



(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)



1-0030484

A01N 25/02; A01N 43/80; A23K (13) B

20/105; A23K 20/132; A23K 20/137;

(51)^{2016.01} A23K 50/30; A61K 9/00; A61K 31/42;
A61K 47/10; A61K 47/14; A61K 47/22;
A61K 47/26; A23K 50/75

(21) 1-2016-02255

(22) 19/12/2014

(86) PCT/EP2014/078634 19/12/2014

(87) WO 2015/091898 25/06/2015

(30) 13199006.1 20/12/2013 EP

(45) 25/12/2021 405

(43) 25/11/2016 344A

(73) INTERVET INTERNATIONAL B.V. (NL)

Wim de Koerverstraat 35, NL-5831 AN Boxmeer, Netherlands

(72) LEHAY, Anne (FR); FLOCHLAY-SIGOGNAULT, Annie (FR).

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

(54) NƯỚC UỐNG ĐÃ PHA THUỐC VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ NƯỚC UỐNG NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất isoxazolin dùng để ngăn ngừa hoặc xử lý sự lây nhiễm vật ký sinh ở động vật. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến nước uống chứa dược phẩm và phương pháp bảo chế nước uống này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất isoxazolin để sử dụng cho động vật.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất isoxazolin đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và các hợp chất thuộc nhóm này được biết là có hoạt tính tuyệt vời chống lại sự lây nhiễm vật ký sinh ở động vật.

Hợp chất isoxazolin và việc sử dụng chúng làm thuốc chống vật ký sinh đã được mô tả, ví dụ, trong Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2007/0066617, và Công bố đơn quốc tế số WO 2005/085216, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2010/070068 và WO 2010/079077.

Mặc dù các đường dùng khác nhau đã được biết đến, nhưng thuận lợi hơn nếu sử dụng hoạt chất này thông qua hệ thống cung cấp nước uống cho các động vật được nuôi phổ biến như lợn và gia cầm vì có thể sử dụng đồng thời cho một số lượng lớn động vật trong khoảng thời gian xác định.

Nhiều trang trại chăn nuôi lợn và gia cầm đã được trang bị các thiết bị cần thiết để sử dụng thuốc thông qua hệ thống cung cấp nước uống.

Các hệ thống cung cấp nước uống được trang bị cho các trang trại như vậy là các hệ thống phức hợp gồm thùng chứa, máy bơm định lượng, đường ống, giàn ống, máng uống dạng bút và núm uống. Một chuồng nuôi nhốt trung bình có thể chứa hàng trăm mét đường ống với nhiều giàn ống và hàng trăm cốc và/hoặc núm uống riêng rẽ.

Nước trong hệ thống cung cấp nước uống cho chuồng nuôi lợn hoặc gia cầm tuân theo các nguyên lý của dòng chảy tầng qua các đường ống và giàn

ống và chịu lực gọi là “lực cắt”, lực này sẽ tác động đến tốc độ dòng chảy. Trong hệ thống đường ống phức tạp này, thuốc có nguy cơ bị phân ly hoặc lắng cặn cao, nhất là khi nó chứa các hợp chất không tan trong nước.

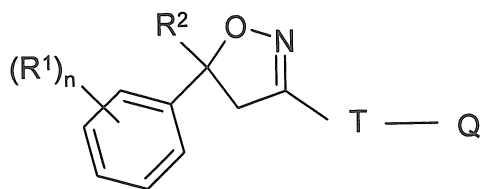
Nhìn chung, hiệu quả của thuốc thông qua hệ thống cung cấp nước uống phụ thuộc phần lớn vào chất lượng của thành phần (và độ ổn định của nó trong hệ thống cung cấp nước uống) và vị của thuốc.

Chế phẩm thích hợp phải tạo ra độ khả dụng tối đa cho hoạt chất, không có hiện tượng hoạt chất phân ly và lắng cặn hoặc nếu có thì ở mức tối thiểu trong hệ thống cung cấp nước uống, bơm thuốc, núm uống, cốc v.v., hoạt chất được định liều chính xác và phân phối đồng nhất trong nước uống và đảm bảo độ ổn định của hoạt chất trong chính chế phẩm và sau khi pha loãng đến nồng độ mong muốn trong nước uống đã pha thuốc.

Dược phẩm có các đặc tính nêu trên chưa có trong tình trạng kỹ thuật. Sáng chế đề xuất dược phẩm đáp ứng được các yêu cầu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế mô tả việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất isoxazolin có công thức (I),



Công thức (I),

trong đó:

$R^1 =$ halogen, CF_3 , OCF_3 , CN ,

$n =$ số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, tốt hơn là bằng 1, 2 hoặc 3,

$R^2 =$ C_1 - C_3 -haloalkyl, tốt hơn là CF_3 hoặc CF_2Cl ,

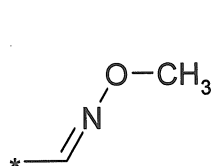
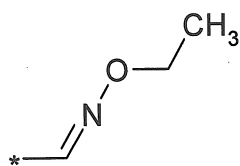
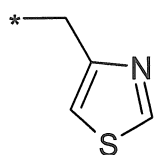
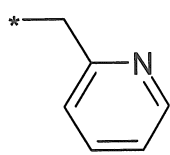
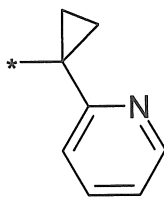
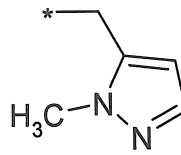
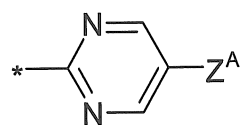
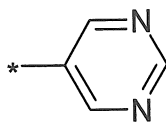
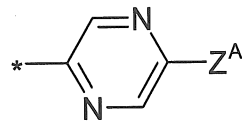
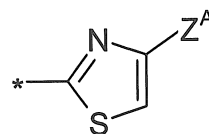
$T =$ vòng có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều gốc Y,

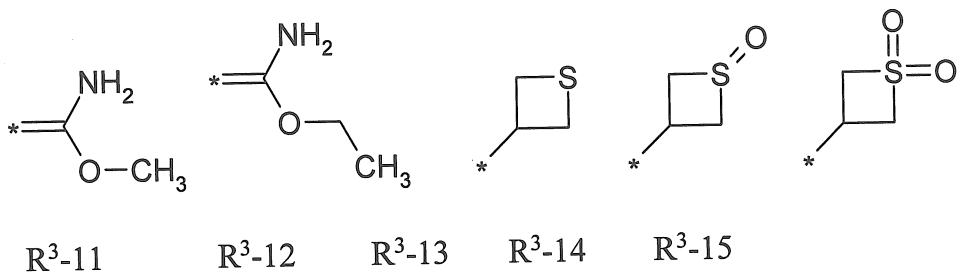
Y = metyl, halometyl, halogen, CN, NO₂, NH₂-C=S, hoặc hai gốc Y liên kề cùng nhau tạo ra chuỗi, đặc biệt là chuỗi có ba hoặc bốn thành phần;

Q = X-NR³R⁴ hoặc vòng N-heteroaryl có 5 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều gốc;

X = CH₂, CH(CH₃), CH(CN), CO, CS,

R³ = hydro, metyl, haloetyl, halopropyl, halobutyl, metoxymetyl, metoxyetyl, halometoxymetyl, etoxymetyl, haloetoxymetyl, propoxymetyl, etylaminocacbonylmetyl, etylaminocacbonyletyl, dimetoxyletyl, propynylaminocacbonylmetyl, N-phenyl-N-metyl-amino, haloetylaminocacbonylmetyl, haloetylaminocacbonyletyl, tetrahydrofuryl, metylaminocacbonylmetyl, (N,N-dimetyl-amino)-cacbonylmetyl, propylaminocacbonylmetyl, xyclopropylaminocacbonylmetyl, propenylaminocacbonylmetyl, haloetylaminocacbonylxyclopropyl,

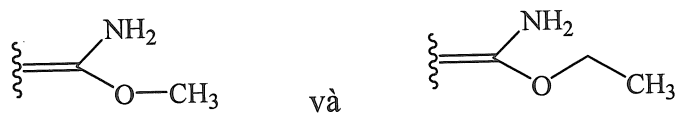
R³-1R³-2R³-3R³-4R³-5R³-6R³-7R³-8R³-9R³-10



trong đó Z^A = hydro, halogen, xyano, halometyl (CF₃);

R⁴ = hydro, etyl, metoxymetyl, halometoxymetyl, etoxymetyl, haloetoxymetyl, propoxymetyl, metylcacbonyl, etylcacbonyl, propylcacbonyl, xyclopropylcacbonyl, metoxycacbonyl, metoxymetylcacbonyl, aminocacbonyl, etylaminocacbonylmetyl, etylaminocacbonyletyl, dimetoxyetyl, propynylamino cacbonylmetyl, haloetylaminocacbonylmetyl, xyanometylaminocacbonylmetyl, hoặc haloetylaminocacbonyletyl;

Hoặc R³ và R⁴ cùng nhau tạo ra phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:



hoặc muối hoặc solvat của nó, và chất mang dược dụng chứa dietylen glycol monoetyl ete và chất hoạt động bề mặt polysorbat để sản xuất thuốc dùng qua đường nước uống để ngăn ngừa hoặc xử lý sự lây nhiễm vật ký sinh ở động vật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất nước uống đã pha thuốc chứa dược phẩm như được mô tả trên đây và nước.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế nước uống đã pha thuốc cho động vật bằng cách pha loãng dược phẩm như được mô tả trên đây với nước uống.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất nước uống đã pha thuốc như được mô tả trên đây để sử dụng trong xử lý hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm vật ký sinh

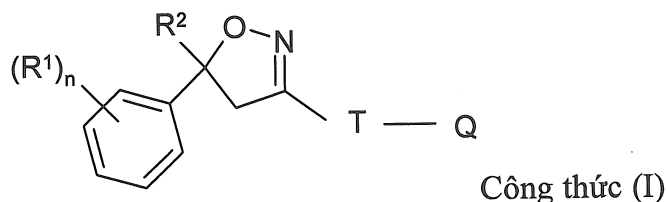
ở động vật.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các tác giả sáng chế đã chỉ ra rằng các dược phẩm theo sáng chế, chứa hợp chất isoxazolin như được mô tả dưới đây, và chất mang dược dụng chứa dietylen glycol monoethyl ete và chất hoạt động bề mặt polysorbat có tính ổn định và hiệu quả trong phòng ngừa (ngăn ngừa) và trị liệu (xử lý) sự lây nhiễm vật ký sinh ở động vật.

