



(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)



1-0030053

(51)⁷ A61K 45/06; A61K 47/14; A61K 47/24; (13) B
A61Q 17/00; A61K 8/04; A61K 8/49;
A61K 9/10; A61P 33/02; A61K 31/53;
A61K 47/34

(21) 1-2015-01953

(22) 06/12/2013

(86) PCT/EP2013/075760 06/12/2013

(87) WO 2014/086960 12/06/2014

(30) 12306548.4 07/12/2012 EP

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/01/2016 334A

(73) CEVA SANTE ANIMALE (FR)

10 avenue de la Ballastière, F-33500 Libourne, France

(72) LE MEUR, Anne Claire (FR); GUIMBERTEAU, Florence (FR).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM TIÊM CHỨA TOLTRAZURIL VÀ PHỨC CHẤT SẮT VÀ PHƯƠNG
PHÁP ĐIỀU CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa ít nhất một hoạt chất thuộc họ triazin kết hợp với một hoạt chất khác và các hợp chất đặc trưng cho phép làm giảm sự hình thành bọt. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm có dạng hỗn dịch nền nước chứa triazin, phức chất sắt, và một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt có mức cân bằng ưa nước-ưa béo (Hydrophilic-Lipophilic Balance - HLB) riêng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm triazin và ứng dụng của chế phẩm này. Sáng chế đề cập cụ thể hơn đến hỗn dịch nền nước chứa triazin bao gồm một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt có mức cân bằng ưa nước-ưa béo (Hydrophilic-Lipophilic Balance – HLB) riêng. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa ít nhất một triazin, tốt hơn là toltrazuril, và một hoạt chất khác (ví dụ, chất kháng sinh, chất chống viêm, thuốc diệt giun sán, endectoxit, khoáng chất hoặc vitamin). Chế phẩm này tốt hơn nếu chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt có mức HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) nằm trong khoảng từ 1 đến 8. Chế phẩm này được làm phù hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa và/hoặc qua đường miệng. Sáng chế cũng đề cập đến bộ kit, phương pháp điều chế chế phẩm này, cũng như chế phẩm này để sử dụng ở động vật có vú không phải người như lợn, cừu, bò, chó, mèo hoặc chim để bảo vệ chống lại bệnh lây nhiễm, như chứng rối loạn ở động vật nguyên sinh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Triazin thường được sử dụng trong ngành công nghiệp thú y để điều trị cho động vật không phải người chống lại nhiều loại bệnh. Triazin là các chất kháng khuẩn phổ rộng ức chế cả vi khuẩn gram dương và vi khuẩn gram âm, cũng như một số loài động vật nguyên sinh, như trùng cầu.

Triazin, như toltrazuril và ponazuril, là các chất được cấp phép để điều trị và kiểm soát bệnh trùng cầu là bệnh nhiễm ký sinh phổ biến do động vật nguyên sinh gây ra như ví dụ, *Eimeria* hoặc *Isospora*. Triazin cũng có hiệu quả chống lại động vật ký sinh trên động vật nguyên sinh khác, ví dụ, *toxoplasma*, *cryptosporidia*, hoặc *sarcocystis*. Chúng cơ bản được sử dụng cho động vật qua đường miệng. Về mặt này, EP116175 mô tả dung dịch có thể trộn lẫn với nước chứa triazin để sử dụng qua đường miệng. DE19603954 mô tả triazin dạng hạt để sử dụng qua đường miệng và DE19824483 mô tả chế phẩm bán rắn được sử dụng qua đường miệng. EP2164496 mô tả sản phẩm kết hợp triazin-sắt. Hợp chất triazin được sử dụng qua đường miệng, dưới dạng hỗn dịch.

WO01/26660 và US6,465,460 mô tả muối natri của hợp chất triazin và chế phẩm để sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Theo patent này, muối natri cho phép sử dụng hợp chất này với liều lượng thấp hơn. Mặc dù đề cập đến nhiều đường dùng khác nhau, nhưng tất cả các phần thử nghiệm đều được giới hạn ở việc dùng trong tĩnh mạch và qua đường miệng. Hơn nữa, patent này chỉ ra rằng cần phải sử dụng một vài lần và/hoặc cần phải có liều giải phóng kéo dài để duy trì mức máu thích hợp. Cụ thể, patent này đề xuất liều ban đầu và một số liều duy trì, cần được sử dụng trong một vài ngày.

Mặc dù đã có các nghiên cứu sơ bộ về các đường dùng khác nhau (ví dụ, qua da), nhưng việc dùng qua đường miệng hiện vẫn đang được ưu tiên hơn do nó được cho là đem lại profin được động học của thuốc thích hợp nhất, đặc biệt ở động vật còn nhỏ không phải người. Cụ thể, mặc dù chế phẩm dùng qua đường miệng cần thao tác độc lập và không thể có được sự kiểm soát liều lượng nghiêm ngặt, nhưng nó được cho là đảm bảo tính sinh khả dụng và hiệu quả điều trị bệnh thích hợp cho các hợp chất triazin.

Tuy nhiên, việc sử dụng qua đường miệng có thể có các nhược điểm. Thực vậy, việc sử dụng qua đường miệng không thể kết hợp thuận lợi được với các phương pháp điều trị khác áp dụng bằng cách tiêm (ví dụ, chất kháng sinh, chất chống viêm, thuốc diệt giun sán, endectoxit, khoáng chất hoặc vitamin) ở các giai đoạn phát triển sớm của động vật không phải người và do đó bao gồm các thao tác bổ sung ở động vật có vú không phải người. Việc sử dụng qua đường miệng cũng có thể ngăn chặn sự kiểm soát chặt chẽ liều lượng dùng cho từng động vật không phải người.

Lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế cũng đề xuất việc kết hợp triazin với sắt, để điều trị cả bệnh trùng cầu và bệnh thiếu máu ở lợn nái tơ. Tuy nhiên, sự kết hợp này làm phát sinh các vấn đề về phối trộn và việc sử dụng. Thực vậy, triazin thường được sử dụng qua đường miệng, trong khi hợp chất sắt lại thường được tiêm. EP2164196 mô tả chế phẩm dùng qua đường miệng chứa cả hai chất này, nhưng, đồng thời, nhận ra rằng các hợp chất sắt được sử dụng qua đường miệng có tính sinh khả dụng thấp và nên sử dụng trong thời gian từ 8 đến 10 giờ sau khi sinh, tạo ra chế độ sử dụng riêng rẽ cho cả hai hợp chất này. Hơn nữa, tài liệu này cũng bộc lộ rằng

tùy thuộc vào liều lượng hoặc cách phối trộn, hợp chất sắt được sử dụng bằng cách tiêm có thể gây ra các tác dụng phụ.

Do đó, trong lĩnh vực kỹ thuật này, cần có các chế phẩm/phương pháp sử dụng triazin tối ưu, đặc biệt là chế phẩm sắt/triazin tối ưu mà hữu hiệu và thuận tiện. Tốt hơn là chế phẩm tối ưu này nên chứa triazin (ví dụ, toltrazuril) và phức chất sắt trong cùng một chế phẩm, thích hợp để sử dụng kết hợp, với các liều lượng, số lượng và được động học được biến đổi thích hợp để đem lại tác dụng bảo vệ hiệu quả đối với động vật có vú không phải người, ngay cả ngay sau khi đẻ ra.

Sáng chế giải quyết các vấn đề kỹ thuật nêu trên bằng cách đề xuất chế phẩm triazin mới dưới dạng hỗn dịch nền nước ổn định có đặc tính chống tạo bọt, đáp ứng các điều kiện để sử dụng trong y học và được biến đổi thích hợp để sử dụng qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến chế phẩm có chứa hợp chất triazin, trong đó chế phẩm này là hỗn dịch nền nước và có chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt có mức HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) nằm trong khoảng từ 1 đến 8.

Một mục đích khác của sáng chế là đề cập đến chế phẩm có chứa ít nhất một hợp chất triazin và một hoạt chất khác (tốt hơn nếu được chọn từ nhóm bao gồm, ví dụ, chất kháng sinh, chất chống viêm, thuốc diệt giun sán, endectoxit, khoáng chất hoặc vitamin), trong đó chế phẩm này là hỗn dịch nền nước có chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt.

Một mục đích khác của sáng chế là đề cập đến chế phẩm có chứa ít nhất một hợp chất triazin và một hoạt chất khác (tốt hơn nếu được chọn từ nhóm bao gồm, ví dụ, chất kháng sinh, chất chống viêm, thuốc diệt giun sán, endectoxit, khoáng chất hoặc vitamin), trong đó chế phẩm này là hỗn dịch nền nước có chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt có mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8.

Chế phẩm theo sáng chế còn có thể tùy ý chứa thêm ít nhất một dung môi ưa nước và/hoặc một hoặc một số chất hoạt động bề mặt bổ sung, và/hoặc một hoặc một số tá dược hoặc chất mang chấp nhận được. Chế phẩm này tốt hơn nếu được

biến đổi thích hợp để sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, tốt hơn nếu để tiêm như tiêm dưới da, trong cơ, trong da hoặc trong tĩnh mạch.

Hợp chất triazin được ưu tiên là triazintrion và, tốt hơn nữa nếu là toltrazuril.

Hoạt chất khác này tốt hơn nếu có thể được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng sinh, thuốc diệt giun sán, endectoxit, chất chống viêm, vitamin và/hoặc khoáng chất. Tốt hơn nếu, hoạt chất khác này là phức chất sắt như, mà không giới hạn ở, các phức chất sắt dextran, sắt axit dextran glucoheptonic, sắt isomaltosit và sắt carboxymaltoza. Thậm chí tốt hơn nữa nếu, phức chất sắt bao gồm dung dịch keo nền nước chứa oxyhydroxit sắt beta và axit dextran glucoheptonic (Gleptoferron được bán trên thị trường dưới tên thương mại Gleptosil® hoặc Ursoferran®).

Một mục đích được ưu tiên của sáng chế là đề cập đến chế phẩm ở dạng hỗn dịch nền nước có chứa (i) hợp chất triazin, (ii) phức chất sắt, và (iii) một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt có mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8.

