thuận tiện và có kiểm soát hơn được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị khuấy trộn được thiết kế cho mục đích nhất định. Các thí nghiệm trong phòng thí nghiệm có kiểm soát được thấy là đồng nhất với các kết quả thu được từ các điều kiện thực tế.

Đã thấy rằng đối với một số chế phẩm, các hạt PNT được tạo huyền phù lắng dưới đáy lọ hoặc đồ đựng khác, tạo thành kết tủa. Trong khi các huyền phù thường lắng và tạo ra kết tủa, điều này là hữu ích cho sản phẩm thực tế vì kết tủa đó có thể tạo huyền phù lại tương đối dễ dàng, và hiện tượng đông bánh cần phải tránh. Tài liệu kỹ thuật đã biết US 4,446,144 gợi ý rằng dầu thực vật mang lại mức độ ổn định cao nhất. Tuy nhiên, các huyền phù PNT trong chất mang dạng dầu, ví dụ như dầu vừng, ví dụ như

OT11PNTRTU-b, không thể tạo huyền phù lại được bằng cách lắc trong khoảng một khoảng thời gian thực tế.

Thời gian để tạo lại huyền phù cho các chế phẩm bị đóng bánh là hơn 30 phút trong một số trường hợp. Tốt hơn là, thời gian để tạo tại huyền phù cho các hạt kết tủa của chế phẩm tối đa là khoảng một vài phút. Tốt nhất là, nếu cần tạo huyền phù lại, nên mất ít hơn 1 phút.

Theo đó, điều mong muốn là bổ sung tác nhân chống đóng bánh vào chế phẩm theo sáng chế.

Để tránh thời gian ngưng thuốc lâu và tính sinh khả dụng kém, các chế phẩm theo sáng chế này sử dụng các tác nhân chống đóng bánh mà hầu như không làm tăng độ nhớt của chế phẩm. Các tác nhân chống đóng bánh không cô đặc bao gồm dung môi, chất hoạt động bề mặt và chất nhũ hóa, tuy nhiên không bị giới hạn bởi các chất trên. Các chất này có thể gây tác động nhỏ đến độ nhớt của chế phẩm, nhưng không đáng kể so với các tác nhân chống đóng bánh, như silic ôxit dạng keo và nhôm stearat mà đã được biết đến là các chất cô đặc.

Chất hoạt động bề mặt, ví dụ như Tween 80 (polysobat 80) và PEG12Oleat được thấy là mang lại huyền phù ổn định hơn, dễ phân tán lại hơn.

Điều bất ngờ là bằng việc sử dụng chất mang có độ hòa tan trong nước thấp, ví dụ như triaxetin, độ ổn định vật lý của huyền phù PNT được cải thiện mạnh trong suốt quá trình bảo quản và vận chuyển. Trong một thử nghiệm, chế phẩm 100mL huyền phù PNT OT12PNTRTU-q đã được đựng trong lọ nhỏ PET 100mL.

Ví dụ gây bất ngờ thứ hai được đưa ra liên quan đến OT12PNTRTU-r dựa trên chất mang triglyxerit dạng chuỗi trung bình. Việc thêm lexithin từ đậu nành hydro hóa vào huyền phù PNT làm cải thiện đáng kể độ ổn định vật lý.

Chế phẩm ưu tiên là OT12PNTRTU-s có chứa triaxetin là chất mang và tác nhân chống đóng bánh, và Tween 80 là tác nhân chống đóng bánh, cùng với rượu benzylic cũng đã được thấy là có lợi cho độ ổn định và tạo lại huyền phù.

Ví dụ 6:

Chế phẩm ưu tiên được đề cập dưới đây:

Thành phần	Lượng	Công dụng
------------	-------	-----------

	(g/L)	
Penethamat hydroiodua (được tán vụn)	333,3 g	Thành phần hoạt tính
Rượu benzylic	10,0 g	Chất bảo quản
Polysobat 80 (Tween 80)	1,0 g	Chất hoạt động bề mặt
Phospholipon H90 (lexithin)	3,6 g	Chất nhũ hóa/Chất phân tán
Triaxetin	Lượng đủ là 1L	Chất mang

Trong chế phẩm cuối cùng, lượng penethamat (33,33%) được chọn để thích ứng với nồng độ của penethamat trong sản phẩm trước đó trên cơ sở nước là Mamyzin™ (khi được hoàn nguyên). Nồng độ cao tương ứng với các chế phẩm tiêm khác, do penethamat cần một liều lượng khá cao, trong khi có mức tối thiểu thực tế đối với lượng chất lỏng có thể được tiêm vào động vật tại một vị trí. Tỷ lệ chất rắn dạng huyền phù cao làm cho vấn đề đóng bánh trở nên trầm trọng, do khối chất rắn lớn khiến cho việc tạo lại huyền phù khó khăn hơn so với khối nhỏ.

Lượng rượu benzylic là lượng tiêu chuẩn khi dùng làm chất bảo quản.

Lượng polysobat 80 và phospholipon H90 là lượng tiêu chuẩn, và có tác dụng hỗ trợ việc tạo lại huyền phù cho hoạt chất sau khi bảo quản. Riêng triaxetin khắc phục được nhiều vấn đề đóng bánh, nhưng sự phân tán và tạo lại huyền phù vẫn được cải thiện (nghĩa là, tạo lại huyền phù nhanh hơn) với việc thêm các chất này.

Chất hoạt động bề mặt (polysobat 80) cũng cải thiện quy trình bào chế, do chất hoạt động bề mặt này giúp chất mang triaxetin “làm ướt” hoạt chất nhanh hơn nhiều, theo đó cho phép phân tán nhanh hơn. Không cần chất hoạt động bề mặt, hoạt chất ban đầu có xu hướng nổi lên trên chất mang dạng lỏng và cần trộn nhiều để phân tán chất này thành huyền phù. Trong quy trình bào chế với số lượng lớn, điều này gây ra bất tiện đáng kể.

Dữ liệu bổ sung

Độ ổn định của chế phẩm cuối cùng vẫn chưa được hoàn thiện nhưng thời gian sử dụng ở nhiệt độ phòng ít nhất là 12 tháng.

Thử nghiệm độ ổn định:

Các thông số về độ ổn định.

Kiểm tra	Tiêu chuẩn chấp nhận
Mô tả	Huyền phù đồng nhất màu trắng nhạt. Có thể tách khi để yên. Tạo lại huyền phù khi lắc.
Tỷ trọng tương đối	1,000 – 1,500 g/mL ở nhiệt độ 20°C
Penethamat hydroiodua	29,99 – 36,66 % trọng lượng/thể tích
Độ vô trùng	Bằng phương pháp tiêm trực tiếp (BP) Không tăng trong môi trường thioglycolat lỏng sau 14 ngày (tối thiểu) ủ ở nhiệt độ 30 - 35°C Không tăng trong môi trường tiêu hóa casein đậu nành sau 14 ngày (tối thiểu) ủ ở nhiệt độ 20 - 25°C.

Dữ liệu về độ ổn định:

Mê số: T1958

Bao bì: lọ nhỏ PET trong suốt 100mL

Thử nghiệm	Điều kiện bảo quản	Tháng			
		0	1	3	6
Mô tả	25°C/ 60 % RH		-	Đáp ứng	Đáp ứng
Huyền phù đồng nhất màu trắng nhạt	30°C/ 65 % RH	Đáp ứng	-	Đáp ứng	Đáp ứng
	40°C/ 75 % RH	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng
Mật độ tương đối	25°C/ 60 % RH	1,224	-	1,223	1,224
1,000 - 1,500 g/mL @ 20°C	30°C/ 65 % RH	1,224	-	1,227	1,223
	40°C/ 75 % RH	1,224	1,224	1,224	1,221

Penethamat hydroiodua	25°C/ 60 % RH	33,44	-	33,6	33,8
29,99 – 36,66 % trọng lượng/thể tích	30°C/ 65 % RH	33,44	-	34,8	33,5
	40°C/ 75 % RH	33,44	33,57	34,0	32,4
Độ vô trùng	25°C/ 60 % RH	đạt	-	đạt	đạt
Phương pháp tiêm trực tiếp	30°C/ 65 % RH	đạt	-	đạt	đạt
	40°C/ 75 % RH	đạt	*	đạt	đạt

*không tiến hành thử nghiệm; - không cần thử nghiệm

Thời gian ngưng thuốc

Một nghiên cứu đã được thực hiện để xác định thời gian ngưng thuốc trong phương án ưu tiên, đó là Ví dụ 6. Nghiên cứu này sử dụng 22 con bò, trong đó 5g (15mL) penethamat được tiêm vào cơ trong ba ngày liên tiếp. Mẫu sữa được lấy từ tất cả các con bò mỗi ngày hai lần, sau đến 120 giờ sau lần tiêm cuối. Sữa được vắt ra tại các thời điểm 12, 36, 48, 60 và 72 giờ được phân tích dư lượng penixilin. Các kết quả được thể hiện ở Fig.16 cho thấy dư lượng benzylpenixilin trong sữa giảm xuống dưới MRL (giới hạn dư lượng tối đa) là 0,004 mg/kg trong khoảng 41 giờ sau lần tiêm cuối. Do vậy, thời gian ngưng thuốc sẽ là 48 giờ, dựa trên hai lần vắt sữa mỗi ngày.