Các tác giả sáng chế cũng chỉ ra rằng dược phẩm này thích hợp để bào chế nước đã pha thuốc có mức ổn định thích hợp và có thể được phân phối đều trong hệ thống để cho phép sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất isoxazolin cho động vật thông qua hệ thống cung cấp nước uống.

Hợp chất isoxazolin để sử dụng theo sáng chế có thể được mô tả bởi Công thức (I):



trong đó:

R^1 = halogen, CF_3 , OCF_3 , CN,

n = số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, tốt hơn là bằng 1, 2 hoặc 3,

R^2 = C_1 - C_3 -haloalkyl, tốt hơn là CF_3 hoặc CF_2Cl ,

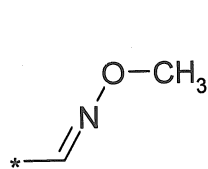
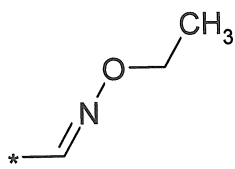
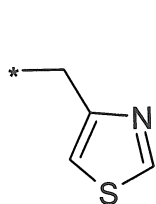
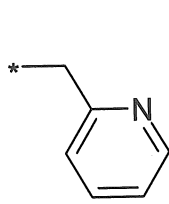
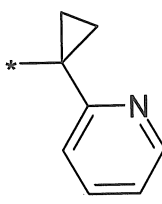
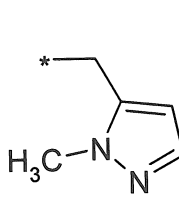
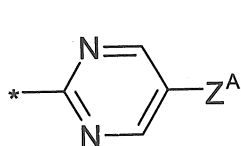
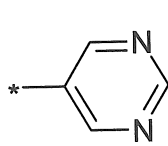
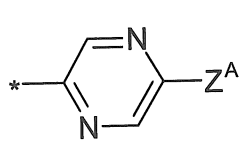
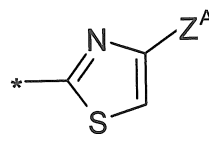
T = vòng có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều gốc Y,

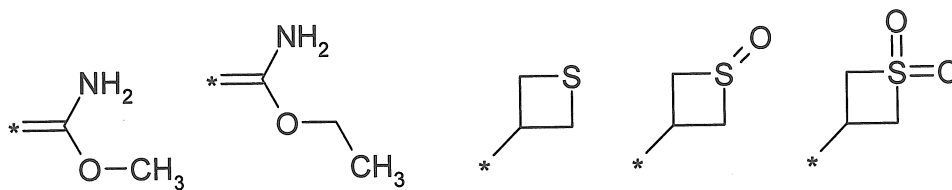
Y = methyl, halomethyl, halogen, CN, NO_2 , $NH_2-C=S$, hoặc hai gốc Y liên kề cùng nhau tạo ra chuỗi $CH-CH=CH-CH$, $N-CH=CH-CH$, $CH-N=CH-CH$, $CH-CH=N-CH$, hoặc $CH-CH=CH-N$, $HC=HC-CH$, $CH-CH=CH$, $CH=CH-N$, $N-CH=CH$;

$Q = X-NR^3R^4$ hoặc vòng N-heteroaryl có 5 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều gốc Z^A, Z^B, Z^D ;

$X = CH_2, CH(CH_3), CH(CN), CO, CS,$

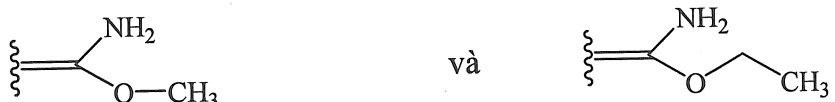
$R^3 =$ hydro, metyl, haloetyl, halopropyl, halobutyl, metoxymetyl, metoxyetyl, halometoxymetyl, etoxymetyl, haloetoxymetyl, propoxymetyl, etylaminocacbonylmetyl, etylaminocacbonyletyl, dimetoxetyl, propynylaminocacbonylmetyl, N-phenyl-N-metyl-amino, haloetyl-amino cacbonylmetyl, haloetylaminocacbonyletyl, tetrahydrofuryl, metyl-amino cacbonylmetyl, (N,N-dimetyl-amino)-cacbonylmetyl, propylaminocacbonylmetyl, xyclopropylaminocacbonylmetyl, propenylaminocacbonylmetyl, haloetyl-amino cacbonylxyclopropyl,

R³-1R³-2R³-3R³-4R³-5R³-6R³-7R³-8R³-9R³-10

R³-11R³-12R³-13R³-14R³-15

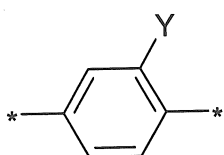
R⁴ = hydro, etyl, metoxymetyl, halometoxymetyl, etoxymetyl, haloetoxymetyl, propoxymetyl, metylcacbonyl, etylcacbonyl, propylcacbonyl, xyclopropylcacbonyl, metoxycacbonyl, metoxymetylcacbonyl, aminocacbonyl, etylaminocacbonylmetyl, etylaminocacbonyletyl, dimetoxetyl, propynylaminocacbonylmetyl, haloethylaminocacbonylmetyl, xyanometylamino cacbonylmetyl, hoặc haloethylaminocacbonyletyl; hoặc

R³ và R⁴ cùng nhau tạo ra phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

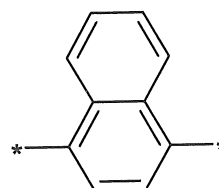


trong đó Z^A = hydro, halogen, xyano, halometyl (CF₃).

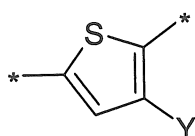
Theo một phương án được ưu tiên trong Công thức (I), T được chọn từ:



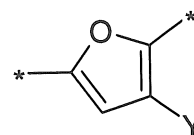
T-1



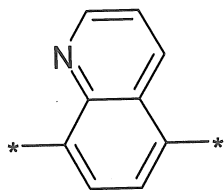
T-2



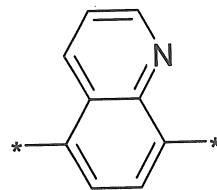
T-3



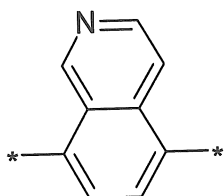
T-4



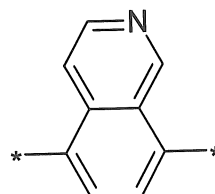
T-5



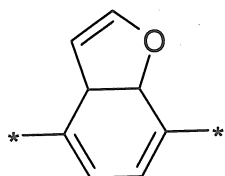
T-6



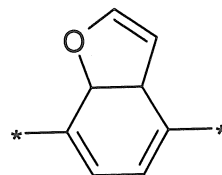
T-7



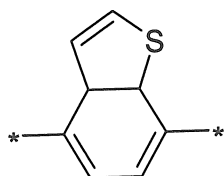
T-8



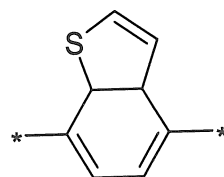
T-9



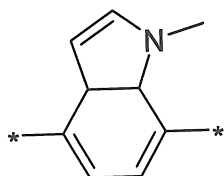
T-10



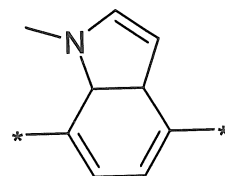
T-11



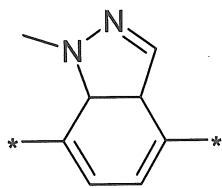
T-12



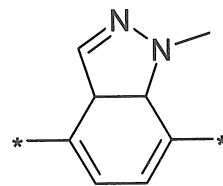
T-13



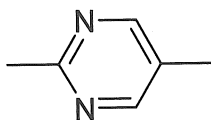
T-14



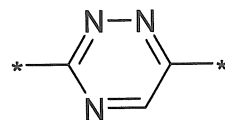
T-15



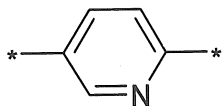
T-16



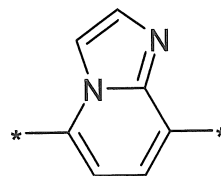
T-17



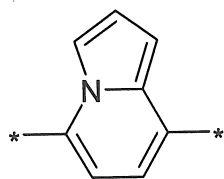
T-18



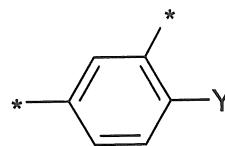
T-19



T-20



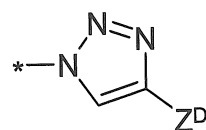
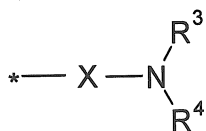
T-21



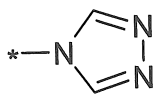
T-22

trong đó, trong T-1, T-3 và T-4, gốc Y là hydro, halogen, methyl, halomethyl, ethyl, haloethyl.