Các chất hoạt động bề mặt được ưu tiên có mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8 gồm, mà không giới hạn ở, lexithin đậu nành, este sorbitan, este của rượu polyhydric, nhũ tương silic, nhũ tương simethicon, propylen glycol monolaurat, propylen glycol monocaprylat, glyxeryl monooleat, phospholipit, lauroyl polyoxylglyxerit, linoleoyl polyoxylglyxerit, oleoyl polyoxylglyxerit, hoặc polyoxyetylen alkyl ete. Các chất hoạt động bề mặt được ưu tiên nhất là sorbitan monooleat, propylen glycol monolaurat và nhũ tương simethicon.

Các dung môi ưa nước được ưu tiên là các dung môi ưa nước bán cực đến phân cực như, mà không giới hạn ở, dietylen glycol monoetyl ete (= transcitol®), glyxerol, polyetilen glycol và propylen glycol.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế hoặc được bảo quản trong các vật chứa khác nhau, tốt hơn là chế phẩm này được bào chế ở dạng bảo quản được trong vật chứa bằng thủy tinh hoặc nhựa. Vật chứa bằng nhựa tốt hơn nếu được làm bằng, mà không giới hạn ở, polypropylen, polyetylen, polyetylen tỷ trọng cao (HDPE), polyetylen tereptalat, polyvinyl clorua, polyetylen-vinyl axetat, polyolefin, polyeste, polyamit, hoặc polyme. Thông thường, các chế phẩm theo sáng chế được bảo quản trong chai hoặc bình thót cổ. Theo một phương án cụ thể, chế phẩm theo

sáng chế được bảo quản trong vật chứa polyme bằng nhựa nhiều lớp chứa ít nhất một polyolefin.

Một mục đích khác của sáng chế là đề cập đến bộ kit bao gồm vật chứa, tốt hơn nếu là chai hoặc bình thót cổ, chứa chế phẩm như được định rõ ở trên, và một nhãn dán. Vật chứa này thường chứa tất cả các thành phần trong hỗn hợp. Theo một cách khác, theo một phương án cụ thể, vật chứa chứa hai (hoặc nhiều) ngăn riêng rẽ, mỗi ngăn bao gồm (các) thành phần riêng biệt chứa chế phẩm này, thường được trộn trước khi sử dụng.

Một mục đích khác của sáng chế là đề cập đến bộ kit bao gồm hai vật chứa, vật chứa thứ nhất chứa hợp chất triazin, ví dụ dưới dạng bột, và vật chứa thứ hai chứa thành phần còn lại trong hỗn dịch nền nước với một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt có mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8. Hàm lượng của hai vật chứa thường được trộn trước khi sử dụng.

Một mục đích khác của sáng chế là đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm như được định rõ ở trên, bao gồm bước cung cấp triazin, hoạt chất khác, và chất hoạt động bề mặt có mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8, và bước trộn các thành phần nêu trên, thường là trong chất dẫn thuốc hoặc chất mang thích hợp. Thông thường, phương pháp này bao gồm các bước (i) cung cấp hợp chất triazin, tốt hơn nếu dưới dạng bột, (ii) cung cấp hoạt chất khác trong hỗn dịch nền nước với một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt có mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8, và (iii) bước trộn các thành phần nêu trên trong vật chứa thích hợp. Các chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế từ trước và được bảo quản trong vật chứa thích hợp bất kỳ (bình thót cổ, chai, v.v.). Theo một cách khác, chế phẩm này có thể được điều chế ngay tức thì, ví dụ, bằng cách trộn các thành phần ngay trước khi sử dụng.

Một mục đích khác của sáng chế là đề cập đến chế phẩm hoặc bộ kit như được định rõ ở trên để sử dụng để điều trị (ví dụ, ngăn chặn, trì hoãn, bảo vệ chống lại, làm giảm hoặc chữa trị) bệnh lây nhiễm ở động vật không phải người, tốt hơn nếu là bệnh nhiễm ký sinh trùng do động vật nguyên sinh gây ra.

Một mục đích khác của sáng chế là đề cập đến phương pháp điều trị (ví dụ, ngăn chặn, trì hoãn, bảo vệ chống lại, làm giảm, hoặc chữa trị) bệnh lây nhiễm ở

động vật không phải người, tốt hơn nếu là bệnh nhiễm ký sinh trùng do động vật nguyên sinh gây ra bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu của chế phẩm như được định rõ ở trên cho động vật không phải người. Việc sử dụng có thể là sử dụng đơn lẻ. Theo một cách khác, việc sử dụng lặp lại có thể được thực hiện. Như được chỉ ra ở trên, chế phẩm này có thể được chứa trong vật chứa đơn lẻ, hoặc trong hai (hoặc nhiều hơn hai) vật chứa được trộn ngay tức thì, ví dụ ngay trước khi sử dụng.

Sáng chế đặc biệt thích hợp trong việc bảo vệ lợn, cừu, bò, chó, mèo, hoặc chim chống lại bệnh nhiễm ký sinh do động vật nguyên sinh gây ra. Đặc biệt là rất phù hợp để điều trị cho động vật có vú nhỏ không phải người như bò hoặc lợn hoặc tốt hơn nữa nếu là lợn nái tơ từ khi mới sinh đến 10 ngày tuổi, tốt hơn nếu là từ khi mới sinh đến 3 ngày tuổi, tốt hơn nữa nếu là từ khi mới sinh đến 48 giờ.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 mô tả công thức cấu tạo của hợp chất triazin được ưu tiên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm mới chứa ít nhất một phân tử thuộc họ triazin và, tốt hơn nữa, một hoạt chất khác có dạng hỗn dịch nền nước, không phải là bột và thích hợp để điều trị bệnh nhiễm ký sinh do động vật nguyên sinh gây ra. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa (các) triazin và một hoạt chất khác như phức chất sắt và chất hoạt động bề mặt được mô tả bởi mức HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) nằm trong khoảng từ 1 đến 8.

Thực vậy, sáng chế đề cập đến việc bào chế triazin và một hoạt chất khác (ví dụ, chất kháng sinh, chất chống viêm, thuốc diệt giun sán, endectoxit, khoáng chất hoặc vitamin) có dạng hỗn dịch nền nước, tạo ra đặc tính dược lực học hiệu quả. Hỗn dịch là dạng phân tán của (các) thành phần cơ bản có tính hoạt hóa, các hạt rắn (không hòa tan hoặc không hòa tan trong thực tế) trong môi trường lỏng. Thông thường, cỡ của các hạt rắn thay đổi từ một đến một vài nanomet đến 50 micromet. Do đó hỗn hợp không đồng nhất được tạo thành từ pha lỏng liên tục bên ngoài và pha rắn bên trong. Việc sử dụng chế phẩm trong y học hoặc thú y dưới dạng hỗn dịch nền nước có nhiều ưu điểm, ví dụ: tốc độ hấp thụ các hoạt chất có trong dạng hỗn dịch thường nhanh hơn so với dạng rắn (ví dụ như viên nén) và độ ổn định hóa

học của một số hoạt chất nhất định được cải thiện bằng hỗn dịch (so với dung dịch). Tuy nhiên, rất khó để điều chế hỗn dịch do nhiều yếu tố kiểm soát độ ổn định vật lý của hỗn dịch. Nói chung, các tinh thể của hoạt chất không có tỷ trọng tương tự với pha liên tục của hỗn dịch từ đó quan sát sự tạo kem hoặc sự đóng cặn khi hỗn dịch được giữ lắng. Thực vậy, các hạt hoạt hóa kết tủa ở điểm cuối một thời điểm nhất định. Do đó, trước khi sử dụng thì cần phải khuấy hỗn dịch để phân tán các hạt hoạt chất trong suốt pha lỏng và từ đó thu được mẫu đồng nhất. Một trong số các vấn đề chính của hỗn dịch nền nước là sự hình thành bọt khi hoàn nguyên dạng liều lượng lỏng sau khi khuấy, hoặc trong các quy trình sản xuất. Sự hình thành bọt này (bọt khí được phân tán trong chất lỏng) là rất không mong muốn. Về mặt này, hỗn dịch nền nước chứa triazin có xu hướng tạo ra nhiều bọt, ngoài các vấn đề đang nói đến, còn không cho phép bảo đảm liều lượng chính xác và có thể có khả năng xuất hiện nguy cơ tắc khí nếu bóng khí được phun vào.

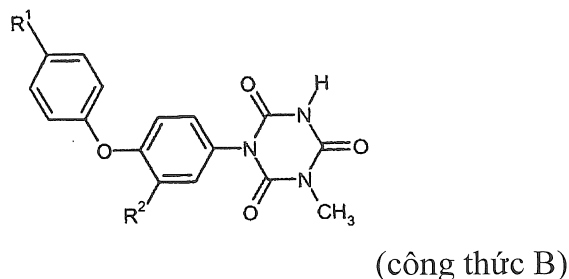
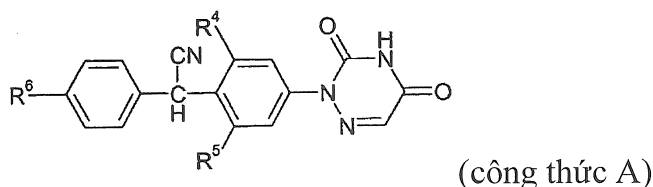
Sáng chế cho thấy rằng hỗn dịch hiệu quả chứa triazin và một hoạt chất khác có thể được điều chế bằng cách bổ sung vào chế phẩm này các chất hoạt động bề mặt cụ thể, tốt hơn nếu các chất hoạt động bề mặt có mức HLB thấp (tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 8). Bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt thích hợp theo sáng chế, có thể điều chế ra hỗn dịch nền nước chứa triazin, trong đó bọt (nếu được tạo ra) biến mất rất nhanh.

Các tác giả sáng chế ngạc nhiên phát hiện ra rằng việc bổ sung chất hoạt động bề mặt có mức HLB thấp vào hỗn dịch nền nước chứa triazin với một hoạt chất khác như phức chất sắt khiến làm giảm đáng kể sự tạo bọt hoặc ngăn chặn toàn bộ sự tạo bọt.

Do đó, sáng chế đề cập đến hỗn dịch nền nước chứa một hoặc một số hợp chất triazin và một hoặc một số hoạt chất khác trong môi trường lỏng có chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt có mức HLB thấp. Ngoài ra chế phẩm này có thể còn chứa một hoặc nhiều dung môi ưa nước và/hoặc một hoặc một số chất hoạt động bề mặt bổ sung, và/hoặc một hoặc một số tá dược hoặc chất mang khác.