Khoảng thời gian này tương đương với thời gian ngưng thuốc 48 giờ của sản phẩm Mamyzin™, là huyền phù được hoàn nguyên dạng nước.

Tính tương đương sinh học

Một nghiên cứu đã được thực hiện để xác định tính tương đương sinh học của Ví dụ 6 với Mamyzin™.

Một cuộc nghiên cứu giao chéo 2X2 sử dụng 20 con bê sữa đã được thực hiện. Tất cả các con bê sữa được tiêm một liều 15mg/kg penethamat hydroiodua vào trong cơ trong ngày 0 và ngày 14, là chế phẩm trong Ví dụ 6 hoặc 'Mamyzin'. Sau thời gian ngưng thuốc 14 ngày, việc điều trị đã được thay đổi hoàn toàn. Máu được thu thập trước khi điều trị, tiếp đó là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 24 và 36 giờ sau mỗi lần điều trị. Máu được lọc ly tâm máu và các mẫu huyết tương được kết đông, rồi được chuyển đến phòng thí nghiệm để phân tích benzylpenixilin (phân tích LC/MS/MS). Các kết quả thí nghiệm

được dùng để tính toán các thông số dược động học, để khảo sát tính tương đương sinh học. Theo “diện tích bên dưới đường cong” (AUC) của các nồng độ thuốc trong máu theo thời gian, việc điều trị ưu tiên tương đương sinh học với Mamyzin™.

Quy trình bào chế ưu tiên như sau:

Quy trình bào chế

- Thêm 56% triaxetin vào bình sản xuất có kích cỡ phù hợp
- Trộn thêm rượu benzylic và polysobat80
- Lọc hỗn hợp qua bộ lọc vô trùng 0,2µm vào trong bể khử trùng
- Đun nóng đến nhiệt độ xấp xỉ 55°C, kiểm tra nhiệt độ và duy trì nhiệt độ
- Thêm phosholipon H90, tạo huyền phù và làm cho đồng nhất. Kiểm tra tính đồng nhất
- Thêm penethamat hydroiodua (tán vụn, vô trùng), tạo huyền phù và làm cho đồng nhất. Kiểm tra tính đồng nhất
- Làm mát huyền phù xuống nhiệt độ 25°C. Kiểm tra nhiệt độ
- Tạo ra dung dịch có triaxetin.
- Làm cho đồng nhất thành huyền phù đồng nhất, kiểm tra tính đồng nhất

Quy trình bào chế chế phẩm này tạo ra sản phẩm dùng để tiêm không đóng bánh ổn định có tác dụng ít nhất là tốt như các sản phẩm điều trị PNT thông thường.

Sản phẩm này có độ nhớt là 77cps ở nhiệt độ 20°C đo bằng máy đo độ nhớt Brookfield có cần trục LV1 chạy với tốc độ 30 vòng/phút. Tỷ trọng là 1,224g/cm³.

Các khía cạnh theo sáng chế này đã được mô tả bằng ví dụ và nên được hiểu rằng các cải biến và bổ sung đều có thể được thực hiện mà không nằm ngoài phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm dùng cho thú y có thể tiêm được, không chứa nước, trên cơ sở dầu, sẵn sàng để sử dụng chứa penethamat (PNT) hydroiodua là kháng sinh duy nhất trong dược phẩm; và ít nhất một chất mang dạng dầu được chọn lọc từ một hoặc nhiều chất trong nhóm bao gồm etyl oleat, triglyxerit mạch trung bình và triaxetin;
trong đó tỷ lệ PNT hydroiodua so với ít nhất một chất mang dạng dầu là 1:1 đến 1:4 trọng lượng/thể tích, nồng độ của PNT hydroiodua là từ 15%-55% trọng lượng/thể tích, độ nhớt của chế phẩm nhỏ hơn 3000 mPas tại nhiệt độ 20°C và tốc độ trượt là 1/giây đo bằng phương pháp đo độ nhớt sử dụng cốc hình trụ, và penethamat hydroiodua cho thấy gần như không có sự thoái biến nào sau khi bảo quản dược phẩm hơn 180 ngày ở nhiệt độ 30°C.
2. Dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 1, trong đó nồng độ của penethamat (PNT) hydroiodua trong dược phẩm là từ 20-35% trọng lượng/thể tích.
3. Dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa ít nhất một chất mang dạng dầu là triaxetin.
4. Dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 1, trong đó dược phẩm ở dạng lỏng.
5. Dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 1, trong đó đường kính hạt d_{50} của penethamat (PNT) hydroiodua là từ 8 – 30 micromet.
6. Dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa chất hoạt động bề mặt.
7. Dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 6, trong đó chất hoạt động bề mặt là polysobat 80.
8. Dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 1, trong đó dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước này còn bao gồm chất bảo quản.
9. Dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 8, trong đó chất bảo quản là rượu benzylic.

10. Dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa chất nhũ hóa hoặc chất phân tán.
11. Dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 6, trong đó chất hoạt động bề mặt được chọn từ hợp chất có giá trị cân bằng kỵ nước-ưa béo là từ 7 đến 16.
12. Ống tiêm chứa dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 1.
13. Ống tiêm theo điểm 12, trong đó ống tiêm này chứa 5g penethamat hydroiodua.
14. Phương pháp bào chế dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 6 bao gồm các bước:
 - a) điều chế ít nhất một chất mang dạng dầu bằng cách (i) cung cấp ít nhất một chất mang dạng dầu, hoặc (ii) trộn ít nhất một chất mang và chất hoạt động bề mặt trong bình chứa để tạo ra hỗn hợp dầu đồng nhất; và
 - b) phân tán penethamat hydroiodua trong ít nhất một chất mang dạng dầu.
15. Phương pháp bào chế theo điểm 14, trong đó chất bảo quản được bổ sung vào ít nhất một chất mang dạng dầu ở bước a).
16. Phương pháp bào chế theo điểm 14, trong đó thiết bị phân tán có lực cắt lớn được sử dụng ở bước b).
17. Dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn bao gồm ít nhất một tác nhân chống đông bánh không cô đặc.
18. Dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 1, trong đó độ nhớt của ít nhất một chất mang dạng dầu là từ 2,0 đến 100,0 mPa ở 25°C.
19. Dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa ít nhất một chất mang dạng dầu là etyl oleat.
20. Dược phẩm dùng cho thú y không chứa nước theo điểm 19, trong đó dược phẩm này còn bao gồm ít nhất một tác nhân chống đông bánh không cô đặc.
21. Dược phẩm theo điểm 19, trong đó dược phẩm này còn bao gồm lexithin.
22. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn bao gồm lexithin.