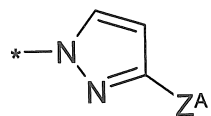
Theo phương án được ưu tiên trong công thức (I), Q được chọn từ:



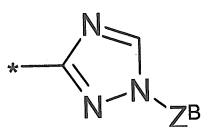
Q-1



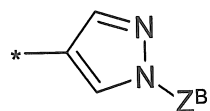
Q-2



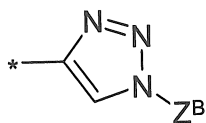
Q-3



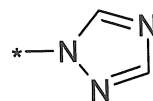
Q-4



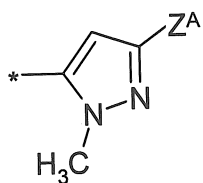
Q-5



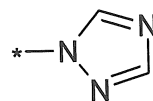
Q-6



Q-7



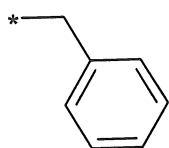
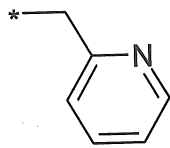
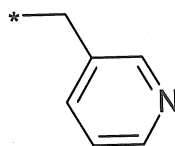
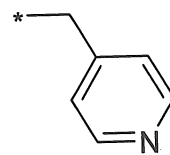
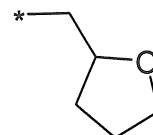
Q-8

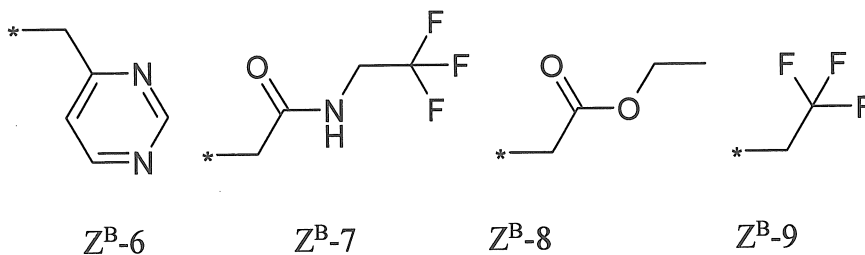


Q-9

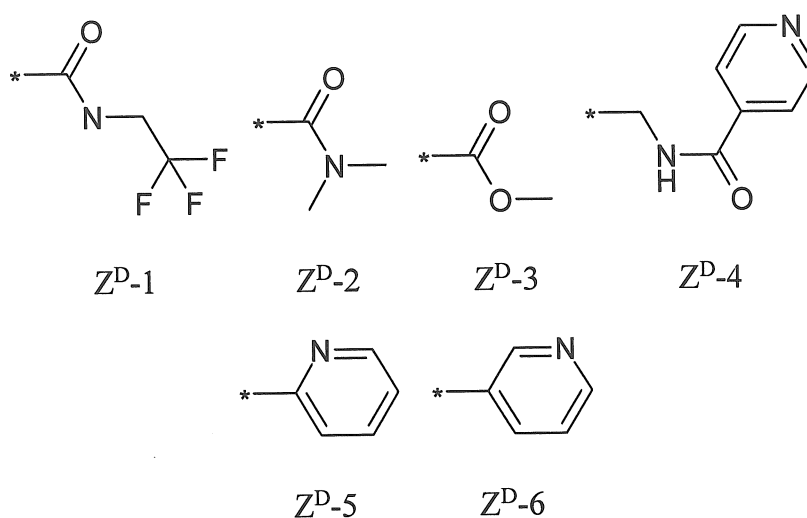
trong đó R^3 , R^4 , X và Z^A là như được xác định trên đây.

$Z^B =$

 Z^B-1  Z^B-2  Z^B-3  Z^B-4  Z^B-5



$Z^D =$



Hợp chất isoxazolin có công thức (I) được ưu tiên để sử dụng theo sáng chế

là:

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-6	Z^B-7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z^B-7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z^B-7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z^D-1	

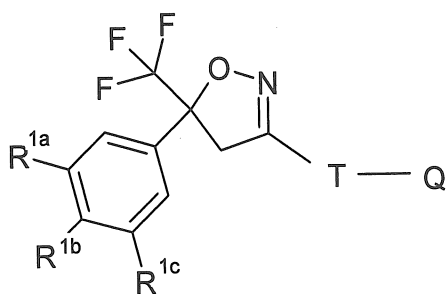
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-xyclo-propyl	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

Hợp chất isoxazolin được đặc biệt ưu tiên để sử dụng theo sáng chế là:

(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-xyclo-propyl	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂

5-Cl								
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

Hợp chất isoxazolin được ưu tiên hơn để sử dụng theo sáng chế có Công thức (II),

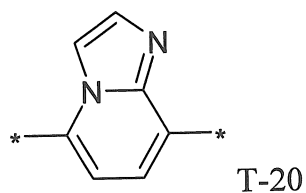
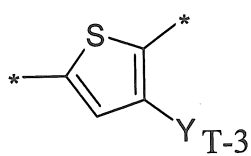
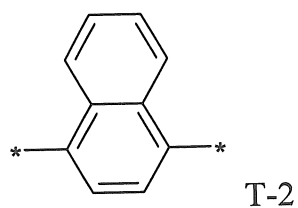
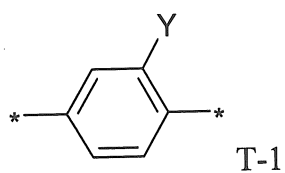


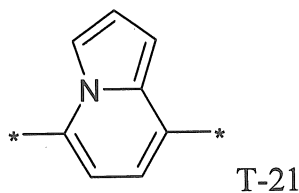
Công thức II

trong đó:

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} độc lập với nhau là hydro, Cl hoặc CF₃, tốt hơn là R^{1a} và R^{1c} là Cl hoặc CF₃ và R^{1b} là hydro,

T là:





trong đó:

Y là methyl, brom, Cl, F, CN hoặc C(S)NH₂, và

Q là như được mô tả trên đây.

Theo phương án được ưu tiên khác, trong Công thức (II), R³ là H và R⁴ là -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CF₃, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CF₃ hoặc -CH₂-CF₃.

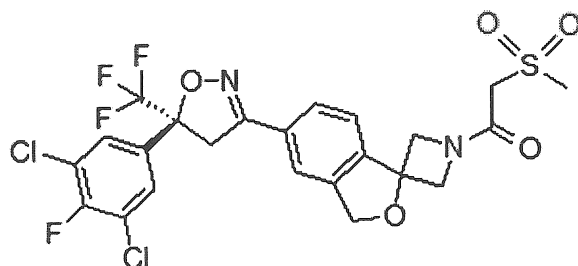
Theo phương án được ưu tiên, hợp chất isoxazolin là 4-[5-(3,5-diclophenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-2-metyl-N-[(2,2,2-triflo-etylcarbamoyl)-metyl]-benzamid (CAS RN 864731-61-3 - USAN fluralaner).

Theo phương án khác, hợp chất isoxazolin là (Z)-4-[5-(3,5-diclophenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-N-[(metoxyimino)metyl]-2-metylbenzamid (CAS RN 928789-76-8).

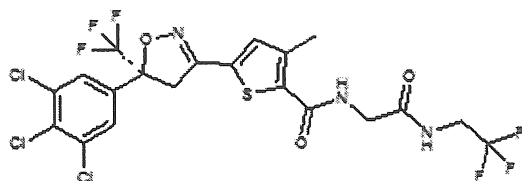
Theo phương án khác, hợp chất isoxazolin là 4-[5-(3,5-diclophenyl)-5-(triflometyl)-4H-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-(thietan-3-yl)benzamid (CAS RN 1164267-94-0) mà đã được bộc lộ trong WO2009/0080250.

Theo phương án được ưu tiên khác, hợp chất isoxazolin là 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamid (CAS RN 1093861-60-9, USAN - afoxolaner) mà đã được bộc lộ trong WO2007/079162.

Theo phương án khác, hợp chất isoxazolin là etanon, 1-[5'-[(5S)-5-(3,5-diclo-4-flophenyl)-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]spiro[azetidin-3,1'(3'H)-isobenzofuran]-1-yl]-2-(metylsulfonyl)-(Sarolaner) (CAS RN- 1398609-39-6).



Theo phương án khác, hợp chất isoxazolin là 2-thiophencarboxamit, 5-((5S)-4,5-dihydro-5-(3,4,5-triclophenyl)-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl)-3-metyl-N-(2-oxo-2-((2,2,2-trifloetyl)amino)etyl)-(INN Lotilaner) (CAS RN- 1369852-71-0).