Hợp chất triazin

Thuật ngữ “triazin” dùng để chỉ nhóm các hoạt chất đã biết rõ, đặc biệt là chống lại các bệnh nhiễm trùng bởi trùng cầu. Triazin thông thường để sử dụng trong phương pháp hoặc chế phẩm theo sáng chế là các hợp chất có công thức A hoặc B dưới đây, có độ tinh khiết bất kỳ, tốt hơn nếu có độ tinh khiết ít nhất là 90%, cũng như muối, este, raxemat, chất đồng phân, hoặc tiền dược chất, bất kỳ của chúng:



trong đó

R^1 là R^3 -SO₂- hoặc -S-,

R^2 là alkyl, alkoxy, halogen hoặc SO₂N(CH₃)₂,

R^3 là haloalkyl

R^4 và R^5 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc Cl; và

R^6 là flo hoặc clo,

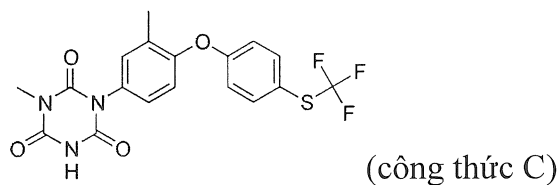
Hợp chất triazin tốt hơn nữa nếu bao gồm triazindion (công thức A) và triazintrion (công thức B). Các ví dụ về triazindion gồm, mà không giới hạn ở, clazuril (R^4 là Cl, R^5 là H, R^6 là Cl trong công thức A), diclazuril (R^4 là Cl, R^5 là Cl, R^6 là Cl trong công thức A) hoặc letrazuril (R^4 là Cl, R^5 là Cl, R^6 là F trong công thức A). 1,2,4-triazindion được ưu tiên là diclazuril và sulazuril.

Triazin để sử dụng theo sáng chế, tốt hơn nữa nếu, là triazintrion có công thức B, thậm chí tốt hơn nữa nếu trong đó R^2 là nhóm alkyl từ C1 đến C4 hoặc nhóm

alkoxy (ví dụ, metyl, etyl, hoặc n-propyl), và/hoặc R^3 là nhóm perfluoroalkyl từ C1 đến C3 (ví dụ, triflometyl).

Triazin được ưu tiên nhất và đặc biệt theo sáng chế là toltrazuril ($R^1 = R^3$ -S-, $R^2 = CH_3$, $R^3 = CF_3$ trong công thức B) và ponazuril ($R^1 = R^3$ -SO₂-, $R^2 = CH_3$, $R^3 = CF_3$ trong công thức B).

Toltrazuril (1-metyl-3-[3-metyl-4-[4-(triflometyl)thio]phenoxy]phenyl]-1,3,5-triazin(1H,3H,5H)-2,4,6-trion) được sử dụng rộng rãi cho lợn, cừu, bò và chim để ngăn chặn và điều trị bệnh trùng cầu, bằng cách sử dụng qua đường miệng. Hợp chất này hiện có sẵn trên thị trường dưới tên Cevazuril^R hoặc Baycox^R. Phương pháp điều chế toltrazuril được bộc lộ trong các patent khác nhau như US 4219552, US 5219853, EP 0 201 030 và EP 0 879 057. Công thức cấu tạo hóa học của toltrazuril được thể hiện trong công thức (C) dưới đây:



Công thức cấu tạo hóa học của các ví dụ khác về hợp chất triazin để sử dụng theo sáng chế được mô tả trên Fig.1.

Tốt hơn là, (các) triazin có mặt trong chế phẩm theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm. Ưu tiên là, các chế phẩm này chứa một hoặc nhiều hợp chất triazin với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 6%, và thậm chí ưu tiên hơn nữa là chứa một hoặc nhiều hợp chất triazin với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 5%. Tốt hơn nếu chế phẩm này chỉ chứa một triazin. Hợp chất triazin được ưu tiên nhất theo sáng chế là toltrazuril, tỷ lệ phần trăm của hợp chất này trong chế phẩm theo sáng chế được bao gồm từ 1% đến 6% khối lượng, và thậm chí tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 2 đến 5%.

(Các) triazin như được định rõ theo sáng chế bao gồm các muối của chúng, như muối natri.

(Các) hoạt chất khác

Như được chỉ ra ở trên, các chế phẩm theo sáng chế tốt hơn nếu kết hợp triazin và một hoạt chất khác, mà tốt hơn nếu có thể được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng sinh, chất chống viêm, thuốc diệt giun sán, endectoxit, khoáng chất hoặc vitamin.

Chất kháng sinh kháng khuẩn thường được phân loại trên cơ sở cơ chế tác dụng, công thức cấu tạo hóa học, hoặc phổ hoạt tính của chúng. Chức năng vi khuẩn đích nhiều nhất hoặc quy trình phát triển. Các chức năng về thành tế bào vi khuẩn đích (penicilin và cephalosporin) hoặc màng tế bào (polymixin), hoặc cản trở các enzym vi khuẩn cơ bản (rifamycin, lipiarmycin, quinolon và sulfonamid) có hoạt tính diệt vi khuẩn. Các chức năng về sự tổng hợp protein đích (aminoglycosit, macrolit và tetracyclin) thường là chức năng kìm hãm vi khuẩn. Phương pháp phân loại khác dựa trên cơ sở tính đặc hiệu đích của chúng. Chất kháng sinh kháng khuẩn "phổ hẹp" hướng đích các loại vi khuẩn đặc trưng, như vi khuẩn Gram âm hoặc vi khuẩn Gram dương, trong khi chất kháng sinh phổ rộng có ảnh hưởng đến nhiều loại vi khuẩn. Sau 40 năm gián đoạn nghiên cứu về các nhóm hợp chất kháng khuẩn mới, bốn nhóm chất kháng sinh kháng khuẩn mới đã được đưa vào sử dụng lâm sàng: lipopeptit vòng (như daptomycin), glyoxylcyclin (như tigecyclin), oxazolidinon (như linezolid) và lipiarmycin (như fidaxomicin). Các chất kháng sinh được ưu tiên là aminoglycosit, như neomycin, chất kháng sinh beta-lactam như ampicillin và amoxicillin, macrolit như spiramycin và tylosin, polymixin, như colistin và họ của chloramphenicol, như chloramphenicol, thiamphenicol và flofenicol.

Chất chống viêm dùng để chỉ đặc tính của một chất hoặc việc điều trị để làm giảm chứng viêm và ví dụ, nhưng không giới hạn ở steroid (ví dụ glucocorticoid, corticosteroid), thuốc chống viêm không steroid (NSAID) hoặc dẫn xuất chống viêm chọn lọc miễn dịch (ImSAID).

Thuốc diệt giun sán là thuốc được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm giun ký sinh. Các loại giun này bao gồm cả sán, ví dụ, sán gan và sán dây và giun đũa, tức là, giun tròn. Chúng được tách thành các lớp trên cơ sở công thức cấu tạo hóa học và chế độ tác động tương tự như, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, piperazin, flubendazol, benzimidazol, oxybendazol, chất chủ vận thụ thể nicotinic (levamisol, pyrantel và morantel), oxindol alkaloid (paraherquamid A và marcfortin A), lacton vòng lớn và

milbemyxin, phân tử xyclodepsipeptit (emodepsit) và chất ức chế pyruvat feredoxin oxidoreductaza (nitazoxanit).

Endectoxit được sử dụng trong điều trị và kiểm soát động vật ký sinh bên trong (endo-) và bên ngoài (ecto-) ở một số loài động vật đã biết. Endectoxit bao gồm hai nhóm hợp chất có liên quan mật thiết, avermectin như nhưng không giới hạn ở doramectin, eprinomectin, và ivermectin và milbemyxin như nhưng không giới hạn ở moxidectin.

Vitamin là các hợp chất hữu cơ cần thiết cho động vật dưới dạng chất dinh dưỡng thiết yếu với lượng giới hạn như nhưng không giới hạn ở vitamin A, vitamin B1 đến B12, vitamin C, v.v..

Khoáng chất là nguyên tố vi lượng, vi chất hoặc ion như nhưng không giới hạn ở canxi, đồng, magie, selen hoặc sắt. Khoáng chất nói chung là các nguyên tố đã biết bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực thú y theo nhu cầu của mỗi động vật không phải người được điều trị. Khoáng chất được ưu tiên sử dụng theo sáng chế là phức chất sắt.

Phức chất sắt

Do muối sắt có thể có độc tính ở nồng độ cao, nên tốt hơn là sắt được tạo phức thành phân tử lớn, như hydrat cacbon hoặc polyme. Ví dụ, các tác giả sáng chế có thể đề cập đến các hợp chất sắt dextran, axit glucoheptonic của sắt dextran, sắt isomaltosit, sắt carboxymaltoza, sắt-sucroza, sắt-oligosacarit và sắt-gluconat. Các ví dụ về các phức chất sắt được ưu tiên khác gồm, mà không giới hạn ở, dung dịch keo nền nước chứa oxyhydroxit sắt beta (hoặc hydroxit sắt) và axit dextran glucoheptonic (Gleptoferron được bán trên thị trường dưới tên thương mại Gleptosil® hoặc Ursoferran®) hoặc hydroxit sắt với dextran có phân tử khối nhỏ (được bán trên thị trường dưới tên thương mại Uniferon® hoặc Dexafer®) hoặc hydroxit sắt với dextran phân tử lớn (được bán trên thị trường dưới tên thương mại Ferroforte®) hoặc hợp chất sắt loại I.

Sắt (dưới dạng phức chất) tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 10% đến 25% khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm. Ưu tiên là, các chế phẩm theo sáng chế chứa sắt (dưới dạng phức chất) với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20%, và

thậm chí ưu tiên hơn nữa là chứa sắt (dưới dạng phức chất) với lượng nằm trong khoảng từ 12% đến 20%. Phức chất sắt được ưu tiên nhất để sử dụng theo sáng chế là dung dịch keo chứa oxyhydroxit sắt beta (hoặc hydroxit sắt) và dextran của axit glucoheptonic (Gleptoferron), tỷ lệ phần trăm của sắt (dưới dạng phức chất) trong chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm nằm trong khoảng từ 12% đến 20% khối lượng. Thuận lợi là, phức chất sắt được sử dụng có thể chứa một lượng hữu hiệu của chất thúc đẩy sự hấp thụ sắt không hem, như nhưng không giới hạn ở vitamin C (axit ascorbic), dẫn xuất của axit ascorbic, như ascorbyl palmitat, hợp chất tổng hợp este của axit palmitic với axit ascorbic L (vitamin C palmitat, hoặc axit erythorbic).