FIG.1

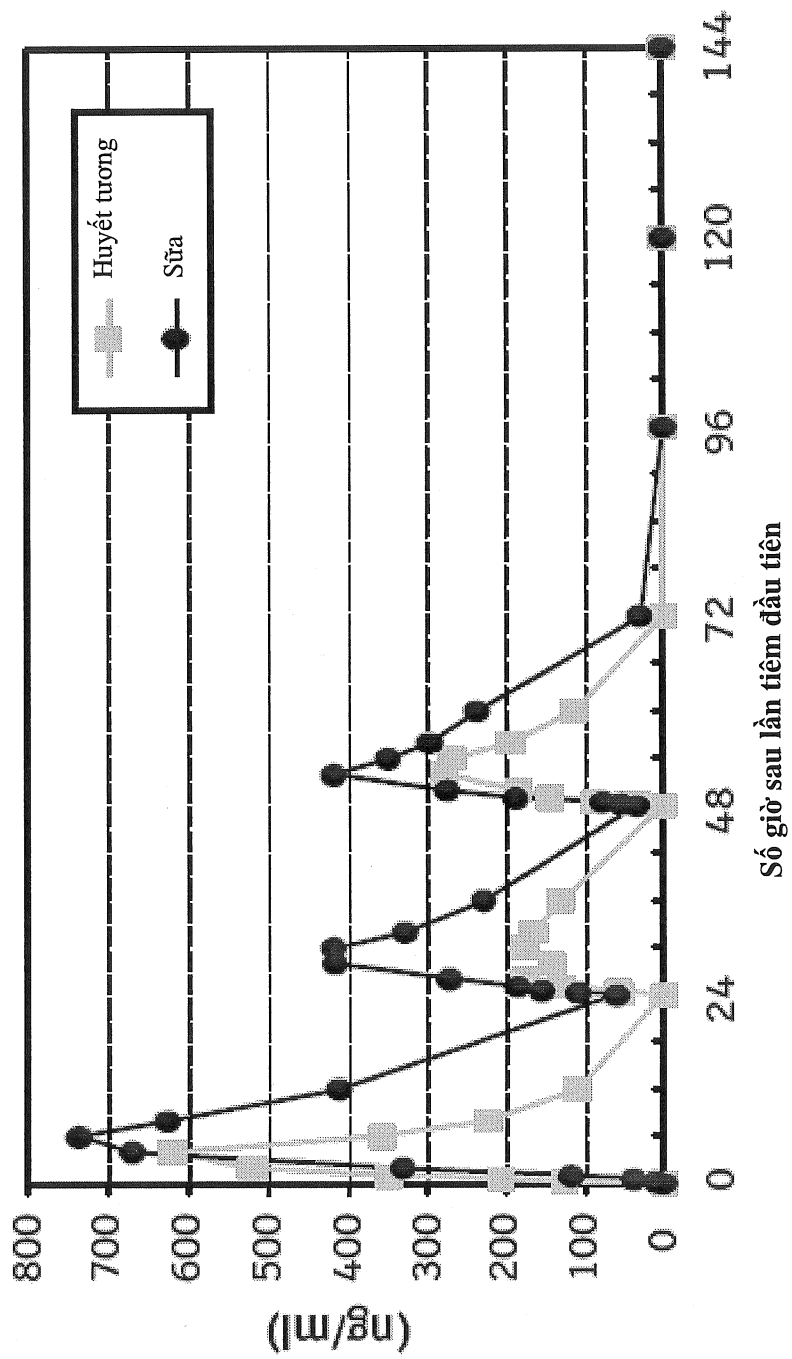


FIG.2

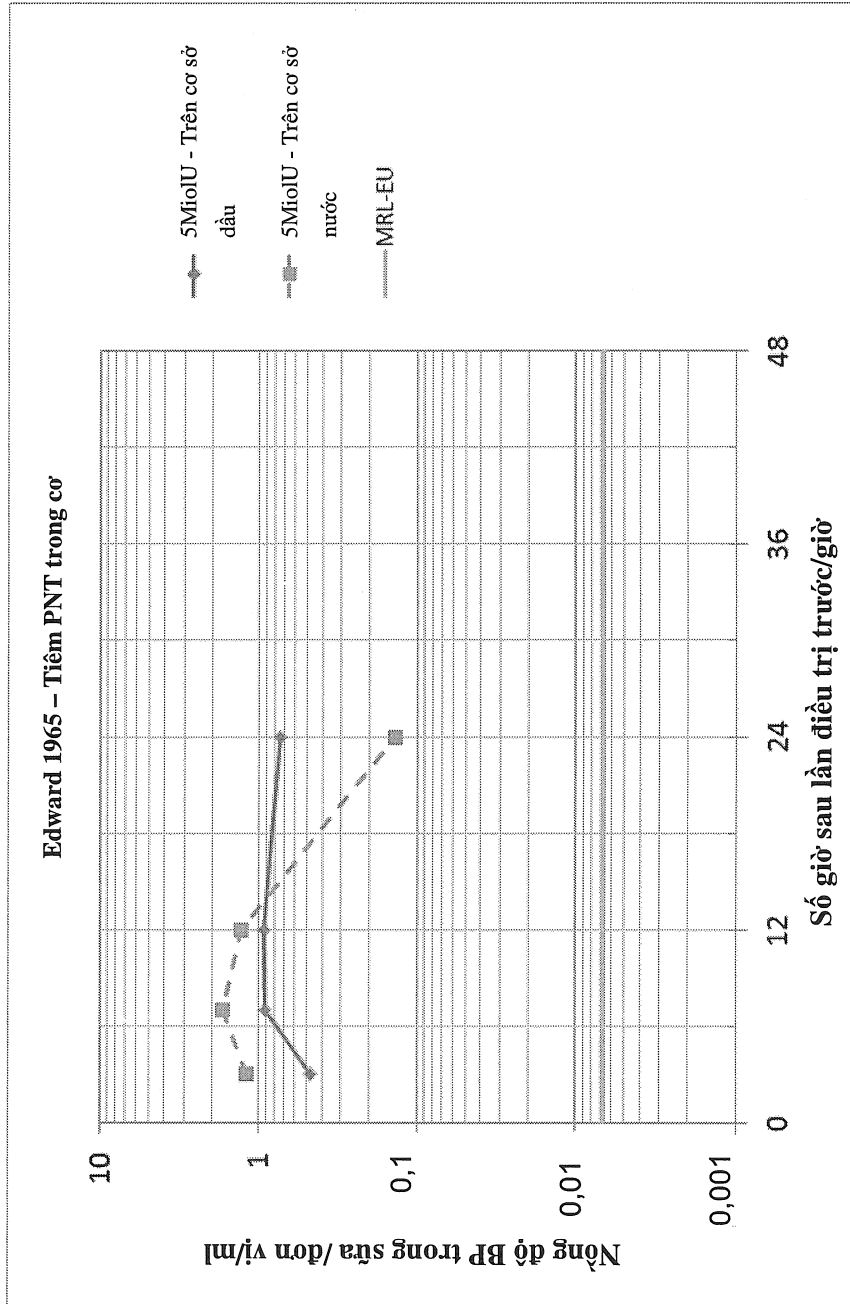


FIG.3