Theo phương án khác, hợp chất isoxazolin là 5-[5-(3,5-diclophenyl)-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-3-metyl-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-2-thiophencarboxamit (CAS RN 1231754-09-8) mà đã được bộc lộ trong WO2010/070068.

Phương pháp (hoặc việc sử dụng) theo sáng chế bao gồm bước sử dụng hỗn hợp raxemic, ví dụ, các lượng bằng nhau của các chất đồng phân đối ảnh của các hợp chất isoxazolin này như được mô tả trên đây. Ngoài ra, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất isoxazolin được làm giàu so với hỗn hợp raxemic trong chất đồng phân đối ảnh có Công thức 1. Cũng được bao gồm là các chất đồng phân đối ảnh gần như tinh khiết của hợp chất isoxazolin này.

Khi được làm giàu đồng phân đối ảnh, thì một chất đồng phân đối ảnh sẽ có mặt với lượng lớn hơn chất đồng phân đối ảnh còn lại, và mức độ làm giàu có thể được xác định bởi thuật ngữ mức dư đồng phân đối ảnh ("ee"), được tính bằng $(2x-1) \cdot 100\%$, trong đó x là phần mol của chất đồng phân đối ảnh chiếm ưu thế trong hỗn hợp (ví dụ, ee bằng 20 % tương ứng với tỷ lệ các chất đồng phân đối ảnh bằng 60:40). Tốt hơn, nếu được phẩm để sử dụng theo sáng chế có mức dư chất

đồng phân đối ảnh ít nhất là 50 %; tốt hơn nữa nếu mức dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 75 %; tốt hơn nữa nếu mức dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 90 %; và tốt nhất nếu mức dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 94 % của chất đồng phân có hoạt tính hơn. Được đặc biệt lưu ý là các phương án tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh của chất đồng phân có hoạt tính hơn.

Hợp chất isoxazolin như được mô tả trên đây có thể có các tâm không đối xứng bổ sung. Phương pháp theo sáng chế bao gồm hỗn hợp racemic cũng như các cấu hình lập thể gần như tinh khiết và được làm giàu tại các tâm không đối xứng bổ sung này.

Các hợp chất isoxazolin trong bản mô tả này cũng bao gồm các chất đồng phân đối ảnh, muối và solvat cũng như N-oxit của nó mà có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường.

Hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên thường có mặt trong dược phẩm theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 mg/ml đến khoảng 100 mg/ml.

Dược phẩm được ưu tiên theo sáng chế là dung dịch cô đặc. Dung dịch cô đặc này chứa từ 1,5 mg/ ml đến 100 mg/ml hợp chất isoxazolin, đặc biệt là fluralaner.

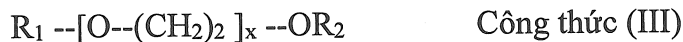
Dược phẩm theo sáng chế có các tính chất được đặc biệt có lợi, như ổn định khi bảo quản trong thời gian dài và không có hiện tượng kết tủa hợp chất isoxazolin sau khi pha loãng dược phẩm này trong nước.

Dược phẩm theo sáng chế chứa chất mang dược dụng chứa dietylen glycol monoethyl ete và chất hoạt động bề mặt polysorbat.

Chất mang này phải gần như tinh khiết về mặt dược lý hoặc thú y và các thành phần của nó phải không độc ở các lượng được sử dụng và phải tương thích với hợp chất isoxazolin.

Dietylglycol monoethyl ete được sử dụng làm dung môi trong chất mang

này. Dietylglycol monoethyl ete hoặc transcitol (CAS no. 31692-85-0) là hợp chất có công thức (III),



trong đó $R_1 = C_2H_5$, $R_2 = H$ và $x=2$.

Sản phẩm chứa dietylglycol monoethyl ete là, ví dụ, các sản phẩm đã biết và có sẵn trên thị trường, ví dụ dưới nhãn hiệu Transcitol® từ Gattefosse, (St Priest, France), cụ thể các sản phẩm Transcitol® V, P và HP.

Các tên gọi khác của dietylglycol monoethyl ete hoặc transcitol là: 1-hydroxy-3,6-dioxaoctan, 2-(2'-etoxyetoxy) etanol, 2-(2-etoxyethoxy) etanol, 3,6-dioxa-1-octanol, 3,6-dioxa-1-oktanol, 3,6-dioxaoctan-1-ol, aetyldiaetylglycol, APV, carbitol, carbitol xenlosolve, dung môi carbitol, DEGEE, DEGMEE, dietylen glycol etyl ete, dietylen glycol monoethyl ete, diglycol monoethyl ete, dioxitol, dowanol, dowanol 17, dowanol DE, ektasolve DE, etanol, 2,2'-oxybis-, monoethyl ete, etanol, 2-(2-etoxyetoxy)-, ete monoetylique du dietylen glycol, etoxy diglycol, etoxydiglycol, etyl carbitol, etyl dietylen glycol, etyl digol, etyldietylen glycol, etyl carbitol.

Dietylglycol monoethyl ete thường có mặt trong dược phẩm theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10 % đến khoảng 75 % trọng lượng của chất mang.

Theo một số phương án, dietylglycol monoethyl ete có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 15 % đến khoảng 60 % trọng lượng, từ khoảng 20 % đến khoảng 55 %, hoặc từ khoảng 25 % đến khoảng 50 % trọng lượng hoặc khoảng 12,5 %, 25 % hoặc 37,5 % trọng lượng của chất mang.

Theo một phương án, dược phẩm chứa ít nhất một dung môi bổ sung.

Theo một phương án, dược phẩm còn chứa etyl lactat. Etyl lactat, cũng được biết là etyl este của axit lactic, là este của monoaxit được tạo ra từ axit lactic và etanol.

Theo một số phương án, etyl lactat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10 % đến khoảng 50 % trọng lượng, hoặc từ khoảng 10 % đến khoảng 40 % trọng lượng hoặc khoảng 12,5 %, 25 % hoặc 37,5 % của chất mang.

Tốt hơn, nếu tỷ lệ của diethylenglycol monoethyl ete so với dung môi bổ sung, như etyl lactat bằng khoảng 75 %/25 % trọng lượng.

Theo một phương án, dung môi bổ sung này là dung môi pyrrolidon như 2 pyrol.

Theo một số phương án, 2 pyrol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10 % đến khoảng 30 % trọng lượng, hoặc khoảng 12,5 % hoặc 25 % trọng lượng của chất mang.

Chất hoạt động bề mặt polysorbat đã thể hiện các đặc tính có lợi trong được phẩm theo sáng chế. Nhìn chung, một hoặc hỗn hợp của nhiều hơn một chất hoạt động bề mặt polysorbat có thể có mặt.

Trong quá trình tiếp xúc với nước, chất hoạt động bề mặt polysorbat tạo ra mixen xung quanh hợp chất isoxazolin đã hòa tan trong diethylenglycol monoethyl ete và giữ hợp chất isoxazolin đã hòa tan này trong môi trường gốc nước.

Chất hoạt động bề mặt polysorbat (Sorbitan este, dẫn xuất poly(oxy-1,2 etandiyl), Tween) là chất có hoạt tính bề mặt không ion tan trong nước được tạo nên từ este và este-ete phức hợp có nguồn gốc từ rượu hexahydric, alkylen oxit và axit béo bằng cách bổ sung chuỗi polyoxyetylen vào hydroxyl của sorbitol và hexitrol anhydrit (hexitan và hexit) có nguồn gốc từ sorbitol và sau đó este hóa một phần với axit béo phổ biến như axit lauric, palmitic, stearic và oleic.

Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt polysorbat được chọn từ một hoặc nhiều Tween 20, Tween 40, Tween 60 và Tween 80, cũng được biết trong ngành công nghiệp được là polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60 và polysorbat 80. Polysorbat 20 (sorbitan monolaurat được polyoxyetylat hóa,) là laurat este, Polysorbat 60 (sorbitan monostearat được polyoxyetylat hóa) là hỗn

hợp của este stearat và palmitat; và polysorbat 80 (sorbitan monooleat được polyoxyetylat hóa) là oleat este.

Các chất hoạt động bề mặt polysorbat như vậy thường có sẵn trên thị trường và/hoặc có thể được điều chế bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một phương án được ưu tiên, chất hoạt động bề mặt polysorbat là polysorbat 80 (polyoxyetylen sorbitan monooleat, Tween 80) có tên hóa học là polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat, ví dụ có sẵn từ ICI Specialty Chemicals.

Chất hoạt động bề mặt polysorbat có mặt trong dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5 % đến khoảng 89 % trọng lượng của chất mang.

Theo một số phương án, nồng độ của chất hoạt động bề mặt polysorbat nằm trong khoảng từ khoảng 30 % đến khoảng 80 % trọng lượng, từ khoảng 50 % đến khoảng 75 % trọng lượng, hoặc khoảng 75 % trọng lượng của chất mang.

Tỷ lệ của dietylen glycol monoethyl ete so với chất hoạt động bề mặt polysorbat là < 50:50 % trọng lượng, tốt hơn là 15/85, 20/80, 25/75, 30/70, 35/65, 40/60 % trọng lượng. Theo một phương án, tỷ lệ này tốt hơn là khoảng 25/75 % trọng lượng. Tỷ lệ này đã được thấy là tạo ra dược phẩm đặc biệt ổn định.

Ngoài ra, chất mang có thể chứa các thành phần hoặc chất phụ gia không có hoạt tính khác đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ như được mô tả trong “Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy” (20th Edition, 2000), tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Tùy ý, dược phẩm cũng có thể chứa chất chống tạo bọt, như ví dụ, như tương simethicon 30 % USP, natri oleat, natri caprylat hoặc hỗn hợp của chúng.