Các chất hoạt động bề mặt

Thuật ngữ “chất hoạt động bề mặt” dùng để chỉ chất cải biến sức căng bề mặt chất lỏng, cụ thể là sức căng bề mặt của nước.

Các chất hoạt động bề mặt được ưu tiên theo sáng chế là các chất hoạt động bề mặt có mức HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) thấp, tốt hơn nữa nếu mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8. Sáng chế cho thấy rằng một nhóm các chất hoạt động bề mặt cụ thể cho phép tạo thành hỗn dịch chứa triazin và một hoạt chất khác mà không tạo ra bọt khi khuấy hoặc trong đó bọt (nếu được tạo ra) biến mất rất nhanh.

Phân tử chất hoạt động bề mặt có thể được mô tả dưới dạng chuỗi ưa nước (ái lực đối với dung môi không phân cực) được liên kết với chuỗi ưa nước (ái lực đối với dung môi phân cực). Do đó, các chất hoạt động bề mặt thể hiện đặc tính đối kháng và, mỗi khi được phối trộn trong nước, thì phần kỵ nước loại bỏ phân tử này trên bề mặt và phần ưa nước có xu hướng ngập trong chất lỏng.

Mức HLB được sử dụng để xác định đặc điểm nổi bật là ưa nước hay kỵ nước của chất hoạt động bề mặt. Các trị số HLB được đề xuất vào năm 1949 bởi Griffin (Griffin WC, Surface-Active Classification of Agents by HLB, Newspaper of the Society of Cosmetic Chemists 1 (1949): 31). Phương pháp này cho phép xác định các điểm tham chiếu mà định lượng sự cân bằng tồn tại giữa phần ưa nước và phần ưa béo của phân tử chất hoạt động bề mặt, và có liên quan đến độ ổn định của nó trong nước. Thang này thay đổi từ 0 đến 40: trị số HLB càng cao, thì độ hòa tan trong nước càng lớn.

Vào năm 1957, Davies đề xuất phương pháp trên cơ sở tính toán trị số dựa trên các nhóm hóa học của phân tử. Ưu điểm của phương pháp này là có tính đến tác dụng của nhóm ưa nước mạnh hơn và yếu hơn. Theo phương pháp của Davies:

$$HLB = \sum HLB_{\text{nhóm ưa nước}} - \sum HLB_{\text{nhóm kỵ nước}} + 7$$

Các chất hoạt động bề mặt được ưu tiên theo sáng chế là chất hoạt động bề mặt kỵ nước với mức HLB thấp, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 8, thường là bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8. Các chất hoạt động bề mặt để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở lexithin đậu nành, este sorbitan, este của rượu polyhydric, nhũ tương silicon, nhũ tương simethicon, propylen glycol monolaurat, propylen glycol monocaprylat, glyxeryl monooleat, phospholipit, lauroyl polyoxylglyxerit, linoleoyl polyoxylglyxerit, oleoyl polyoxylglyxerit, hoặc polyoxyetylen alkyl ete. Các chất hoạt động bề mặt được ưu tiên nhất là sorbitan monooleat, propylen glycol monolaurat và nhũ tương simethicon.

Theo một phương án cụ thể, chất hoạt động bề mặt được ưu tiên là nhũ tương simethicon, thường chứa simethicon USP với lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 35% khối lượng. Theo một ví dụ cụ thể, nhũ tương simethicon chứa các thành phần dưới đây: polydimetylsiloxan, octametylxycloctetrasiloxan, metylxenluloza, decametylxyclopentasiloxan, silic dioxit được metyl hóa và axit sorbic.

Tốt hơn là, chất hoạt động bề mặt có mặt trong chế phẩm với tổng lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm. Ưu tiên là, chế phẩm này chứa chất hoạt động bề mặt có mức HLB thấp với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3%, và thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1%.

Các chất hoạt động bề mặt theo sáng chế có hiệu quả trong việc ngăn chặn sự hình thành bọt bằng cách làm giảm sức căng bề mặt và khả năng liên kết dính liên của pha lỏng. Chúng cũng tương thích với triazin và một hoạt chất khác, và có thể tương thích với hỗn dịch nền nước ổn định được biến đổi đặc biệt thích hợp.

Về mặt này, một mục đích khác của sáng chế là đề cập đến việc sử dụng chất hoạt động bề mặt có mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8 để sử dụng nhằm ngăn chặn sự tạo bọt trong hỗn dịch nền nước chứa triazin và phức chất sắt.

Một mục đích khác của sáng chế là đề cập đến phương pháp làm giảm sự hình thành bọt trong hỗn dịch nền nước chứa triazin với một hoạt chất khác, tốt hơn nếu là phức chất sắt, bao gồm bước bổ sung vào hỗn dịch này một lượng hữu hiệu của chất hoạt động bề mặt có mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8.

Thuật ngữ “ngăn chặn sự hình thành bọt” và “làm giảm sự hình thành bọt” dùng để chỉ hỗn dịch nền nước mà không tạo ra bọt khi khuấy hoặc trong đó bọt (nếu được tạo ra) biến mất rất nhanh.

Các chất hoạt động bề mặt có mức HLB cao tùy ý

Theo các phương án cụ thể, ngoài chất hoạt động bề mặt có mức HLB thấp như được định rõ ở trên, các chế phẩm theo sáng chế cũng chứa chất hoạt động bề mặt khác, cụ thể là chất hoạt động bề mặt có mức HLB cao. Việc bổ sung chất hoạt động bề mặt có mức HLB cao vào hỗn dịch có thể còn cải thiện sự kết hợp triazin vào chế phẩm cuối cùng. Chất hoạt động bề mặt có mức HLB cao là chất hoạt động bề mặt có mức HLB hoàn toàn cao hơn 8.

Các chất hoạt động bề mặt có mức HLB cao được ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dẫn xuất dầu thầu dầu polyetylen, polyoxyetylen alkyl ete, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, polyoxyetylen stearat, natri lauryl sulfat, natri docusat, xetrimet, phospholipit, hoặc xetylpyridini clorua.

Thông thường, (các) chất hoạt động bề mặt có mức HLB cao chiếm khoảng từ 0% đến 5% khối lượng, so với tổng khối lượng của chế phẩm. Ưu tiên là, khi có mặt, thì chất hoạt động bề mặt có mức HLB cao chiếm khoảng từ 0,05% đến 5% chế phẩm, tốt hơn nếu chiếm khoảng từ 0,05 đến 1%.

Dung môi

Chế phẩm theo sáng chế có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều dung môi ưa nước bổ sung. Các đồng dung môi ưa nước này được sử dụng để, ví dụ, làm giảm thời gian thấm ướt và thời gian phân tán của hỗn dịch nền nước.

Dung môi được ưu tiên là dung môi ưa nước từ bán cực đến phân cực. Tốt hơn nếu, các dung môi như vậy được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dietylen glycol monoetyl ete, glyxerol, polyetilen glycol và propylen glycol.

Thông thường, (các) dung môi ưa nước chiếm khoảng từ 0% đến 30% khối lượng, so với tổng khối lượng của chế phẩm. Tốt hơn nếu, khi có mặt, (các) dung môi chiếm khoảng từ 1% đến 30% chế phẩm, tốt hơn nếu là chiếm khoảng từ 1 đến 20%, thậm chí tốt hơn nếu chiếm khoảng từ 1% đến 15%.

Muối

Chế phẩm theo sáng chế có thể tùy ý chứa một hoặc một số muối. Muối được sử dụng để hoàn thiện hiệu suất của chất hoạt động bề mặt.

Muối được ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, canxi gluconat, canxi phosphat, canxi clorua, canxi sulfat, canxi cacbonat, magie gluconat, magie phosphat, magie clorua, magie sulfat, magie cacbonat, kali phosphat, kali gluconat, kali clorua, kali sulfat, kali cacbonat, natri gluconat, natri clorua, natri cacbonat, natri phosphat, natri xitrat, natri sulfat, amoni clorua, hoặc amoni cacbonat.

Thông thường, (các) muối này chiếm khoảng từ 0% đến 10% khối lượng, so với tổng khối lượng của chế phẩm. Tốt hơn nếu, khi có mặt, (các) muối này chiếm từ 0,1% đến 10% chế phẩm, tốt hơn nếu chiếm khoảng từ 0,5 đến 4%, thậm chí tốt hơn nếu chiếm khoảng từ 0,5% đến 2%.

Chất bảo quản

Chế phẩm theo sáng chế có thể tùy ý chứa một hoặc một số chất bảo quản. Các chất bảo quản được ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etanol, axit benzoic và muối natri hoặc kali của nó, clobutanol, rượu benzylic, phenyletanol, metyl, etyl, propyl hoặc butyl p-hydroxybenzoat, phenol, m-cresol, p-clo-m-cresol hoặc benzalkoni clorua.

Thông thường, các chất bảo quản chiếm khoảng từ 0% đến 10% khối lượng của chế phẩm. Tốt hơn nếu, khi có mặt, (các) chất bảo quản chiếm khoảng từ 0,05% đến 5%, tốt hơn nếu, chiếm khoảng từ 0,1% đến 3%.

Chất làm đặc

Chế phẩm theo sáng chế có thể tùy ý chứa một hoặc một số chất làm đặc. Các chất làm đặc được ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, octyldecanol, nhôm monostearat, canxi phosphat, natri phosphat, chitosan, dextran, glyxeryl behenat, glyxeryl monoleat, glyxeryl monostearat, silic dioxit keo, xenluloza và dẫn xuất của nó, tinh bột, propylen cacbonat, hydroxypropyl metylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, sorbitol, trehaloza hoặc sucroza.

Thông thường, các chất làm đặc này chiếm khoảng từ 0% đến 10% khối lượng của chế phẩm. Tốt hơn nếu, khi có mặt, (các) chất làm đặc này chiếm khoảng từ 0,05% đến 5%, tốt hơn nếu, chiếm khoảng từ 0,05% đến 2%.