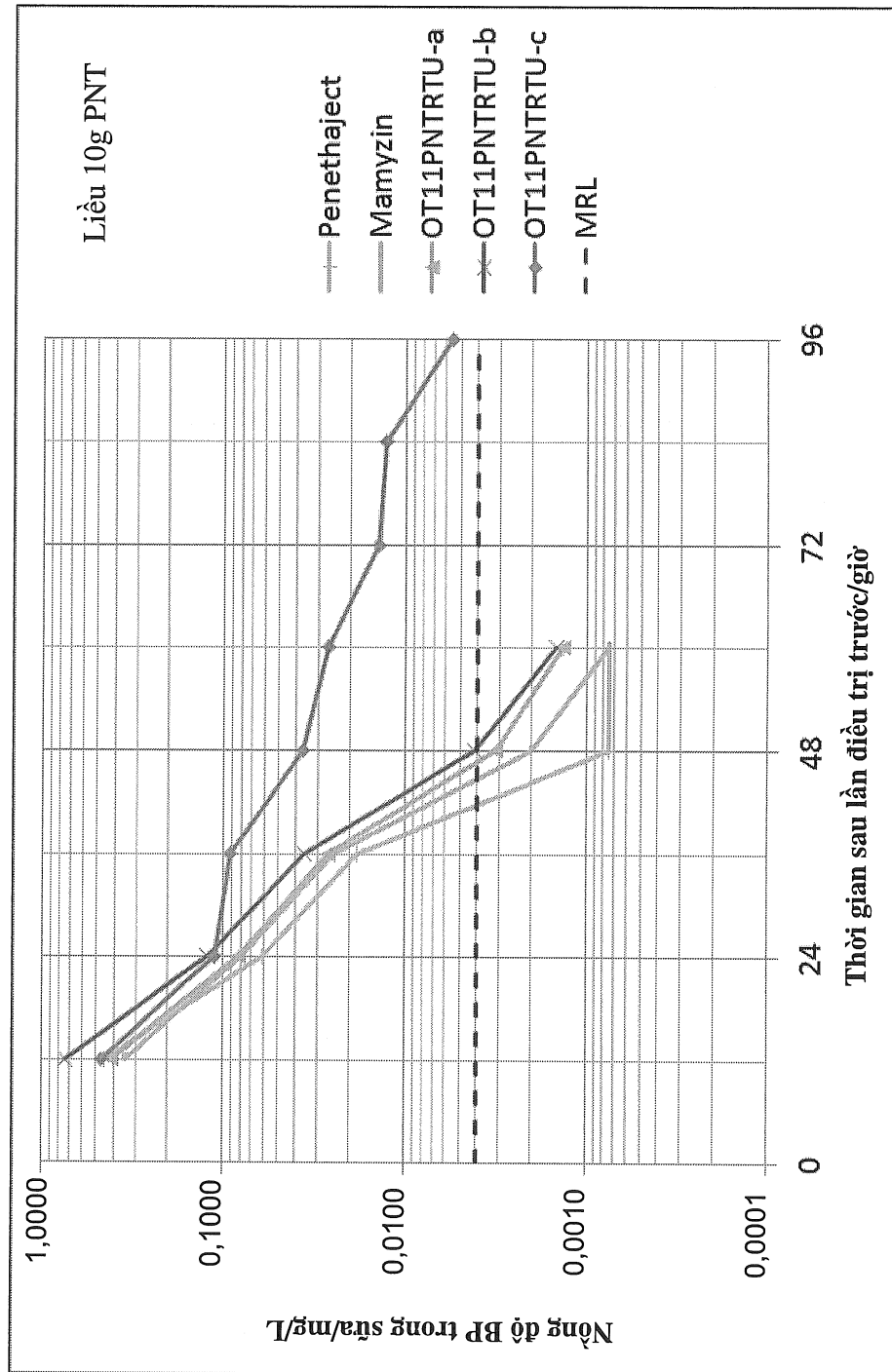


FIG.4

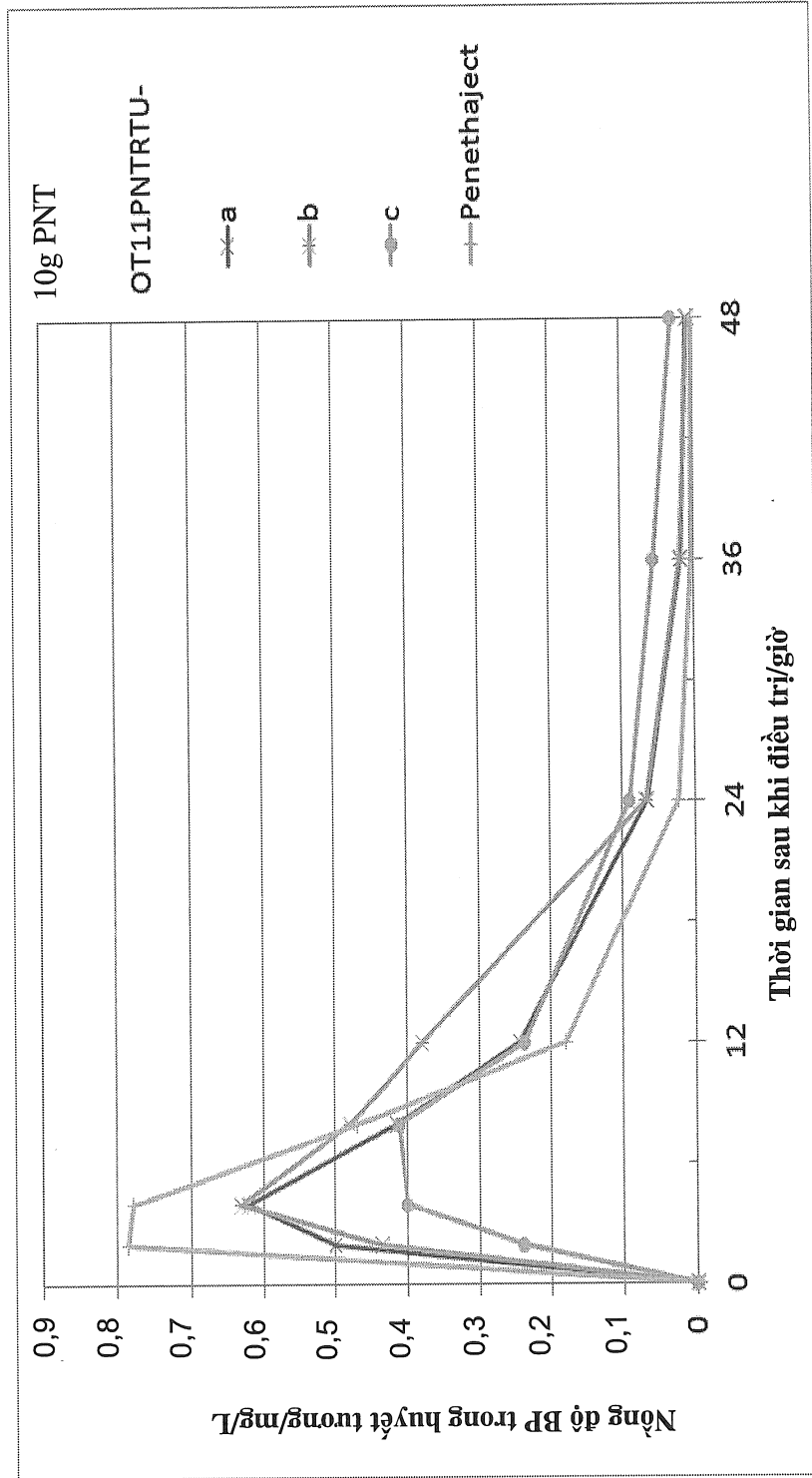


FIG.5

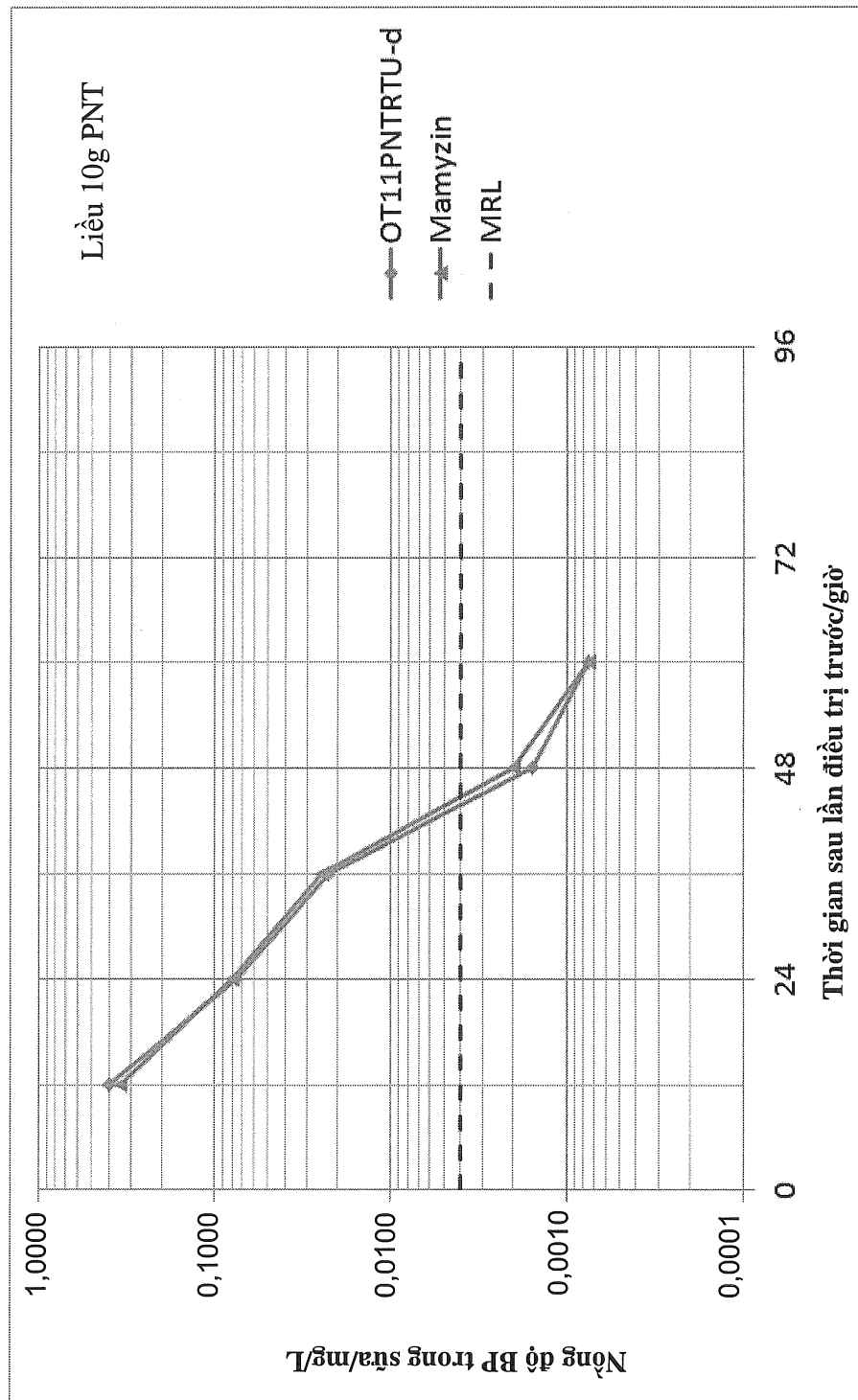


FIG.6