Chất chống tạo bọt có mặt với nồng độ đủ để ngăn ngừa sự tạo thành bọt

khi được phẩm theo sáng chế được pha loãng với nước. Nhũ tương simethicon có thể có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 % trọng lượng đến khoảng 0,005 % trọng lượng của chất mang.

Tùy ý, dược phẩm cũng có thể chứa chất bảo quản. Chất bảo quản là chất đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, và có thể, ví dụ, là rượu benzylic, muối butylparaben natri, muối metylparaben natri, muối propylparaben natri và hỗn hợp của chúng. Nhìn chung, chất bảo quản có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 % đến khoảng 3 % trọng lượng của chất mang.

Tùy ý, dược phẩm cũng có thể chứa chất chống oxy hóa. Chất chống oxy hóa là chất đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, và có thể là, ví dụ, hydroanisol được butyl hóa, hydrotoluen được butyl hóa, tocopherol và dẫn xuất của nó dưới dạng α -Tocopherol polyetylen glycol succinat và hỗn hợp của chúng. Nhìn chung, chất chống oxy hóa có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1 % đến khoảng 10 % trọng lượng của chất mang.

Một khía cạnh của sáng chế là sử dụng dược phẩm theo sáng chế để sản xuất thuốc để ngăn ngừa hoặc xử lý sự lây nhiễm vật ký sinh ở động vật.

Thuật ngữ "xử lý" hoặc các biến thể ngữ pháp của nó dùng để chỉ việc áp dụng hoặc sử dụng dược phẩm theo sáng chế cho động vật có sự lây nhiễm vật ký sinh để tiêu diệt vật ký sinh hoặc làm giảm số lượng vật ký sinh lây nhiễm động vật này.

Hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế có thể là, ví dụ, diệt trứng, diệt ấu trùng và/hoặc diệt loài trưởng thành hoặc sự kết hợp các tác dụng này. Hiệu quả này có thể thể hiện một cách trực tiếp, tức là tiêu diệt vật ký sinh ngay tức thì hoặc sau một khoảng thời gian, ví dụ, khi xảy ra hiện tượng lột xác, hoặc bằng cách phá hủy trứng của chúng, hoặc một cách gián tiếp, ví dụ làm giảm số lượng trứng đẻ ra và/hoặc tỷ lệ nở.

“Phòng ngừa” hoặc “ngăn ngừa” nghĩa là ngăn ngừa sự lây nhiễm vật ký

sinh mới ở động vật bằng cách tiêu diệt vật ký sinh trưởng thành và giai đoạn phát triển/ấu trùng bất kỳ, mà có khả năng lây nhiễm vật chủ, trước sự lây nhiễm của vật chủ hoặc trực tiếp sau khi lây nhiễm vật chủ đã được bảo vệ hoặc bằng cách ngăn ngừa sự sản sinh thế hệ sau của vật ký sinh, ví dụ, làm giảm số lượng trứng đẻ ra và/hoặc tỷ lệ nở.

"Lượng hiệu quả" là lượng hoặc khối lượng của hợp chất isoxazolin cần để làm thuyên giảm hoặc làm giảm số lượng vật ký sinh trên động vật và/hoặc trong môi trường của động vật, ví dụ, nhà/tòa nhà, và/hoặc để ức chế quá trình phát triển sự lây nhiễm vật ký sinh ở động vật, toàn bộ hoặc một phần.

Lượng này được xác định một cách dễ dàng bằng cách quan sát hoặc phát hiện số lượng vật ký sinh trên động vật hoặc trong môi trường của động vật (ví dụ bằng bẫy) cả trước và sau khi sử dụng hợp chất isoxazolin thông qua nước uống cho động vật này, ví dụ, số lượng vật ký sinh được làm giảm, sau lần sử dụng đầu tiên, xuống 5 % đến 100 %.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm chứa chế phẩm như vậy để sử dụng trong ngăn ngừa hoặc xử lý sự lây nhiễm vật ký sinh. Sự lây nhiễm vật ký sinh này có thể là sự lây nhiễm ngoại ký sinh hoặc nội ký sinh.

Theo một phương án, sự lây nhiễm vật ký sinh cần được ngăn ngừa hoặc xử lý là sự lây nhiễm ngoại ký sinh. Ví dụ cụ thể về ngoại ký sinh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bọ chét (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides sp.* và các loài tương tự), tíc (*Rhipicephalus sp.*, *Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*, *Amblyomma sp.*, *Haemaphysalis sp.*, *Boophilus sp.* và các loài tương tự), và mạt (*Demodex sp.*, *Sarcoptes sp.*, *Otodectes sp.*, *Cheyletiella sp.*, *Dermanyssus sp.*, *ornithonyssus spp.* và các loài tương tự), rận (*Trichodectes sp.*, *Felicola sp.*, *Linognathus sp.*, và các loài tương tự), muỗi (*Aedes sp.*, *Culex sp.*, *Anopheles sp.*, và các loài tương tự) và ruồi (*Hematobia sp.* bao gồm *Haematobia irritans*, *Musca sp.*, *Stomoxys sp.* bao gồm *Stomoxys calcitrans*, *Dermatobia sp.*, *Cochliomyia sp.*, và các loài tương tự).

Nhìn chung, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho tất cả các loài động vật cần xử lý hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm vật ký sinh như lợn, gia súc, ngựa, dê, cừu, mèo, chó, gia cầm và cá.

Theo một phương án, động vật là động vật nuôi theo đàn như lợn, gia súc, dê, cừu hoặc gia cầm.

Theo phương án khác, động vật là vật nuôi trong nhà như chó, mèo hoặc ngựa. Theo phương án khác, động vật là gia cầm hoặc lợn.

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế được sử dụng bằng đường dùng toàn thân. "Dùng toàn thân" là việc sử dụng ở vị trí xa với vị trí mà tại đó các vật ký sinh đích ẩn náu ít nhất một phần.

Với đường dùng toàn thân, ít nhất một phần hợp chất đạt đến vật ký sinh đích thông qua dòng máu của động vật nhận, các dịch khác của cơ thể (dịch bạch huyết), và/hoặc mô (ví dụ, mô da hoặc mô mỡ).

Thông thường, vật ký sinh tiêu hóa hợp chất cùng với máu của động vật nhận, các dịch khác của cơ thể, và/hoặc mô.

Việc dùng toàn thân có thể được thực hiện ở một số dạng, ví dụ qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa hoặc khu trú.

Dược phẩm có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa, như bằng cách tiêm trong cơ, tiêm trong tĩnh mạch, hoặc tiêm dưới da.

Theo cách khác (hoặc ngoài ra), dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng toàn thân theo cách dùng khu trú sử dụng chế phẩm qua da (tức là, chế phẩm xuyên qua da).

Chế phẩm qua da này có thể, ví dụ, ở dạng ngâm, chấm, rót, hoặc phun. Đặc biệt là trong trường hợp chế phẩm phun, dược phẩm có thể được pha loãng với nước để tạo thành chế phẩm phun.

Theo cách khác, dược phẩm có thể được sử dụng dưới dạng tắm hoặc ngâm, ví dụ cho cừu hoặc gia súc. Để bảo chế sản phẩm để tắm hoặc ngâm,

được phẩm được pha loãng với nước.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được pha loãng trực tiếp với nước, hoặc dung dịch được pha loãng trước (mixin) như được mô tả dưới đây được pha loãng với lượng nước xác định cho đến khi đạt được (lượng) nồng độ hiệu quả của hợp chất isoxazolin trong nước hoặc đường dùng mong muốn.

Dung dịch được pha loãng trước (mixin) có thể được bào chế từ dược phẩm như được mô tả trên đây (dung dịch cô đặc) bằng cách pha với lượng nước xác định. Dung dịch đã pha loãng trước như vậy có thể được pha loãng tiếp trong 1 đến 5 bước. Dung dịch đã pha loãng trước chứa 1 đến 85 % thể tích là nước, đặc biệt là 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 hoặc 85 %. Dung dịch này có thể được sử dụng cho động vật ở dạng nước uống đã pha thuốc.

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế được sử dụng toàn thân bằng cách dùng qua đường miệng ở dạng liều lượng đơn vị, như, ví dụ, dung dịch, huyền phù (gốc nước hoặc không gốc nước), nhũ tương (dầu trong nước hoặc nước trong dầu), cốm ngọt, xi rô, hoặc dung dịch tắm ướt.

Một cách sử dụng dạng liều lượng đơn vị dùng qua đường miệng được ưu tiên là dùng dung dịch tắm ướt mà, ví dụ, được sử dụng cùng với “súng tắm ướt” qua miệng của động vật, đặc biệt là động vật nhai lại, ví dụ cừu, dê hoặc gia súc, đặc biệt là cừu.

Theo cách khác, việc sử dụng qua đường miệng có thể được thực hiện thông qua thức ăn hoặc nước uống của động vật nhận, ví dụ, đối với thức ăn, nó có thể được phân tán kỹ trong thức ăn thông thường của động vật nhận, được sử dụng dưới dạng phủ lên trên mặt thức ăn, hoặc chất lỏng được bổ sung vào thức ăn thành phẩm.

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm thường được sử dụng qua đường miệng thông qua nước uống. Do đó, sáng chế cũng đề xuất dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong ngăn ngừa hoặc xử lý sự lây nhiễm động vật chân khớp ký sinh ở động vật.