Chế phẩm được ưu tiên theo sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp được tối ưu hóa chứa triazin với một hoạt chất khác, cả hai thành phần này đều được tạo hỗn dịch trong môi trường nước chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt cụ thể. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến liều lượng và đường dùng tối ưu cho tất cả các hợp chất này, để đem lại tác dụng bảo vệ tốt nhất trong các quy trình điều trị.

Chế phẩm được ưu tiên theo sáng chế chứa một triazin và một phức chất sắt, mà có thể được kết hợp với một hoặc một số, tốt hơn nếu là một, chất hoạt động bề mặt có mức HLB thấp. Chế phẩm được ưu tiên nhất còn chứa cả dung môi ưa nước.

Mục đích cụ thể của sáng chế là đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng hoặc có thể tiêm chứa:

- triazin, tốt hơn nếu là triazintrion, tốt hơn nữa là toltrazuril với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng;
- sắt (dưới dạng phức chất), tốt hơn nếu là Gleptoferron với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 25% khối lượng;
- một hoặc một số chất hoạt động bề mặt, tốt hơn nếu là sorbitan monooleat, propylen glycol monolaurat hoặc nhũ tương simethicon với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 5% khối lượng;

- một hoặc một số dung môi ưa nước với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 30% khối lượng;
- một hoặc một số muối với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 10% khối lượng; và
- một hoặc một số chất hoạt động bề mặt có mức HLB cao với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% khối lượng.

Theo một phương án cụ thể, chế phẩm này còn chứa:

- một hoặc một số chất làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 10% khối lượng, và
- một hoặc một số chất bảo quản với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 10% khối lượng.

% khối lượng nêu trên được tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế là đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng hoặc có thể tiêm chứa:

- triazin, tốt hơn nếu là triazintrion, tốt hơn nữa là toltrazuril với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 6% khối lượng;
- sắt (dưới dạng phức chất, tốt hơn nếu là Gleptoferron) với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% khối lượng;
- một hoặc một số chất hoạt động bề mặt, tốt hơn nếu được chọn từ nhóm bao gồm sorbitan monooleat, propylen glycol monolaurat hoặc nhũ tương simethicon với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 3% khối lượng;
- một hoặc một số dung môi ưa nước với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 20% khối lượng, thường là nằm trong khoảng từ 1% đến 20% ;
- một hoặc một số muối với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 4% khối lượng, thường là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 4%;
- chất hoạt động bề mặt có mức HLB cao với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 4% khối lượng, thường là nằm trong khoảng từ 0,05% đến 4%,

- một hoặc một số chất làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 5% khối lượng, thường là nằm trong khoảng từ 0,05% đến 5%, và
- một hoặc một số chất bảo quản với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 5% khối lượng.

% khối lượng nêu trên được tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.

Theo một phương án được ưu tiên khác nữa, chế phẩm theo sáng chế là hỗn dịch nền nước chứa:

- toltrazuril với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 5% khối lượng,
- phức chất sắt (dưới dạng Gleptoferron) với lượng nằm trong khoảng từ 12% đến 20% khối lượng,
- một hoặc một số chất hoạt động bề mặt, tốt hơn nếu được chọn từ nhóm bao gồm sorbitan monooleat, propylen glycol monolaurat hoặc nhũ tương simethicon, với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 1% khối lượng
- tùy ý một hoặc một số dung môi ưa nước với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 15% khối lượng,
- một hoặc một số muối với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 2% khối lượng,
- chất hoạt động bề mặt có mức HLB cao với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 2% khối lượng,
- một hoặc một số chất làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 2% khối lượng, và
- một hoặc một số chất bảo quản với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 3% khối lượng.

% khối lượng nêu trên được tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.

Một ví dụ cụ thể về chế phẩm theo sáng chế chứa 2,9% toltrazuril, 18,8% sắt (dưới dạng Gleptoferron), 0,3% sorbitan monooleat, 0,1% copolyme Polyoxyl 35 - dầu thầu dầu được hydro hóa, 1,5% natri clorua và nước.

Một ví dụ cụ thể khác về chế phẩm theo sáng chế chứa 4,2% toltrazuril, 13,5% sắt (dưới dạng Gleptoferron), 0,3% sorbitan monooleat, 0,1% copolyme Polyoxyl 35 - dầu thầu dầu được hydro hóa, 1,5% natri clorua và nước.

Một ví dụ khác cụ thể hơn về chế phẩm theo sáng chế chứa 4,2% toltrazuril, 13,5% sắt (dưới dạng Gleptoferron), 1% natri clorua, 1% polyvinylpyrrolidon, 0,6% phenol, 0,5% silic dioxit keo, 0,1% natri docusat, 0,1% nhũ tương simethicon và nước.

Các ví dụ cụ thể khác về chế phẩm được ưu tiên theo sáng chế là các chế phẩm từ 2 đến 14 như được bộc lộ trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Các chế phẩm này chứa lượng triazin và hoạt chất khác cần để thu được liều lượng hữu hiệu tối thiểu để đảm bảo sự bảo vệ hiệu quả.

Các chế phẩm theo sáng chế thường chứa nước, bổ sung đủ đến 100%. Chúng cũng có thể chứa tá dược hoặc chất dẫn thuốc bổ sung, như sẽ được bộc lộ dưới đây.

Đường dùng được ưu tiên và tá dược

Chế phẩm theo sáng chế thích hợp để sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Về mặt này, chế phẩm này có thể còn chứa (các) tá dược bổ sung chấp nhận được về mặt thú y như chất hoạt động bề mặt có mức HLB thấp, chất pha loãng, dung môi, muối, chất hòa tan, tá dược, chất ổn định, các chất hoạt động bề mặt như HLB cao, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất làm đặc.

Bột, bột có thể phân tán, hoặc hạt nhỏ thích hợp để điều chế hỗn dịch nền nước nhờ bổ sung nước vào là dạng liều lượng thuận tiện để sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Chế phẩm dưới dạng hỗn dịch cung cấp hoạt chất trong hỗn hợp với chất hoạt động bề mặt, và, tùy ý, với chất phân tán hoặc chất thấm ướt, chất tạo hỗn dịch, và một hoặc nhiều chất bảo quản.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm (ví dụ, trong cơ, dưới da, trong tĩnh mạch, hoặc cách tương tự), truyền hoặc cấy trong các dạng liều lượng, chế phẩm, hoặc thông qua các thiết bị phân phối

thích hợp hoặc vật cấy chứa chất mang và tá dược được dụng không độc thông thường.

Đường dùng được ưu tiên của chế phẩm theo sáng chế là tiêm. Đường dùng tiêm trong cơ được ưu tiên nhất.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng bằng đường tiêm bằng cách sử dụng các kỹ thuật và/hoặc thiết bị đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Về mặt này, việc tiêm, như tiêm trong cơ có thể được thực hiện bằng bơm tiêm, súng, thiết bị tiêm vi kim, thiết bị tiêm không kim, thiết bị xung, v.v.. Theo một phương án được ưu tiên, việc tiêm được thực hiện bằng thiết bị tiêm có kim hoặc bơm tiêm. Theo một phương án cụ thể khác, việc tiêm được thực hiện bằng thiết bị tiêm không kim như hệ xung không kim, cụ thể hơn, thiết bị cấp lực bằng lò xo, thiết bị cấp lực bằng pin, hoặc thiết bị cấp lực bằng khí nén. Các ví dụ cụ thể về công nghệ không kim được mô tả, ví dụ, trong WO2006/058426, WO2007/140610, hoặc WO2009/111794. Thiết bị tiêm không kim được ưu tiên để sử dụng theo sáng chế là công nghệ không kim AcuShot™ được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO2006/058426 và WO2007/140610.

Việc tiêm trong cơ có thể được tiến hành trong cơ bất kỳ. Đối với vật nuôi, như gia súc, việc tiêm trong cơ tốt hơn nếu được tiến hành ở vùng cổ, hoặc sau tai, thay vì trong cơ chi sau/bắp đùi hoặc trong nếp gấp bẹn.

Về mặt này, một mục đích cụ thể của sáng chế là đề cập đến việc sử dụng chế phẩm như được mô tả ở trên, trong điều trị bệnh trùng cầu ở động vật, trong đó chế phẩm này được sử dụng bằng cách tiêm trong cơ trong cổ hoặc sau tai cho động vật có vú không phải người và trong cơ liền kề với xương ức của chim trưởng thành.

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế là đề cập đến chế phẩm như được mô tả ở trên, để sử dụng trong điều trị bệnh trùng cầu ở chim, cụ thể là ở chim non, trong đó chế phẩm này được sử dụng bằng cách tiêm dưới da.

Tốt hơn nữa là, chế phẩm theo sáng chế được sử dụng bằng cách tiêm một lần cho động vật không phải người.

Liều lượng triazin có thể thay đổi tùy thuộc vào loài động vật và bản chất của triazin. Có thể sử dụng tỷ lệ liều lượng thông thường của triazin nằm trong khoảng từ 1 đến 60mg cho mỗi kg cân nặng (mg/kg) của động vật có vú không phải người, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 5 đến 50mg/kg, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 10 đến 30mg/kg. Liều lượng nêu làm ví dụ trong chế phẩm theo sáng chế là 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg hoặc 60mg toltrazuril/liều.

Trong ngữ cảnh của sáng chế này, thuật ngữ “lượng hữu hiệu của” tốt hơn nếu, dùng để chỉ liều lượng của hoạt chất mà đem lại lợi ích lâm sàng cho động vật có vú không phải người được điều trị. Cụ thể, lượng hữu hiệu là lượng đủ để làm giảm sự lây nhiễm, sự phát triển bệnh, hoặc cải thiện các triệu chứng.

Liều lượng được ưu tiên đối với toltrazuril dùng trong cơ được bộc lộ dưới đây, đối với một số loài động vật có vú không phải người, ví dụ:

- . lợn: 20 mg/kg cân nặng/lần điều trị (tốt hơn nếu sử dụng một liều duy nhất);
- . gia súc: 15 mg/kg cân nặng/lần điều trị (tốt hơn nếu sử dụng một liều duy nhất);
- . cừu: 20 mg/kg cân nặng/lần điều trị (tốt hơn nếu sử dụng một liều duy nhất);
- . gia cầm: 25 mg/kg cân nặng/lần điều trị (tốt hơn nếu sử dụng một liều duy nhất).