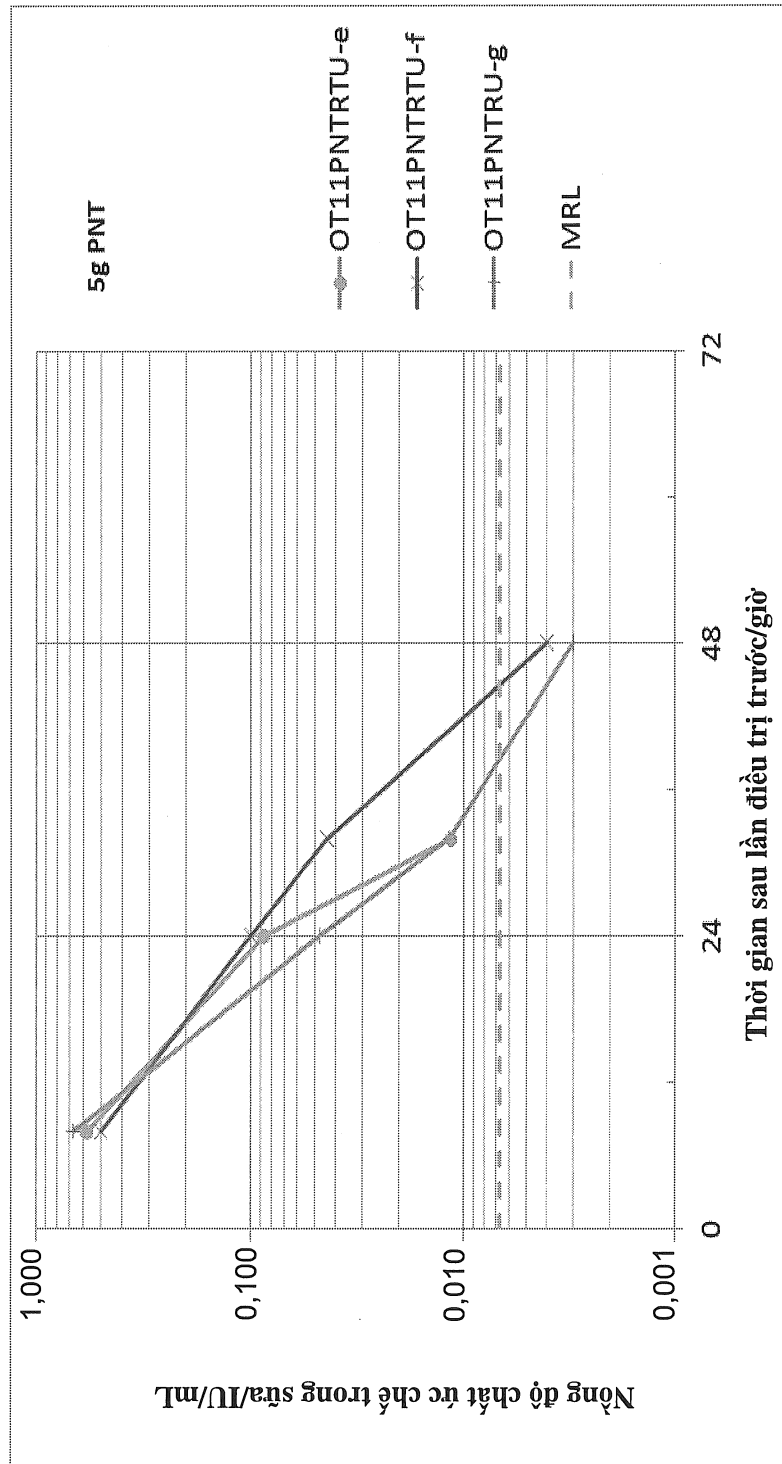


FIG.7

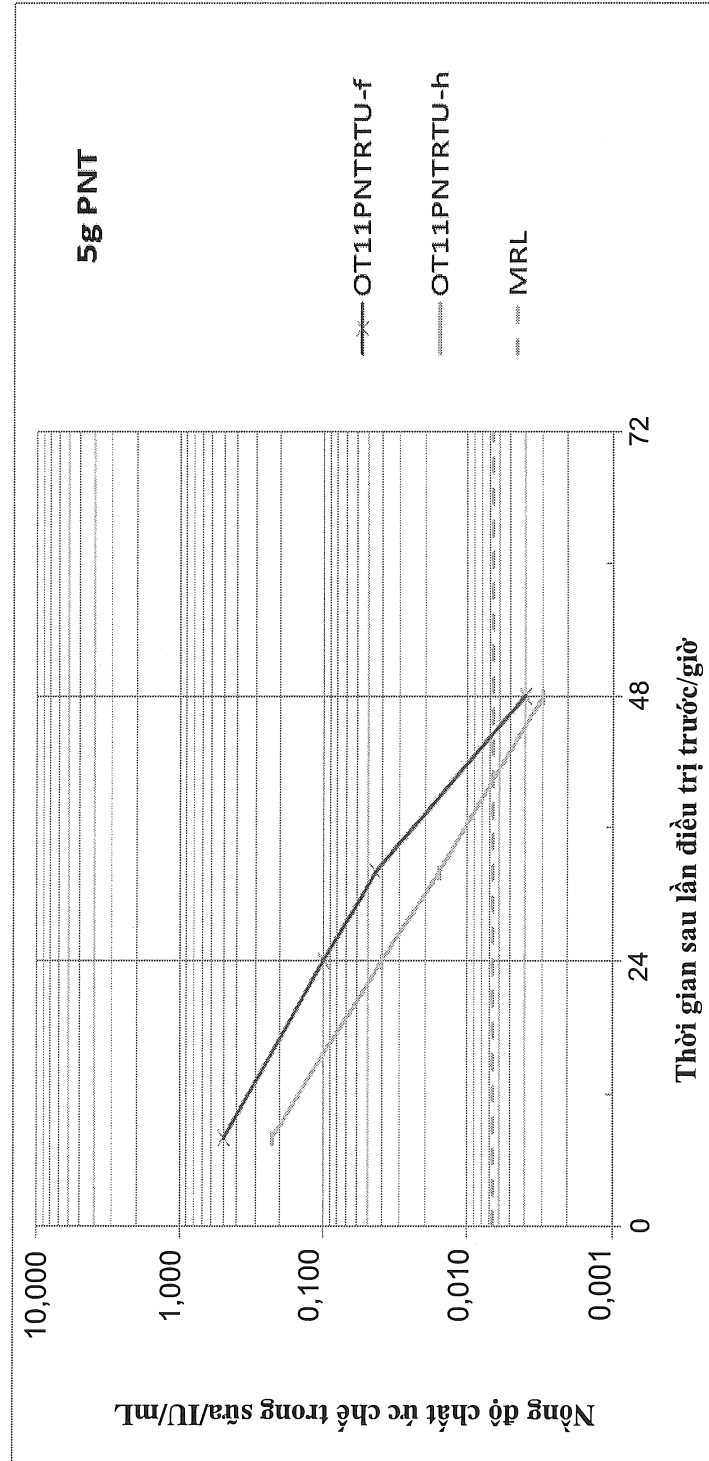


FIG.8

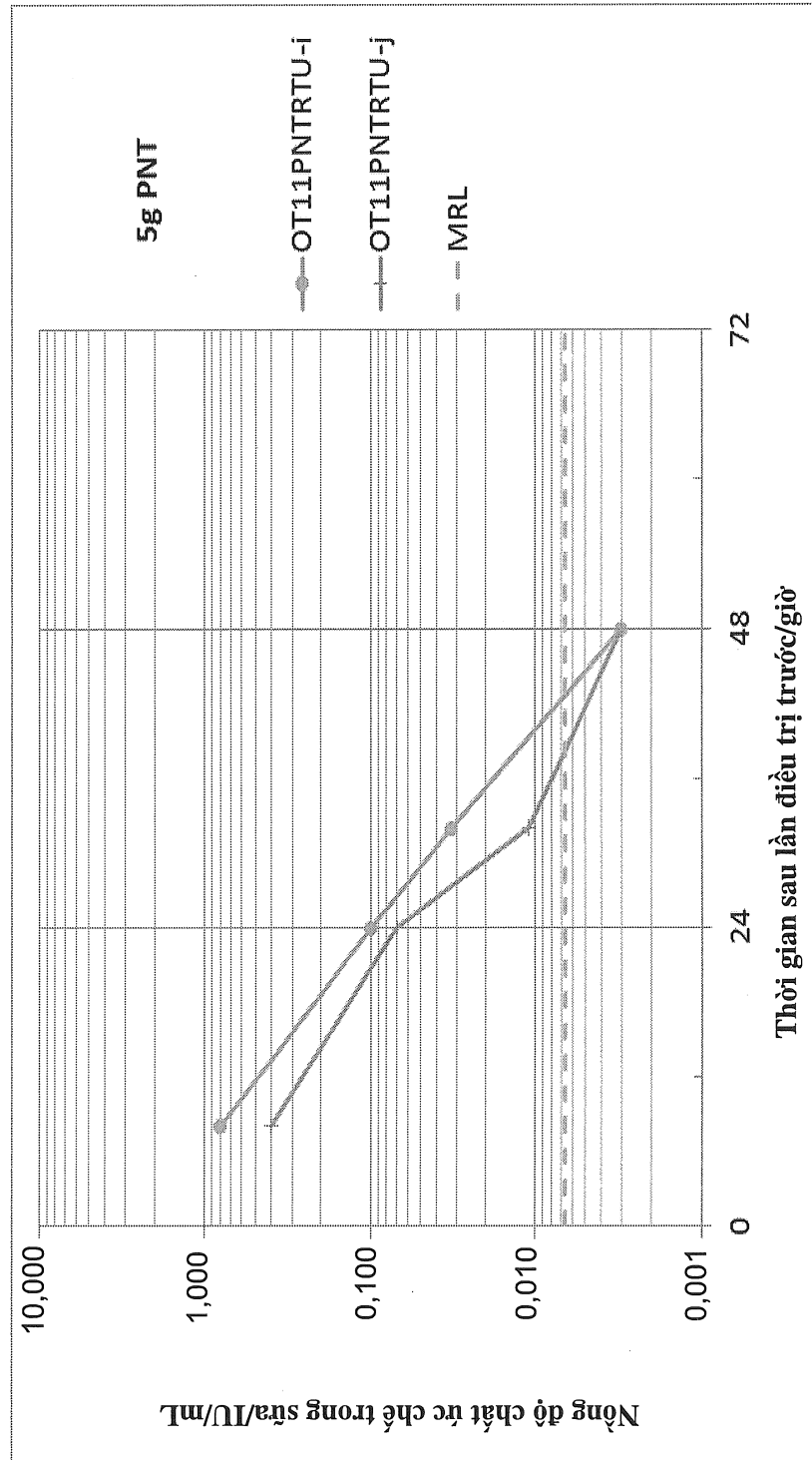