Phần ví dụ (xem Ví dụ 5) đã cho thấy rằng dược phẩm có thể được sử dụng để kiểm soát một cách hiệu quả sự lây nhiễm động vật chân khớp ký sinh ở động vật.

Ví dụ 5 cho thấy rằng việc sử dụng cho gia cầm nước uống chứa dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất isoxazolin như được mô tả trong bản mô tả này, trong trường hợp này là fluralaner, tạo ra tỷ lệ ức chế 99 % mật đờ ở gia cầm trong ít nhất 15 ngày. Thông qua tác dụng ức chế vật ký sinh này, có thể phá vỡ chu kỳ sống của động vật chân khớp ký sinh và có thể ngăn chặn việc thiết lập quần thể đáng kể mới trong đơn vị sản xuất đối với toàn bộ chu kỳ sản xuất.

Theo một phương án, động vật này là gà đẻ trứng, sản xuất trứng cho con người tiêu thụ. Dược phẩm này cũng được đề cập đến là “dược phẩm cô đặc” hoặc là “dung dịch cô đặc”.

Dược phẩm này có thể được bào chế bởi các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các quy trình này bao gồm, ví dụ, nhiều quy trình trộn, hòa tan, và nhũ hóa đã biết.

Tốt hơn, nếu dược phẩm được dự định dùng để bào chế nước uống đã pha thuốc để sử dụng thuốc cho động vật thông qua nước uống của động vật.

Do đó, phương án khác theo sáng chế đề xuất nước uống đã pha thuốc chứa hỗn hợp gồm dược phẩm như được bộc lộ trên đây và nước.

Nhìn chung, nước uống đã pha thuốc là nước uống chứa thành phần có hoạt tính dược lý và nước.

Nước uống đã pha thuốc được bào chế bằng cách trộn và pha loãng lượng (thể tích) của dược phẩm như được mô tả trên đây với nước cho đến khi đạt được nồng độ của hợp chất isoxazolin tạo ra lượng hiệu quả của hợp chất isoxazolin cho số lượng động vật được xử lý bằng lượng nước uống tương ứng với lượng sẽ được tiêu thụ trong khoảng thời gian xử lý ở mức lớn bởi các động vật này.

Dung dịch được pha loãng trước (mixen) mà có thể được sử dụng để bào chế nước uống đã pha thuốc như được mô tả trên đây, có thể được bào chế từ được phẩm như được mô tả trên đây (dung dịch cô đặc) bằng cách trộn với lượng nước uống xác định.

Dung dịch đã pha loãng trước có thể được pha loãng tiếp trong 1 đến 5 bước để bào chế nước uống đã pha thuốc. Dung dịch đã pha loãng trước chứa 1 đến 85 % thể tích là nước, đặc biệt là 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 hoặc 85 %.

Một khía cạnh của sáng chế đề xuất phương pháp bào chế nước uống đã pha thuốc trong đó được phẩm được pha loãng bằng cách bơm thông qua hệ thống bơm định lượng trong hệ thống cung cấp nước hoặc bằng cách trộn với nước trong thùng cấp thuốc.

Thông qua nước uống đã pha thuốc, được phẩm như được mô tả trên đây có thể được phân phối đến động vật đích thông qua hệ thống cung cấp nước uống được lựa chọn bằng cách trộn và pha loãng được phẩm với nước uống trong thùng nước chính hoặc thùng bảo quản và cấp thuốc riêng rẽ.

Theo cách khác, nước uống đã pha thuốc có thể được bào chế bằng cách bơm được phẩm theo sáng chế liên tiếp vào hệ thống vòng áp lực cao hoặc thấp để phân phối nước uống, sử dụng thiết bị phân phối liều lượng hoặc hệ thống bơm định lượng hoặc hệ thống cấp thuốc định liều lượng.

Hệ thống bơm định lượng dựa trên bơm phân phối lượng chất cô xác định vào đường ống nước ở tỷ lệ pha loãng thông thường từ 1 đến 5 %.

Trong hệ thống bơm định lượng, có thể sử dụng hệ thống bơm định lượng điện tử như KONTI-DOS từ Buerkert hoặc bơm định lượng cơ khí như bơm định lượng sử dụng năng lượng nước DOSATRON®, dụng cụ chuyên thuốc theo tỷ lệ, được điều khiển bằng nước DOSMATIC®. Nhiều loại thiết bị lắp đặt trên cánh đồng cũng liên quan đến hệ thống cấp nước: hệ thống đầu cố định hoặc vòng kín có chiều dài khác nhau với các vật liệu đường ống khác

nhau (ví dụ PVC, sắt mạ kẽm) và máng uống được làm thích ứng với động vật đích như máng uống hình chuông, núm uống.

Theo một phương án, dược phẩm có thể được sử dụng để xử lý hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm vật ký sinh ở động vật, đặc biệt là động vật nuôi (ví dụ, gia súc, gia cầm và lợn) chứa hợp chất isoxazolin ví dụ fluralaner, thông qua hệ thống cung cấp nước uống.

Nồng độ cuối cùng của hợp chất isoxazolin trong nước uống đã pha thuốc là tùy thuộc vào lượng hiệu quả, cân nặng của động vật, sự tiêu thụ nước của động vật và khoảng thời gian xử lý. Nhìn chung, lượng hiệu quả cho mỗi kg cân nặng của động vật cần được xử lý là tùy thuộc vào sự lây nhiễm loài vật ký sinh được xử lý và lượng này là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dụng cụ chuyển thuốc sử dụng ví dụ 10 ml dược phẩm như được xác định trên đây (dung dịch cô đặc) và pha loãng tiếp với nước ở tỷ lệ khoảng 1:200 để thu được nước uống đã pha thuốc có nồng độ hợp chất isoxazolin, ví dụ, fluralaner nằm trong khoảng từ 0,001 đến khoảng 1 mg/ml, đặc biệt là từ khoảng 0,05 đến khoảng 0,5 mg/ml.

Theo một phương án, nước đã pha thuốc có nồng độ hợp chất isoxazolin nằm trong khoảng từ 0,002 đến 0,2 mg/ml.

Theo một phương án cụ thể đối với hợp chất isoxazolin, cụ thể là fluralaner, nồng độ trong nước uống đã pha thuốc được tính toán để tạo ra lượng fluralaner đích cho mỗi kilogam cân nặng (BW) của gia cầm được xử lý nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 2 mg fluralaner cho mỗi kilogam cân nặng cho mỗi ngày.

Lượng này có mặt trong lượng nước uống thường được tiêu thụ bởi gia cầm được xử lý trong khoảng thời gian xử lý từ 2 đến 24 giờ, tốt hơn là 4-5 đến 8 giờ.

Dược phẩm có thể được làm cho sẵn có trong khoảng thời gian xử lý

cho từng động vật; hoặc đồng thời cho nhóm động vật hoặc tất cả động vật trong một chuồng (lồng) hoặc trang trại thông qua nước uống đã pha thuốc.

Việc sử dụng được phẩm thông qua nước uống đã pha thuốc như được nêu trên đây đặc biệt hữu dụng cho gia cầm và lợn. Trong trường hợp của gia cầm, nó đặc biệt hữu dụng cho gà giò và gà tây.

Việc sử dụng được phẩm thông qua nước uống đã pha thuốc như được nêu trên đây đặc biệt hữu dụng cho nhiều loại gia cầm được nuôi trên quy mô thương mại, như, gà đẻ trứng, gà mái tơ nuôi hoặc gà thay thế, giống gà mái đẻ, gà giò, và gà mái tơ nuôi dạng gà giò và gia cầm gây giống.

Tuy nhiên, việc sử dụng được phẩm thông qua nước uống đã pha thuốc như được nêu trên đây cũng có thể được sử dụng ở các loại gia cầm khác, như ví dụ gà tây, ngỗng, vịt, chim bồ câu, chim cú hoặc gà lôi.

Việc sử dụng cho gia cầm được nuôi để gây giống hoặc đẻ trứng mà được nuôi lâu hơn khoảng 8 tuần là được ưu tiên. Điều này bao gồm các gia cầm hiện không (chưa) đẻ trứng (như ví dụ gà thay thế). Đặc biệt ưu tiên là sử dụng cho gà đẻ trứng.

Thuật ngữ "gà đẻ trứng" hoặc "gà mái đẻ" là thuật ngữ chung cho gà mái trưởng thành (gà nuôi ở trang trại phổ biến (*Gallus domesticus*)), chủ yếu được nuôi để đẻ trứng. Trứng này nhìn chung được sử dụng làm thực phẩm cho người.

Tần suất xử lý bằng được phẩm thông qua nước uống đã pha thuốc là tùy thuộc vào vật ký sinh cần được xử lý hoặc ngăn ngừa (và chu kỳ sống sinh học của nó) và chu kỳ sản xuất của động vật chủ được xử lý.

Dược phẩm theo sáng chế được sử dụng thông qua nước uống đã pha thuốc ít nhất một, hoặc hai lần cho mỗi chu kỳ sản xuất của động vật chủ được xử lý (ví dụ thời gian đẻ trứng trong trường hợp gà đẻ trứng).

Bằng cách sử dụng được phẩm thông qua nước đã pha thuốc có thể thu

được hiệu quả chống lại vật ký sinh cao hơn, do có thể tác động đến các giai đoạn khác nhau trong vòng đời của vật ký sinh. Nhờ chế độ sử dụng này, quần thể vật ký sinh có thể được làm giảm xuống mức mà chỉ gây hại nhỏ đến động vật cũng như làm giảm năng suất ở mức nhỏ nhất.