Các ứng dụng của chế phẩm theo sáng chế

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho động vật có vú không phải người bất kỳ. Thuật ngữ điều trị bao gồm, cụ thể, việc điều trị ngăn ngừa cho động vật không phải người chống lại bệnh. Việc điều trị ngăn ngừa cho động vật không phải người chống lại bệnh chỉ việc điều trị được tiến hành trước khi động vật không phải người bị phơi nhiễm hoặc tiếp xúc với tác nhân gây bệnh (ví dụ, mầm bệnh, virus, động vật nguyên sinh, tế bào, v.v.), hoặc sau khi phơi nhiễm/tiếp xúc nhưng trước khi phát triển các triệu chứng hoặc ở giai đoạn sớm của sự phát triển bệnh. Tương tự, thuật ngữ điều trị ngăn ngừa, liên quan đến quần thể động vật có vú không phải người, chỉ việc điều trị cho tất cả các thành viên của quần thể này thậm chí sau khi bệnh được phát hiện ra ở một số thành viên nhất định, để hạn chế hoặc tránh làm lan rộng và lây nhiễm cho các thành viên khác. Thuật ngữ điều trị hoặc

điều trị ngăn ngừa cũng bao gồm việc làm giảm nhẹ các triệu chứng, cũng như làm chậm, làm giảm hoặc chữa trị bệnh lây nhiễm hiện có.

Thuật ngữ điều trị cũng bao gồm việc làm tăng sức khỏe cho động vật có vú không phải người được điều trị, ví dụ, tăng sản lượng thịt, sữa, len, v.v..

Sáng chế có thể được sử dụng để điều trị (ví dụ, bảo vệ, ngăn ngừa, làm chậm, làm giảm hoặc chữa trị) bệnh lây nhiễm ở động vật có vú không phải người, tốt hơn nếu là bệnh do động vật nguyên sinh hoặc vi khuẩn. Sáng chế này đặc biệt thích hợp để điều trị các bệnh do động vật nguyên sinh ở máu và mô (như chứng nhiễm *Babesia*, chứng nhiễm *Sarcocytis*, hoặc chứng nhiễm *Toxoplasma*), hoặc ở đường tiêu hóa (như bệnh trùng cầu).

Sáng chế có thể được sử dụng, cụ thể, để điều trị bệnh trùng cầu, cụ thể để ngăn ngừa hoặc bảo vệ động vật có vú không phải người chống lại bệnh trùng cầu.

Theo một phương án cụ thể, các bệnh mà có thể được điều trị một cách hiệu quả bằng chế phẩm theo sáng chế, là bệnh trùng cầu và bệnh do động vật nguyên sinh, mà là các bệnh nhiễm ký sinh rất phổ biến do động vật nguyên sinh *coccidium* gây ra như, ví dụ, *Eimeria*, *Isospora*, *Neospora*, *Sarcosporidia*, *cryptosporidium*, *Hammondia*, *besnoitia*, *hepatozoon* và *Toxoplasma*. Bệnh trùng cầu là bệnh phổ biến. Do đó, ví dụ, động vật nguyên sinh từ các chi này gây bệnh trùng cầu và bệnh do động vật nguyên sinh trên khắp thế giới.

Dấu hiệu dễ nhận thấy nhất của bệnh trùng cầu là tiêu chảy, thường kéo dài trong thời gian từ 4 đến 6 ngày. Phân có thể thay đổi từ màu trắng đến vàng và độ đặc từ lỏng đến nhão, thường không có máu. Bệnh trùng cầu làm cho động vật không phải người có nguy cơ mắc các bệnh nhiễm khuẩn thứ phát và động vật không phải người bị ảnh hưởng nghiêm trọng có thể chết.

Mặc dù tỷ lệ mắc bệnh thường cao, nhưng tỷ lệ chết có tính biến thiên, có lẽ là do sự chênh lệch về số lượng kén hợp tử đã tiêu hóa, sự khác nhau về môi trường và sự có mặt của các vấn đề bệnh cùng tồn tại khác. Mặc dù bệnh này chỉ có ảnh hưởng rất ít đến tỷ lệ chết, nhưng nó ảnh hưởng đến sự có mặt của các bệnh lây nhiễm đồng thời và lượng chất kháng sinh cần để khống chế chúng. Bệnh này cũng ảnh hưởng mạnh đến sự phát triển của động vật có vú không phải người, khi mức tăng

cân bằng ngày của động vật có vú không phải người đã bị lây nhiễm giảm so với động vật có vú không phải người không bị lây nhiễm, khiến cho cả đàn có độ đồng đều kém ở độ tuổi cai sữa. Có biểu hiện gầy và còi cọc đáng kể. Bệnh trùng cầu làm giảm sự sinh trưởng trung bình khoảng 15%, tức là, tối thiểu 500g ở độ tuổi cai sữa, và điều này góp phần làm cho cả đàn ở độ tuổi cai sữa không đồng đều ở mức cao.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng, cụ thể, để điều trị bệnh trùng cầu và bệnh do động vật nguyên sinh gây ra bởi các động vật nguyên sinh khác nhau, cụ thể hơn, Mastigophora (Flagellata), Sarcomastigophora (Rhizopoda), Myxospora, Microspora, hoặc pneumocystis carinii. Ví dụ cụ thể về Mastigophora bao gồm Trypanosomatidae như, nhưng không giới hạn ở, *Trypanosoma brucei*, *T. gambiense*, *T. rhodesiense*, *T. congolense*, *T. cruzi*, *T. evansi*, hoặc *T. equinum*. Ví dụ cụ thể về Sarcomastigophora (Rhizopoda) bao gồm Entamoebidae và Apicomplexa (Sporozoa) như Eimeridae, ví dụ *E. acervulina*, *E. adenoides*, *E. alabamensis*, *E. anatis*, *E. anseris*, *E. arloingi*, *E. ashata*, *E. auburnensis*, *E. bovis*, *E. brunetti*, *E. canis*, *E. chinchillae*, *E. clupearum*, *E. columbae*, *E. contorta*, *E. crandallii*, *E. deblickei*, *E. dispersa*, *E. ellipsoides*, *E. falciiformis*, *E. faurei*, *E. flavescens*, *E. gallopavonis*, *E. hagani*, *E. intestinalis*, *E. iroquoiana*, *E. irresidua*, *E. labbeana*, *E. leucarti*, *E. magna*, *E. maxima*, *E. media*, *E. meleagridis*, *E. meleagritidis*, *E. mitis*, *E. necatrix*, *E. ninakohlyakimovae*, *E. ovis*, *E. parva*, *E. pavonis*, *E. perforans*, *E. phasani*, *E. piriformis*, *E. praecox*, *E. residua*, *E. scabra*, *E. spec.*, *E. stiedai*, *E. suis*, *E. tenella*, *E. truncata*, *E. truttae*, *E. zuernii*, *Globidium spec.*, *Isospora belli*, *L. canis*, *L. felis*, *L. ohioensis*, *L. rivolta*, *L. spec.*, *L. suis*, *Neospora caninum*, *N. hugesi*, *Cystispora spec.*, *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis bovicanis*, *S. bovi-hominis*, *Leucozytozoon simondi*, *Plasmodium berghei*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovate*, *P. vivax*, *P. spec.*, *Babesia argentina*, *B. bovis*, *B. canis*, *B. spec.*, *Theileria parva*, *Theileria spec.*, như Adeleina, ví dụ *Hepatozoon canis*, *H. spec.*

Chi và loài động vật nguyên sinh ở lợn mà dẫn đến sự lây nhiễm cận lâm sàng và lâm sàng phải được đặc biệt nhấn mạnh, cụ thể: *Eimeria deblickei*, *E. suis*, *E. scabra*, *E. perminuta*, *E. spinosa*, *E. polita*, *E. porci*, *E. neodeblickei*, *Isospora suis*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis miescheriana*, *S. suis-hominis*,

Babesia trautmanni, *B. perroncitoi*, *Balantidium coli*. Ví dụ cụ thể về các bệnh trùng cầu có tầm quan trọng đối với kinh tế là: các bệnh lây nhiễm ở lợn do trùng cầu thuộc chi *Isospora* hoặc các bệnh lây nhiễm ở gia súc do trùng cầu thuộc chi *Eimeria*.

Chế phẩm theo sáng chế có hiệu quả chống lại tất cả các giai đoạn phát triển của mầm bệnh.

Mục đích cụ thể của sáng chế là đề cập đến việc sử dụng chế phẩm như được mô tả ở trên, trong điều trị bệnh bất kỳ ở động vật không phải người, tốt hơn nếu là bệnh do vi khuẩn.

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế là đề cập đến việc sử dụng chế phẩm như được mô tả ở trên để bảo vệ động vật không phải người chống lại bệnh trùng cầu, trong đó chế phẩm này được dùng qua đường miệng.

Một mục đích cụ thể của sáng chế là đề cập đến việc sử dụng chế phẩm như được mô tả ở trên để bảo vệ động vật không phải người chống lại bệnh trùng cầu thông qua việc dùng ngoài đường tiêu hóa, và tốt hơn nếu bằng cách tiêm trong cơ hoặc tiêm dưới da.

Bảo quản chế phẩm theo sáng chế

Chế phẩm theo sáng chế có thể được tạo ra ở dạng liều đơn vị (ví dụ, trong ampun liều đơn), trong lọ nhỏ chứa một vài liều hoặc trong các vật chứa khác nhau như chai (trong đó chất bảo quản thích hợp có thể được bổ sung). Vật chứa (ví dụ, chai) có thể được làm từ thủy tinh hoặc nhựa, ví dụ, polyetylen, và tốt hơn nếu là polyetylen tỷ trọng cao (HDPE). Chai HDPE này có thể, ví dụ, có thể tích danh nghĩa bằng 100 ml, 250 ml, 500 ml, 750 ml hoặc 1000 ml, và được đóng kín tương ứng bằng nắp có ren làm bằng polypropylen có tem niêm phong chống gở. Các nguyên liệu và vật chứa khác cũng có thể được sử dụng để bảo quản chế phẩm theo sáng chế. Các vật chứa này phải phù hợp với quy định và yêu cầu nghiêm ngặt để bảo quản được phẩm.