FIG.9

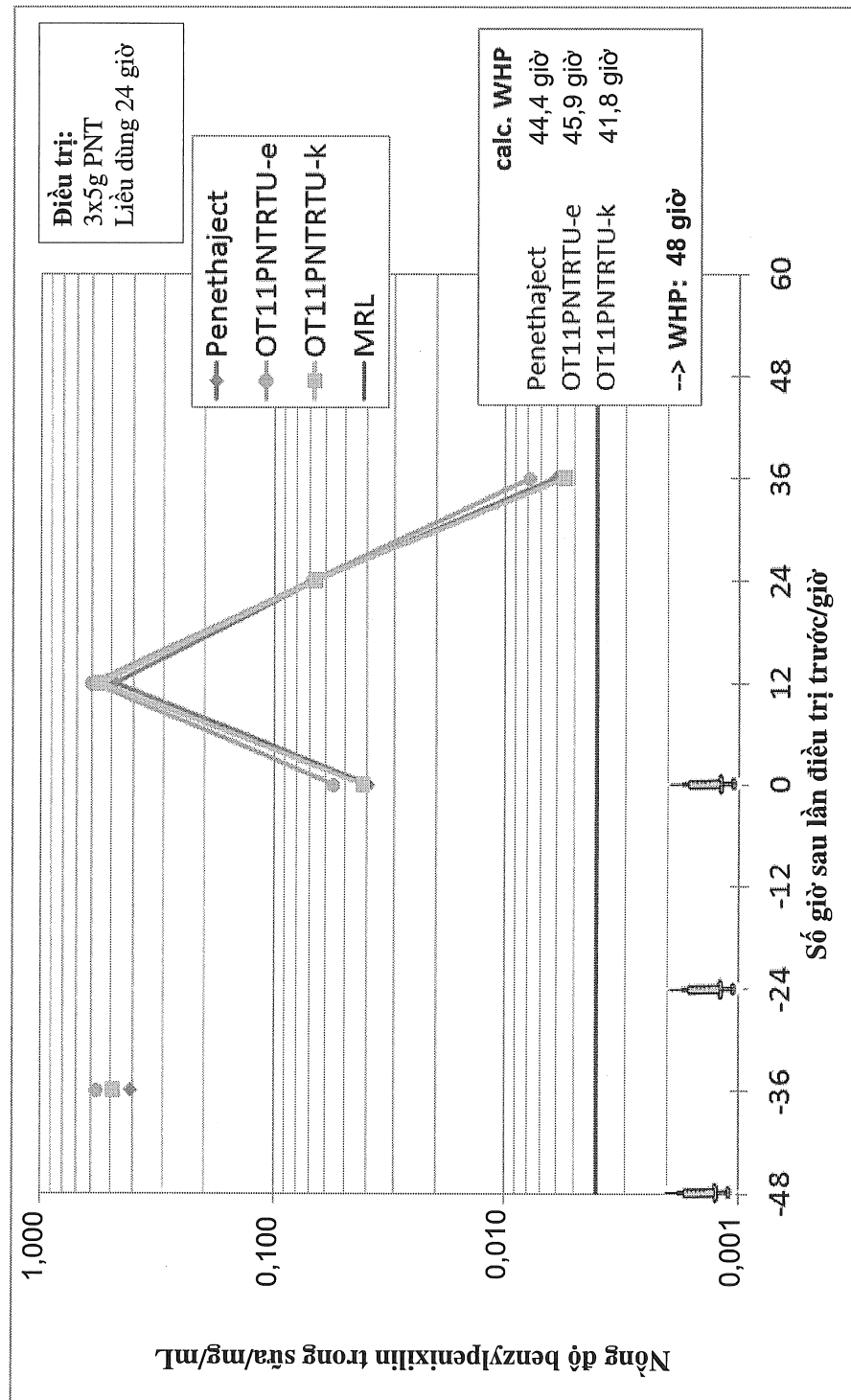


FIG.10

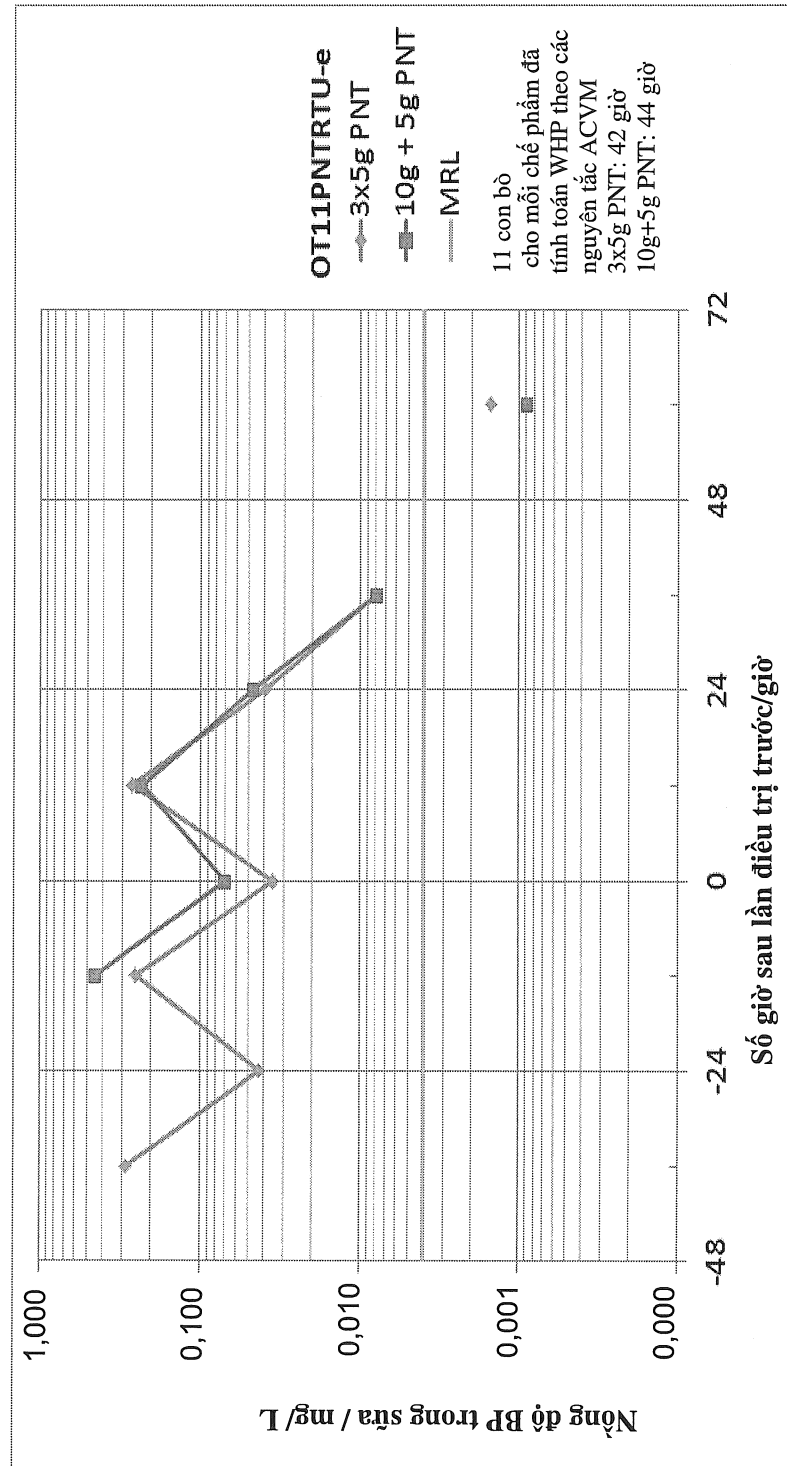


FIG.11