Đối với một số vật ký sinh, việc sử dụng một lần được phẩm thông qua nước uống đã pha thuốc có thể không kiểm soát được tất cả các giai đoạn của vật ký sinh vì một số giai đoạn cụ thể của vật ký sinh không được nuôi bởi động vật, hoặc không được kiểm soát một cách đầy đủ bằng việc sử dụng được phẩm thông qua nước uống đã pha thuốc.

Với việc sử dụng liều thứ hai của được phẩm thông qua nước uống đã pha thuốc, có thể kiểm soát được các vật ký sinh, mà phát triển (theo vòng đời của vật ký sinh) từ các giai đoạn của vật ký sinh không miễn cảm hoặc khó kiểm soát, ví dụ, vật ký sinh trưởng thành từ giai đoạn còn non của vật ký sinh (như trứng, nhộng trần hoặc nhộng bọc) trong giai đoạn này.

Đặc biệt ưu tiên là việc sử dụng được phẩm thông qua nước uống đã pha thuốc một hoặc hai lần cách nhau khoảng 7 ngày hoặc 14 ngày (tùy thuộc vào chu kỳ sống của vật ký sinh và chu kỳ sản xuất của động vật chủ) trong chu kỳ sản xuất. Đặc biệt ưu tiên là việc sử dụng cách nhau 7 ngày.

Theo một phương án, được phẩm thông qua nước uống đã pha thuốc được sử dụng để xử lý hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm mạt. Một số mạt nhất định di trú từ chim, động vật gặm nhấm, nguyên liệu thức ăn, chất thực vật và bụi nhà và có thể tấn công và quấy rầy động vật và người. Có các loại mạt khác nhau bao gồm mạt gà phương Bắc (*Ornithonyssus sylviarum*), mạt gà đỏ (*Dermanyssus gallinae*), mạt nang (*Demodex folliculorum*), mạt ngựa hoặc ghẻ (*Sarcoptes* spp., *Cheyletiella* spp., *Psoroptes* spp.).

Theo phương án được ưu tiên, sự lây nhiễm mạt là sự lây nhiễm mạt ở gia cầm, đặc biệt là *Dermanyssus* sp. (ví dụ *D. gallinae*) và/hoặc *Ornithonyssus* sp., đặc biệt là *Ornithonyssus sylviarum*.

Theo một phương án, việc sử dụng được phẩm thông qua nước uống đã pha thuốc theo sáng chế kiểm soát các giai đoạn của động vật chân khớp ký sinh, như được mô tả trên đây có mặt trong môi trường của động vật gia cầm. Các giai đoạn của động vật chân khớp ký sinh có thể là tất cả các giai đoạn của chu kỳ sống đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, tức là cả giai đoạn còn non (phát triển/ấu trùng) và giai đoạn trưởng thành.

Theo một phương án, việc sử dụng được phẩm thông qua nước uống đã pha thuốc theo sáng chế kiểm soát động vật chân khớp trong môi trường của động vật gia cầm, và đặc biệt là gà giò mà nhìn chung không lây nhiễm động vật một cách trực tiếp, nhưng gây hại cho động vật, như bộ đêm chẳng hạn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Bào chế dung dịch cô đặc

Các chế phẩm được bào chế theo quy trình sau:

Lượng chất hoạt động bề mặt và dung môi yêu cầu được đong vào đồ chứa thích hợp và các chất phụ gia được rót vào bình sản xuất và được cân lại để đưa vào lượng yêu cầu. Hỗn hợp được khuấy cho đến khi đồng nhất hoàn toàn. Hoạt chất (hợp chất isoxazolin) được bổ sung vào hỗn hợp chất hoạt động bề mặt/dung môi trong điều kiện khuấy bằng cánh khuấy khử đông tụ và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện khuấy bằng cánh khuấy khử đông tụ cho đến khi hoạt chất hòa tan hoàn toàn.

Bằng phương pháp này, các chế phẩm (dung dịch cô đặc) chứa 1 % trọng lượng Fluralaner sau được bào chế:

Thành phần	Chế phẩm (% trọng lượng)
Transcutol V	25 %
Tween 80	75 %

Thành phần	Chế phẩm (% trọng lượng)
Etyl lactat	12,5 %
Transcutol HP	12,5 %
Tween 80	75 %

Thành phần	Chế phẩm (% trọng lượng)
Etyl lactat	25 %
Transcutol HP	25 %
Tween 80	50 %

Thành phần	Chế phẩm (% trọng lượng)
Etyl lactat	37,5 %
Transcutol HP	37,5 %
Tween 80	25 %

Thành phần	Chế phẩm (% trọng lượng)
Soluphor P	12,5 %
Transcutol HP	12,5 %
Tween 80	75 %

Thành phần	Chế phẩm (% trọng lượng)
Soluphor P	25 %
Transcutol HP	25 %
Tween 80	50 %

Độ ổn định của dung dịch cô đặc trong lọ thủy tinh dung tích 10 ml được kiểm tra ở 25°C/60 %RH và 40°C/75 %RH trong 12 tháng. Dung dịch ổn định ít nhất 12 tháng ở 25°C/60 %RH và 40°C/75 %RH.

Ví dụ 2

Bào chế dung dịch được pha loãng trước (mixen)

Các dung dịch được pha loãng trước được bào chế bằng cách chuẩn bị dung dịch chứa 10 % trọng lượng fluralaner trong transcutool V hoặc hỗn hợp transcutool V/etyl lactat trong lọ thủy tinh dung tích 10 ml và bổ sung chất hoạt động bề mặt và lắ. Sau đó, nước tinh khiết được bổ sung vào hỗn hợp dung môi/chất hoạt động bề mặt và lắ.

Độ ổn định của dung dịch fluralaner đã được pha loãng ở 1 µg/ml (lọ thủy tinh dung tích 10 ml Tween 80/Transcutool V 75/25) được kiểm tra. Các dung dịch ổn định trong 2 ngày ở 25°C/60 %RH và ít nhất 15 ngày ở 2-8°C.

Các dung dịch được pha loãng trước sau đây được bào chế và độ ổn định của dung dịch (tạo thành kết tủa) được thử nghiệm. Các dung dịch được pha loãng trước được quan sát ở t=0 và một lượng nhỏ được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2-8°C và một lượng nhỏ ở 40°C/75 % RH trong 28 ngày. Độ ổn định của dung dịch (kết tủa) được đánh giá bằng mắt thường vào ngày D0, D1, D2, D5, D7, D14, D21 và D28.

Các chế phẩm đã được đánh giá được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây:

TRV= Transcutool V, EL= Etyl lactat

Nồng độ Fluralaner mg/g	Dung môi TRV= Transcutool V, EL= Etyl lactat	Chất hoạt động bề mặt	Nước
99	10 % EL/TRV	89 % Tween 80	1 %
99	10 % TRV	89 % Tween 80	1 %
95	10 % EL/TRV	85 % Tween 80	5 %
95	10 % TRV	85 % Tween 80	5 %
90	10 % EL/TRV	80 % Tween 80	10 %
90	10 % TRV	80 % Tween 80	10 %
80	10 % EL/TRV	70 % Tween 80	20 %
80	10 % TRV	70 % Tween 80	20 %
70	10 % EL/TRV	60 % Tween 80	30 %
70	10 % TRV	60 % Tween 80	30 %
60	10 % EL/TRV	50 % Tween 80	40 %
60	10 % TRV	50 % Tween 80	40 %
50	10 % EL/TRV	40 % Tween 80	50 %
50	10 % TRV	40 % Tween 80	50 %

45	10 % EL/TRV	35 % Tween 80	55 %
45	10 % TRV	35 % Tween 80	55 %
45	20 % EL/TRV	70 % Tween 80	10 %
40	10 % EL/TRV	30 % Tween 80	60 %
40	10 % TRV	30 % Tween 80	60 %
40	20 % EL/TRV	60 % Tween 80	20 %
40	20 % TRV	60 % Tween 80	20 %
35	10 % TRV	25 % Tween 80	65 %
35	10 % EL/TRV	25 % Tween 80	65 %
35	20 % EL/TRV	50 % Tween 80	30 %
35	20 % TRV	50 % Tween 80	30 %
30	10 % EL/TRV	20 % Tween 80	70 %
30	10 % TRV	20 % Tween 80	70 %
30	20 % EL/TRV	40 % Tween 80	40 %
30	20 % TRV	40 % Tween 80	40 %
30	30 % EL/TRV	60 % Tween 80	10 %
30	30 % TRV	60 % Tween 80	10 %
25	10 % EL/TRV	15 % Tween 80	75 %
25	10 % TRV	15 % Tween 80	75 %
25	20 % EL/TRV	30 % Tween 80	50 %
25	20 % /TRV	30 % Tween 80	50 %
25	30 % EL/TRV	45 % Tween 80	25 %
25	30 % TRV	45 % Tween 80	25 %
20	10 % TRV	10 % Tween 80	80 %
20	10 % EL/TRV	10 % Tween 80	80 %
20	20 % EL/TRV	20 % Tween 80	60 %
20	20 % TRV	20 % Tween 80	60 %
20	30 % EL/TRV	30 % Tween 80	40 %
20	30 % TRV	30 % Tween 80	40 %
20	40 % EL/TRV	40 % Tween 80	20 %
20	40 % TRV	40 % Tween 80	20 %
15	10 % TRV	5 % Tween 80	85 %
15	10 % EL/TRV	5 % Tween 80	85 %
15	20 % EL/TRV	10 % Tween 80	70 %
15	20 % TRV	10 % Tween 80	70 %
15	30 % EL/TRV	15 % Tween 80	55 %
15	30 % TRV	15 % Tween 80	55 %
15	40 % EL/TRV	20 % Tween 80	40 %
15	40 % TRV	20 % Tween 80	40 %
15	50 % EL/TRV	25 % Tween 80	25 %
15	50 % TRV	25 % Tween 80	25 %

Kết quả:

Nghiên cứu về độ ổn định của các dung dịch đã được pha loãng chứa

fluralaner trong etyl lactat/Transcutol V/Tween 80/nước tinh khiết: Không quan sát thấy chất kết tủa của fluralaner với các dung dịch đã pha loãng trong 5 ngày sau khi pha loãng ngoại trừ đối với dung dịch đã pha loãng EL/TRV- TW80'-W-40-20-40 mà được kết tủa vào Ngày 5, nhưng không kết tủa trong quan sát bất kỳ khác trong khoảng thời gian 28 ngày.