Ví dụ, chế phẩm theo sáng chế tốt hơn nếu được bảo quản trong vật chứa ổn định bằng polyme nhiều lớp như được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent số

FR2917381. Vật chứa này có thể được vô trùng bằng cách chiếu xạ có hoặc không có chế phẩm và cho phép bảo quản ổn định chế phẩm này trong thời gian dài trong điều kiện vô trùng. Vật chứa nêu trên nhìn chung được tạo thành bằng cách kết hợp nhiều lớp (tám) nguyên liệu, nhờ đó cải thiện các tính chất bao gói, cụ thể là ít cứng hơn, ít dễ vỡ hơn, và bền hơn với các xử lý nhiệt, ánh sáng, khí và hóa chất. Các vật chứa nhiều lớp này được làm từ nguyên liệu như polyamit, polyolefin (PO) (polypropylen (PP), polyetylen (PE)), polyetylen tereptalat (PET), polyvinyl clorua (PVC), poly(etylenvinyl axetat) mà được kết hợp với lớp cản khí làm từ copolyme etylen vinyl axetat (copolyme EVOH), etyl vinyl axetat (EVA), và polyamit, để tạo ra hàng rào tăng cường bảo vệ chống lại oxy và hơi nước và hạn chế các biến đổi có thể có bất kỳ của dược phẩm có thể xảy ra. Theo một phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế được bảo quản trong vật chứa bằng polyme nhựa nhiều lớp chứa ít nhất một polyolefin như được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent số FR2917381.

Một số chế phẩm, như chế phẩm tiêm, có thể cần được vô trùng trước khi sử dụng. Do đó, nhìn chung, các chế phẩm này được sản xuất và bảo quản trong điều kiện vô trùng. Vật chứa có thể được vô trùng khi rỗng hoặc khi được nạp đầy chế phẩm. Theo một cách khác, vật chứa và chế phẩm có thể được vô trùng riêng rẽ, và sau đó vật chứa có thể được nạp đầy trong điều kiện vô trùng theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Vật chứa để bảo quản chế phẩm theo sáng chế tốt hơn nếu duy trì được các tính chất về độ bền sau khi vô trùng, cũng như độ ổn định, độ bền cơ học, độ trong suốt, và tính không thấm đối với các yếu tố môi trường, các sản phẩm hóa học hoặc các xử lý khác nhau; ví dụ nguyên liệu thủy tinh.

Nguyên liệu dùng cho bao gói hoặc vật chứa phải chấp nhận được về mặt dược học/thứ y và do đó phải không làm biến đổi chất lượng của dược phẩm. Tương tự, tốt hơn nếu, chế phẩm phải không làm biến đổi tính chất và thành phần của vật chứa hoặc bao gói tiếp xúc với nó. Các biến đổi này có thể dẫn đến sự di chuyển của hóa chất từ và đến bao gói hoặc vật chứa và chế phẩm. Các hóa chất này có thể là các tạp chất, sản phẩm phân hủy xuất hiện theo thời gian dưới tác động của oxy, ánh sáng và nhiệt độ, hoặc do quá trình xử lý vật chứa hoặc bao gói, như quy trình vô trùng bằng cách chiếu xạ. Các tương tác này theo thời gian có thể làm thay đổi các

tính chất hóa học của chế phẩm, như độ ổn định của hoạt chất và/hoặc của vật chứa hoặc bao gói, độ trong suốt và/hoặc màu sắc của chế phẩm hoặc vật chứa, do đó làm giảm tuổi thọ của vật chứa hoặc bao gói. Hơn nữa, các tương tác này có thể làm biến đổi độ vô trùng, độ an toàn và công hiệu của chế phẩm.

Vật chứa có thể chứa tất cả các thành phần của chế phẩm trong hỗn hợp. Cụ thể, vật chứa (ví dụ, bình, chai, v.v.) có thể chứa, trong hỗn dịch, hợp chất triazin, (các) hoạt chất khác, (các) chất hoạt động bề mặt và, khi có mặt, (các) dung môi và/hoặc (các) tá dược.

Theo một cách khác, các thành phần có thể được phối trộn trong các vật chứa riêng rẽ, hoặc trong các ngăn riêng rẽ của cùng một vật chứa. Về mặt này, theo một phương án cụ thể, sáng chế sử dụng hai vật chứa, vật chứa thứ nhất chứa hợp chất triazin, ví dụ dưới dạng bột, và vật chứa thứ hai chứa (các) thành phần khác trong hỗn dịch nền nước với một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt có mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8. Thành phần trong hai vật chứa này thường được trộn trước khi sử dụng.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế sử dụng một vật chứa chứa ngăn thứ nhất và ngăn thứ hai, các ngăn này được tách riêng khỏi nhau, ví dụ, bởi màng hoặc vách, ngăn thứ nhất chứa hợp chất triazin, ví dụ dưới dạng bột, và ngăn thứ hai chứa (các) thành phần khác trong hỗn dịch nền nước với một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt có mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8. Thành phần trong hai vật chứa này thường được trộn trước khi sử dụng, ví dụ, bằng cách phá vỡ hoặc loại bỏ màng hoặc vách chia tách.

Mục đích khác của sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm như được định rõ ở trên, bao gồm bước cung cấp triazin, hoạt chất khác, và chất hoạt động bề mặt có mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8, và bước trộn các thành phần này, thường là trong chất dẫn thuốc hoặc chất mang thích hợp. Thông thường, phương pháp này bao gồm các bước (i) cung cấp hợp chất triazin, tốt hơn nếu dưới dạng bột, (ii) cung cấp hoạt chất khác trong hỗn dịch nền nước với một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt có mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8, và (iii) trộn các thành phần này trong vật chứa thích hợp. Chế phẩm theo sáng chế có thể được điều

chế trước và được bảo quản trong vật chứa thích hợp (bình, chai, v.v.). Theo một cách khác, chế phẩm có thể được điều chế ngay tức thì, ví dụ, bằng cách trộn các thành phần ngay trước khi sử dụng.

Một mục đích khác của sáng chế là đề cập đến bộ kit chứa một hoặc nhiều vật chứa như được định rõ ở trên.

Động vật có vú không phải người được ưu tiên điều trị bằng chế phẩm theo sáng chế

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho động vật có vú không phải người bất kỳ, bao gồm lợn, cừu, bò, chó, mèo hoặc chim và tốt hơn nếu là vật nuôi, động vật gây giống, động vật thuộc lớp chim, động vật bầu bạn, và động vật dùng trong phòng thí nghiệm.

Vật nuôi và động vật gây giống bao gồm động vật có vú không phải người như, ví dụ, gia súc, ngựa, cừu, lợn, dê, lạc đà, trâu, lừa, thỏ, hươu hoang, tuần lộc, động vật có da lông như, ví dụ, chồn vizon, sóc sinsin, hoặc gấu trúc Mỹ.

Động vật thuộc lớp chim bao gồm, ví dụ, gà con, gà mái, vịt, gà tây, gà Nhật, chim cú, ngỗng, chim bồ câu hoặc vẹt, đà điểu châu Phi, và các loài chim để nuôi làm cảnh trong nhà và trong các vườn thú.

Vật nuôi trong nhà bao gồm, ví dụ, như ngựa, chó và mèo.

Động vật dùng trong phòng thí nghiệm và động vật thử nghiệm bao gồm, ví dụ, như chuột nhắt, chuột cống, chuột lang, hoặc chuột đồng vàng.

Chế phẩm theo sáng chế cụ thể thích hợp để điều trị cho lợn, cừu, bò, ngựa, cừu, gia súc, chó, thỏ, hoặc mèo.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho động vật có vú không phải người trưởng thành hoặc còn non, như động vật có vú không phải người mới sinh đến 10 ngày tuổi.

Các khía cạnh và ưu điểm khác của sáng chế sẽ được bộc lộ trong phần thử nghiệm minh họa sau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

A - Điều chế chế phẩm

Các chế phẩm sau được điều chế:

Chế phẩm 1

Thành phần	g/100mL
Toltrazuril	3,5
Sắt (dưới dạng Gleptoferron)	18,3
Nước	Vừa đủ

Chế phẩm 2

Thành phần	g/100mL
Sorbitan Monooleat	0,3
Toltrazuril	3,5
Sắt (dưới dạng Gleptoferron)	19,4
Nước	Vừa đủ

Chế phẩm 3

Thành phần	g/100mL
Sorbitan Monooleat	0,3
Dietylen glycol monoethyl ete	10
Toltrazuril	3,5
Sắt (dưới dạng Gleptoferron)	17,8
Nước	Vừa đủ

Chế phẩm 4

Thành phần	g/100mL
Sorbitan Monooleat	0,3
Dietylen glycol monoethyl ete	10
Copolyme Polyoxyl 35 - dầu thầu dầu được hydro hóa	0,1
Toltrazuril	3,5
Sắt (dưới dạng Gleptoferron)	17,8
Nước	Vừa đủ

Chế phẩm 5

Thành phần	g/100mL
Sorbitan Monooleat	0,3
Copolyme Polyoxyl 35 - dầu thầu dầu được hydro hóa	0,1
Toltrazuril	3,5
Sắt (dưới dạng Gleptoferron)	19,4
Nước	Vừa đủ

Chế phẩm 6

Thành phần	g/100mL
Sorbitan Monooleat	0,1

Natri clorua	1,0
Dietylen glycol monoetyl ete	10
Toltrazuril	3,5
Sắt (dưới dạng Gleptoferron)	17,8
Nước	Vừa đủ

Chế phẩm 7

Thành phần	g/100mL
Propylen glycol monolaurat	0,3
Natri clorua	1,0
Copolyme Polyoxyl 35 - dầu thầu dầu được hydro hóa	0,1
Toltrazuril	3,5
Sắt (dưới dạng Gleptoferron)	19,3
Nước	Vừa đủ

Chế phẩm 8

Thành phần	g/100mL
Sorbitan Monooleat	0,3
Copolyme Polyoxyl 35 - dầu thầu dầu được hydro hóa	0,1
Toltrazuril	3,5
Sắt (as dextran)	19,4
Nước	Vừa đủ

Chế phẩm 9

Thành phần	g/100 mL
Natri docusat	0,1
Nhũ tương silicon	0,1
Natri clorua	1,5
Sắt (dưới dạng Gleptoferron)	13,5
Toltrazuril	4,2
Nước	Vừa đủ