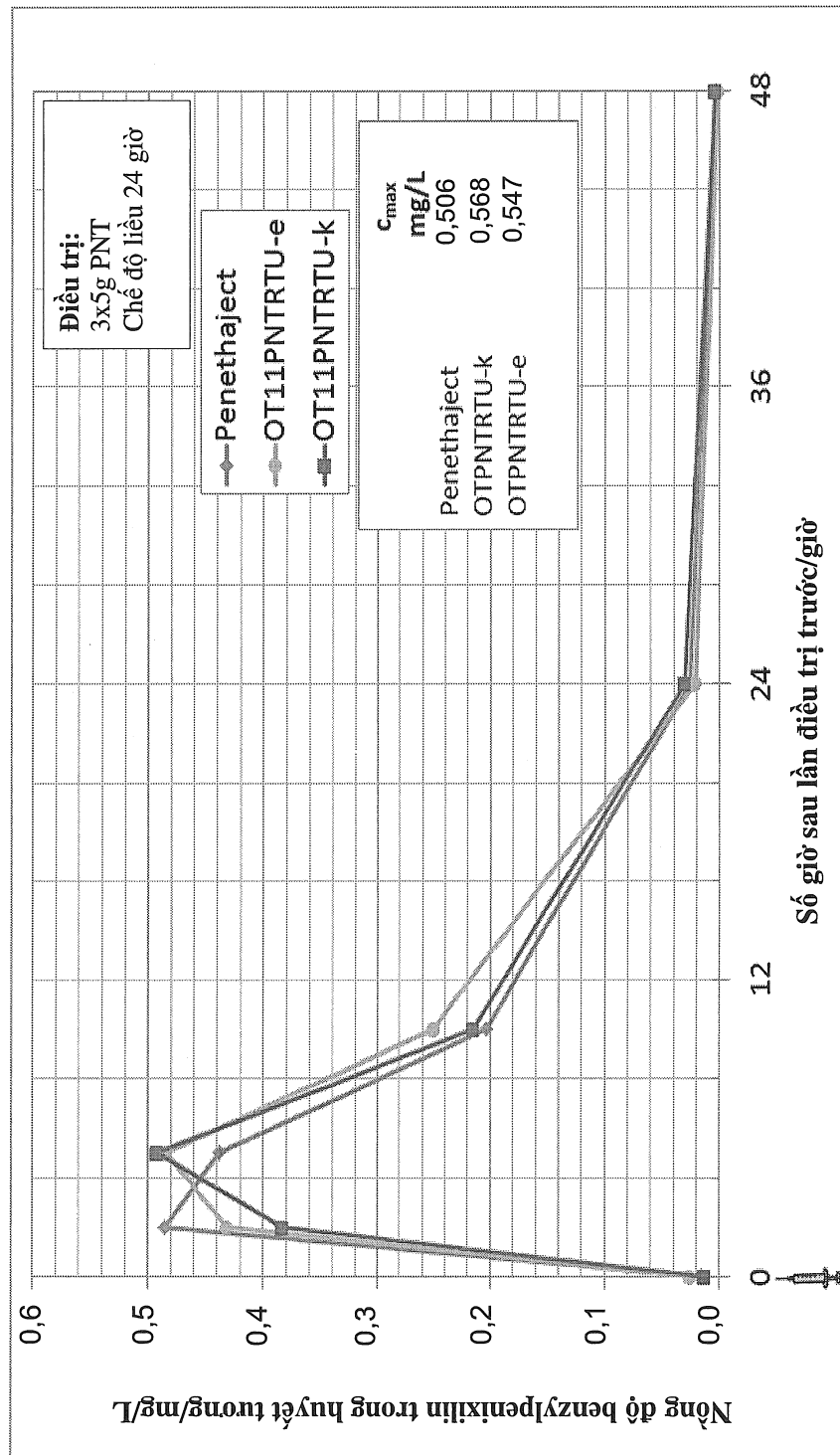


FIG.12

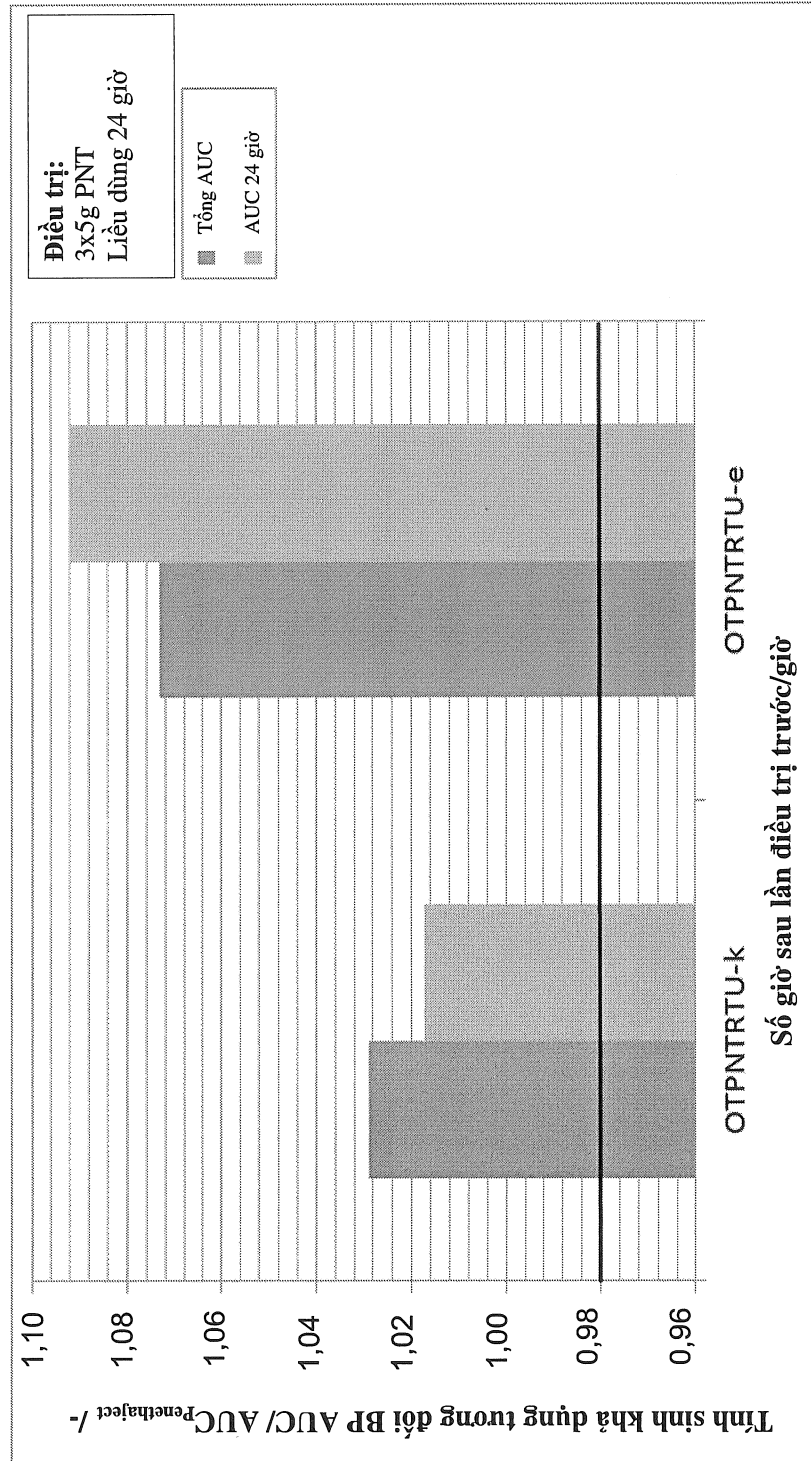


FIG.13

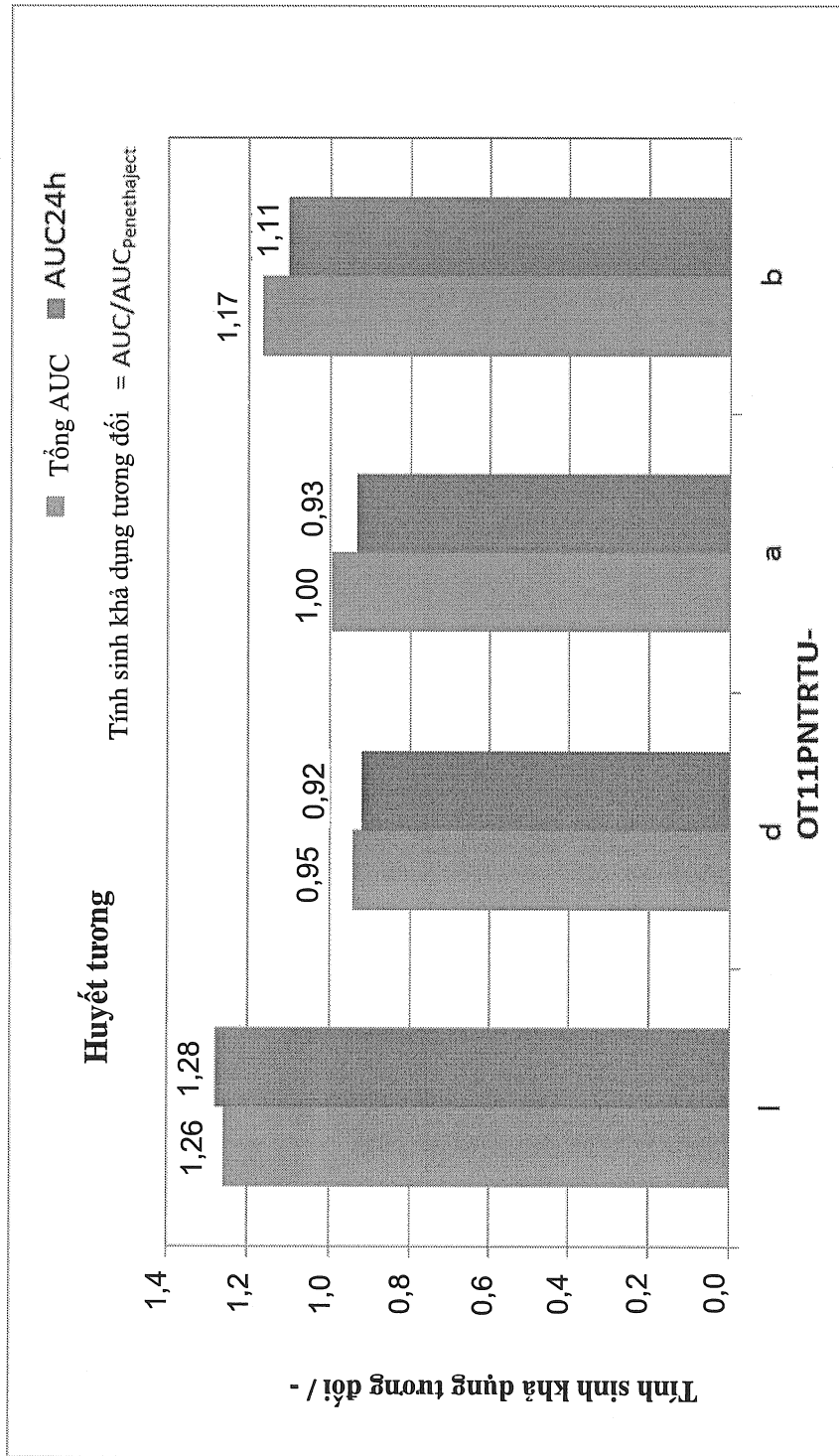


FIG.14

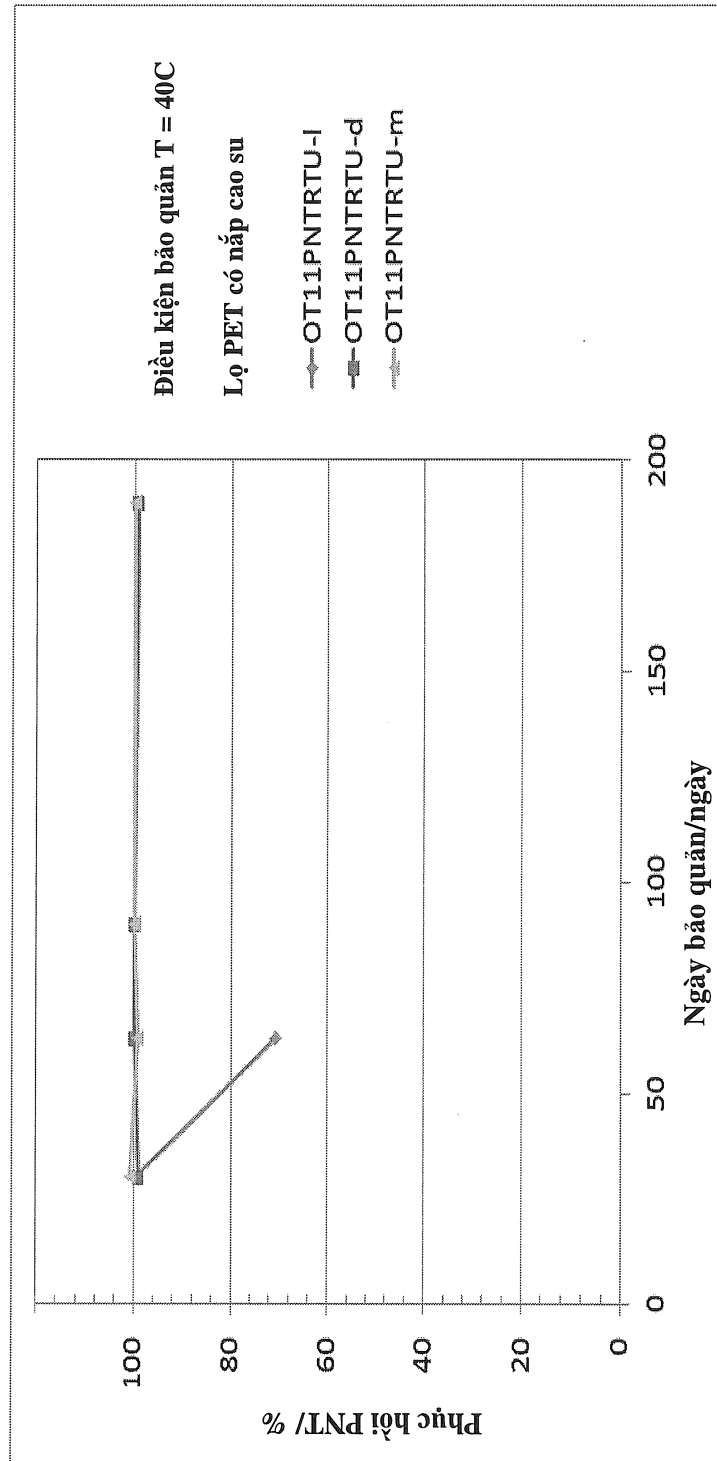


FIG.15

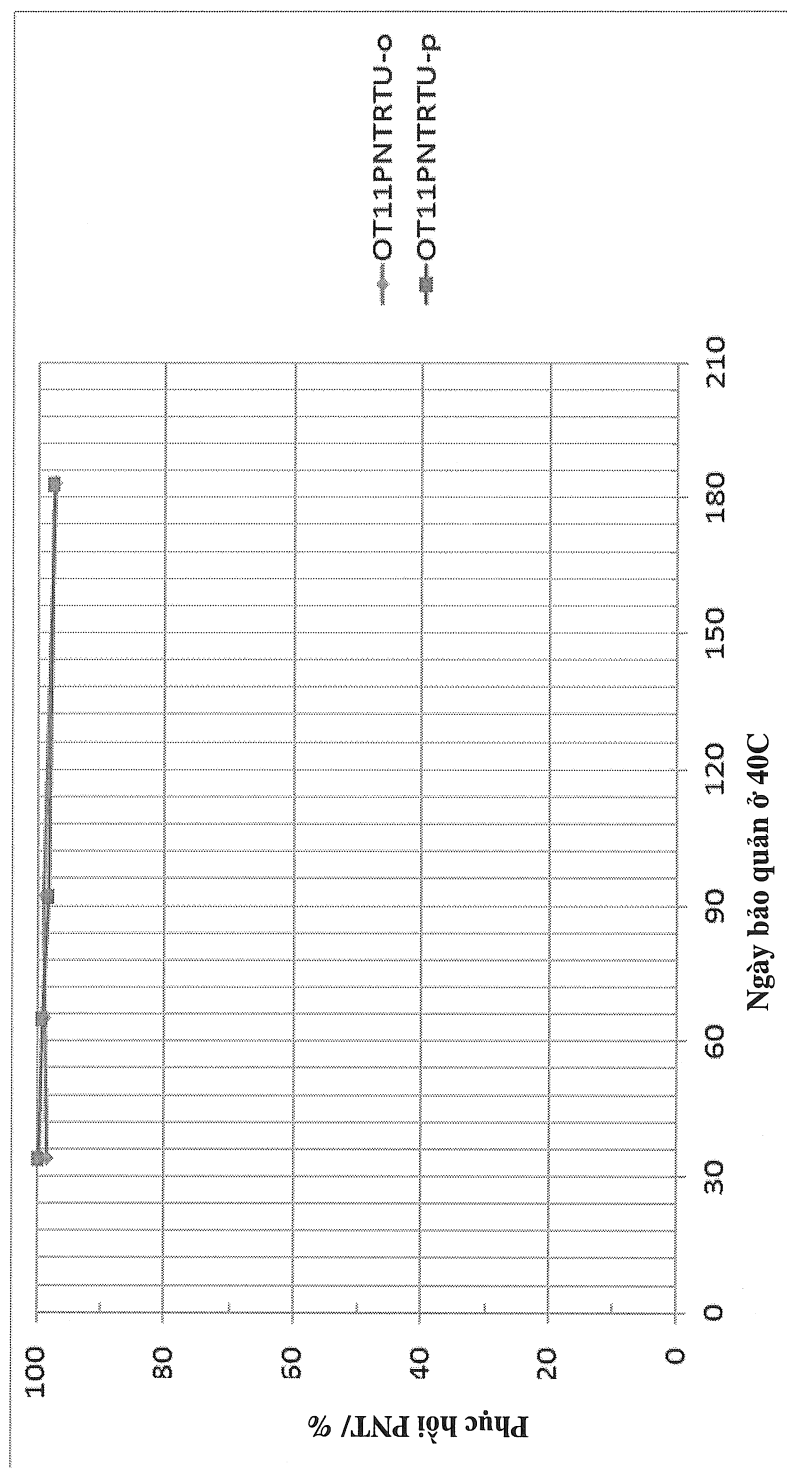


FIG.16