Chế phẩm 10

Thành phần	g/100 mL
Natri docusat	0,1
Nhũ tương silicon	0,1
Natri clorua	1,0
Dietylen glycol monetyl ete	5,0
Sắt (dưới dạng Gleptoferron)	13,5
Toltrazuril	4,2
nước	Vừa đủ

Chế phẩm 11

Thành phần	g/100 mL
------------	----------

Natri docusat	0,2
Nhũ tương simethicon	0,1
Natri clorua	0,5
Povidon	1,0
Silic dioxit keo	0,5
Phenol	0,6
Sắt (dưới dạng Gleptoferron)	13,5
Toltrazuril	4,2
Nước	Vừa đủ

Chế phẩm 12

Thành phần	g/100 mL
Natri docusat	0,2
Nhũ tương simethicon	0,1
Natri clorua	1,0
Povidon	1,0
Silic dioxit keo	0,5
Phenol	0,6
Sắt (dưới dạng Gleptoferron)	13,5
Toltrazuril	4,2
Nước	Vừa đủ

Chế phẩm 13

Thành phần	g/100 mL
Natri docusat	0,1
Nhũ tương simethicon	0,1
Natri clorua	1,0
Povidon	1,0
Silic dioxit keo	0,5
Phenol	0,6
Sắt (dưới dạng Gleptoferron)	13,5
Toltrazuril	4,2
Nước	Vừa đủ

Chế phẩm 14

Thành phần	g/100 mL
Natri docusat	0,1
Nhũ tương simethicon	0,1
Natri clorua	1,0
Povidon	1,0
Silic dioxit keo	0,5
Phenol	0,6
Sắt (dưới dạng Gleptoferron)	18,8
Toltrazuril	2,9

Nước	Vừa đủ
------	--------

B - Đánh giá tính chất tạo bọt của chế phẩm

Khía cạnh tạo bọt của chế phẩm được đánh giá theo quy trình sau:

- Nạp 7g sản phẩm vào ống thử nghiệm khắc độ.
- Khuấy mạnh ống thử nghiệm này trong 45 giây.
- Xác định bọt được tạo thành ở các khoảng thời gian sau:
 - ngay sau khi khuấy,
 - 1 phút sau khi khuấy,
 - 3 phút sau khi khuấy,
 - 5 phút sau khi khuấy,
 - 10 phút sau khi khuấy

Các kết quả được thể hiện trong bảng sau.

Thời gian	Chế phẩm													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	Chiều cao bọt (mm)													
0 phút	32	3	2,5	2	3	2	4	3	15	15	20	19	20	6
1 phút	34	3	2	2	2	2	1	2	1	0	17	17	9	4
3 phút	34	3	1,5	1,5	2	2	1	2	0	0	15	2	3	2
5 phút	33	3	1	1	1,5	2	1	2	0	0	5	1	2	2
10 phút	33	2,5	0,5	0,5	1	1	0	2	0	0	1	0	0	0

Chế phẩm 1, không chứa chất hoạt động bề mặt có mức HLB thấp theo sáng chế, có sự tạo bọt ở mức cao 10 phút sau khi khuấy. Ngược lại, các chế phẩm từ 2 đến 8 có chiều cao bọt dưới 3 mm sau 10 phút, và do đó có đặc tính chống tạo bọt đáng chú ý.

Các chế phẩm 3, 4, 7 và 11 đến 14 là đáng chú ý vì chúng được đặc trưng bởi sự giảm nhanh độ dày của bọt, mà hầu như biến mất 10 phút sau khi khuấy.

Các chế phẩm 9 và 10 đặc biệt đáng chú ý vì chúng được đặc trưng bởi sự giảm rất nhanh độ dày của bọt, mà hầu như biến mất trong thời gian từ 1 đến 3 phút sau khi khuấy.

Việc tạo bọt khi hoàn nguyên chế phẩm liều lượng lỏng là không mong muốn và gây gián đoạn. Do đó, khả năng đáng chú ý đối với chế phẩm theo sáng chế để tránh và/hoặc nhanh chóng ngăn chặn sự hình thành bọt trong hỗn dịch nền nước sau khi hoàn nguyên là đặc biệt có lợi vì nó cho phép người sử dụng tiêm nhanh hỗn dịch ở điều kiện tối ưu, và để đảm bảo liều lượng toltrazuril và sắt được lấy, và để giảm thiểu hiện tượng tạo hỗn dịch lại quan sát được sau khi khuấy.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm tiêm chứa toltrazuril và phức chất sắt, trong đó chế phẩm này là hỗn dịch nền nước có chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt có mức cân bằng ưa nước-ưa béo (Hydrophilic-Lipophilic Balance – HLB) nằm trong khoảng từ 1 đến 8 và được chọn từ nhóm bao gồm sorbitan monooleat, propylen glycol monolaurat, và nhũ tương simethicon.
2. Chế phẩm tiêm theo điểm 1, trong đó phức chất sắt là dung dịch keo nền nước chứa oxyhydroxit sắt beta và axit dextran glucoheptonic.
3. Chế phẩm tiêm theo điểm 2, trong đó phức chất sắt là dung dịch keo nền nước chứa oxyhydroxit sắt beta và axit dextran glucoheptonic với chất thúc đẩy hấp thụ sắt không hem.
4. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm này còn chứa ít nhất một dung môi ưa nước và/hoặc ít nhất một muối và/hoặc ít nhất một chất hoạt động bề mặt có mức HLB cao và/hoặc ít nhất một chất làm đặc và/hoặc ít nhất một chất bảo quản.
5. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa:
 - toltrazuril với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng,
 - phức chất sắt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 25% khối lượng,
 - một hoặc một số chất hoạt động bề mặt có mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8 với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 5% khối lượng và được chọn từ nhóm bao gồm sorbitan monooleat, propylen glycol monolaurat, và nhũ tương simethicon,
 - một hoặc một số dung môi ưa nước với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 30% khối lượng,
 - một hoặc một số muối với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 10% khối lượng,

- một hoặc một số chất hoạt động bề mặt có mức HLB cao với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 5% khối lượng,
- một hoặc một số chất làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 10% khối lượng, và
- một hoặc một số chất bảo quản với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 10% khối lượng,

so với tổng khối lượng của chế phẩm.

6. Chế phẩm tiêm theo điểm 1, trong đó một hoặc một số chất hoạt động bề mặt có mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8 nêu trên là nhũ tương simethicon.

7. Chế phẩm tiêm theo điểm 6, trong đó nhũ tương simethicon chứa simethicon USP với lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 35%.

8. Chế phẩm tiêm theo điểm 6 hoặc 7, trong đó nhũ tương simethicon bao gồm polydimetylsiloxan, octametylxycloctetrasiloxan, methylxenluloza, decametylxyclopentasiloxan, silic dioxit được metyl hóa và axit sorbic.

9. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa chất mang hoặc tá dược được dụng.

10. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này được bào chế ở dạng bảo quản được trong vật chứa bằng thủy tinh hoặc nhựa, tốt hơn nếu là chai hoặc bình thót cổ.

11. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tất cả các thành phần của chế phẩm được chứa trong một vật chứa, ở dạng trộn lẫn hoặc trong các ngăn riêng rẽ, hoặc trong đó các thành phần này được chứa trong (các) vật chứa riêng rẽ được trộn trước khi sử dụng.

12. Bộ kit bao gồm vật chứa, tốt hơn là chai hoặc bình thót cổ, chứa chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, và một nhãn dán.

13. Phương pháp điều chế chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó phương pháp này bao gồm bước cung cấp toltrazuril, phức chất sắt và chất hoạt động bề mặt có mức HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 8 được chọn từ

nhóm bao gồm sorbitan monooleat, propylen glycol monolaurat, và nhũ tương simethicon, và bước trộn các thành phần nêu trên trong vật chứa thích hợp.

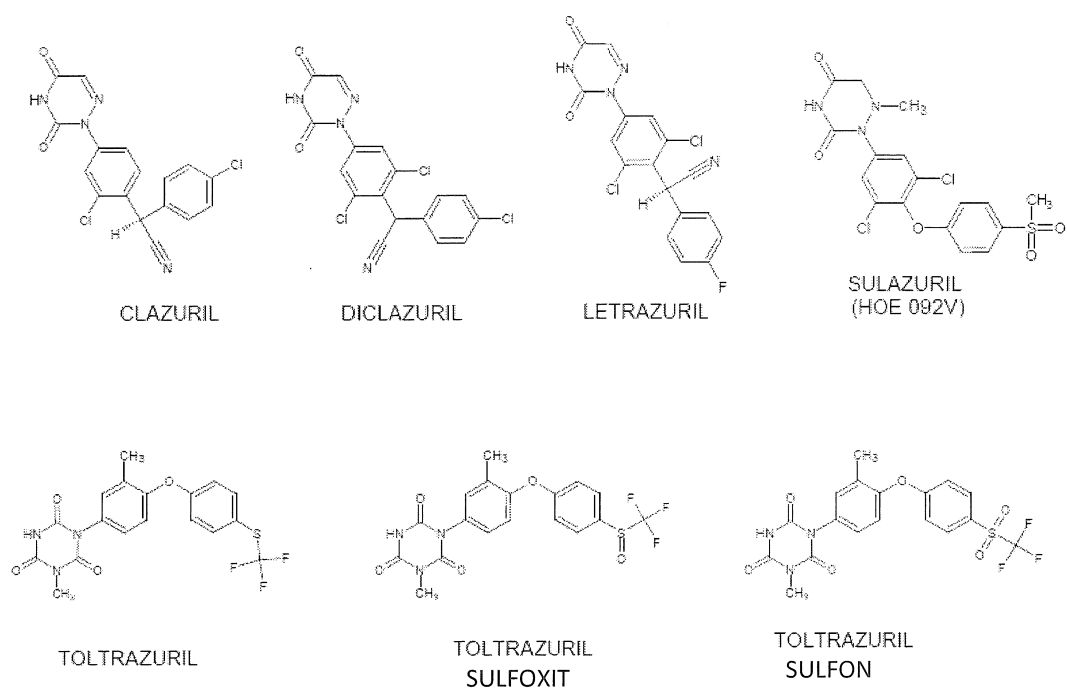


Fig 1