Nghiên cứu về độ ổn định của các dung dịch đã được pha loãng Transcutol V/Tween 80/Nước tinh khiết: Chỉ có một dung dịch đã được pha loãng, TRV-TW80-W-10-5-85 tạo thành kết tủa vào Ngày 5 ở nhiệt độ 2-8°C và 40°C/75 % RH.

Ví dụ 3

Độ ổn định của nước uống đã pha thuốc

Độ ổn định của dung dịch Fluralaner đã được pha loãng ở 1 µg/ml, 2 µg/ml, 10 µg/ml và 20 µg/ml (Tween 80/Transcutol V 75/25 trong các đường ống 25 m (vật liệu PE) được đánh giá. Các dung dịch ổn định trong 4 giờ (mô phỏng xử lý).

Ví dụ 4

Nghiên cứu kỹ thuật

Nghiên cứu được tiến hành trong chuồng gia cầm thương mại đối với khoảng 36000 gà thay thế với 4 dây chuồng mỗi dây với 3 mức. 4 đường ống nước bằng PVC đầu cố định, (dài 78 m) cấp nước cho mỗi dây chuồng.

Núm uống (loại Big Dutchman “núm uống bắt vít” và “Đỉnh”, được lắp cốc hứng bằng nhựa một nhánh) được lắp với đường ống nước. Trong cơ cấu này, sự phân phối của chế phẩm cô đặc đến núm uống sử dụng cả hệ thống bơm định lượng và thùng cấp thuốc được đánh giá.

a) Bơm định lượng

Bơm định lượng và đồ chứa dung dịch gốc của nó được lắp đặt trong ống nước bắt đầu từ đường ống cấp nước và kết thúc ở thùng nước được đo là

105 L.

Bơm định lượng được đặt ở tốc độ bơm 5 %. Đồ chứa dung dịch gốc được nạp tổng cộng 8,8 L ($175 \times 0,05$ [5 %]).

Ngay khi đồ chứa được nạp, thể tích tính toán 193 mL của chế phẩm cô đặc được rót vào đồ chứa và sau đó được khuấy.

Bơm định lượng được nối với đường ống phân phối nước và hệ thống đường ống được nạp nước đã pha thuốc.

b) Thùng cấp thuốc

Thùng cấp thuốc được nạp 175 L nước vôi. Thể tích tính toán 193 mL của chế phẩm cô đặc được rót vào đồ chứa và sau đó được khuấy.

Thùng cấp thuốc được nối với đường ống phân phối nước và hệ thống đường ống được nạp nước đã pha thuốc.

Không có động vật nào có mặt trong lồng. Do đó, đường nước được mở 10 phút một lần để mô phỏng dòng nước uống liên tục (gián đoạn). Vào mỗi lần tháo nước, 7,3 L nước đã pha thuốc được để tháo ra ở phía đầu cố định của đường ống.

Các mẫu của nước đã pha thuốc được lấy từ 6 núm uống: núm uống đầu tiên và cuối cùng trong ống dẫn máng uống, và từ 4 núm uống có khoảng cách bằng nhau tại các thời điểm xác định trước, tối đa 4 giờ và phân tích nồng độ fluralaner.

Kết quả:

Bảng 2: Hệ thống thùng cấp thuốc: nồng độ Fluralaner trong núm uống -
Phần trăm nồng độ danh định: $11,0 \mu\text{g/mL} = 100 \%$

	T30 phút	T60 phút	T 120 phút	T 180 phút	T 240 phút
Núm uống 1	-5	-4	-4	-5	-10
Núm uống 2	-7	-5	-4	-5	-4
Núm uống 3	-5	-4	-4	-4	-4
Núm uống 4	-6	-5	-4	-4	-3
Núm uống 5	-8	-4	-4	-4	-6

Núm uống 6	-6	-6	-4	-5	-4
------------	----	----	----	----	----

Bảng 3: Hệ thống bơm định lượng: nồng độ Fluralaner trong núm uống -
Phần trăm nồng độ danh định: $9,7 \mu\text{g/mL} = 100 \%$

	T30 phút	T60 phút	T 120 phút	T 180 phút	T 240 phút
Núm uống 1	-10	-10	-9	-9	-9
Núm uống 2	-9	-14	-12	-9	-9
Núm uống 3	-9	-10	-10	-14	-14
Núm uống 4	-12	-16	-14	-10	-10
Núm uống 5	-12	-10	-11	-10	-10
Núm uống 6	-26	-10	-11	-11	-10

Nồng độ fluralaner trong nước uống vẫn không đổi theo thời gian và dọc theo đường nước uống với sai số khoảng 20 % nhìn chung chấp nhận được ở dạng sử dụng này (lên đến 4 giờ).

Ví dụ 5

Nghiên cứu công hiệu

Công hiệu của fluralaner được sử dụng qua đường miệng thông qua nước uống đã pha thuốc, để kiểm soát sự lây nhiễm mật đỏ ở gia cầm được kích thích một cách nhân tạo (*Dermanyssus gallinae*) ở gà đẻ trứng được kiểm tra. Nhóm A - D (n=6) được xử lý bằng các liều 2, 1 và 0,5 mg fluralaner/kg BW một lần hoặc 1 mg fluralaner/kg BW hai lần (0,5 mg/kg BW vào 2 thời điểm).

Vật liệu và phương pháp:

Sự tiêu thụ nước uống trong mỗi nhóm được xác định 3 ngày trước khi sử dụng để tính toán sự tiêu thụ nước trung bình hằng ngày. Nước đã pha thuốc được bào chế bằng cách pha loãng dung dịch fluralaner (10 mg/mL) như được thể hiện trong bảng dưới đây đến nồng độ Fluralaner theo tính toán.

Thành phần	Chế phẩm (% trọng lượng)	Chế phẩm (mg/mL)	Chức năng
Fluralaner	0,95 %	10	Hoạt chất
Transcutol V (dietylen glycol monoethyl ete)	24,76 %	Lên đến 1mL*	Dung môi
Tween 80	74,29 %		Chất hoạt động bề mặt

Vào ngày D0 (nhóm D bổ sung vào ngày D7), gà mái trong nhóm A-D nhận được fluralaner thông qua nước uống đã pha thuốc. Nhóm E tùy ý nhận được nước uống không được pha thuốc.

Liều sử dụng được tính toán dựa trên cân nặng trung bình của mỗi nhóm xử lý, thu được một ngày trước khi xử lý (D1, D6). Dung dịch gốc fluralaner được pha loãng trong nước uống để bào chế nước đã pha thuốc sẵn sàng để sử dụng.

Nước uống đã pha thuốc được bào chế sao cho fluralaner được sử dụng theo chế độ liều lượng sau:

Thể tích nước đã pha thuốc được đưa ra cho mỗi nhóm vào ngày D0 (nhóm D cũng vào ngày D7) là khoảng 50 % lượng nước trung bình hằng ngày theo tính toán được xác định trước đây trong nhóm tương ứng để đảm bảo sự tiêu thụ liều đầy đủ.

Ngay khi toàn bộ nước đã pha thuốc đã được tiêu thụ, 50 % thể tích nước trung bình hằng ngày khác được cấp dưới dạng nước vòi trong cùng máng uống.

Vào Ngày 1, Ngày 5, Ngày 8, Ngày 12, D15, D19 và D22, bốn trong số sáu gà mái cho mỗi nhóm được lây nhiễm với khoảng 200 ạt *D. gallinae* còn sống (nhộng trần không được cho ăn và ạt trưởng thành bị đói trước khi lây nhiễm trong 7 ngày).

Từ mỗi gà mái đã bị lây nhiễm, khoảng 25 ạt đã ăn no được thu gom và được ủ trong khoảng 24 giờ. Các con ạt bị chết, tổn hại và/hoặc còn sống được

đếm bằng mắt thường sử dụng ống nhòm.

Các con mạt được phân loại là chết nếu không quan sát thấy cử động hoặc nằm ngửa. Các con mạt được phân loại là bị tổn hại nếu cử động của chúng không phối hợp.

Tỷ lệ phần trăm Mạt chết và Mạt bị ức chế được tính toán đối với mỗi nhóm được xử lý so với nhóm đối chứng âm không được xử lý.

Kết quả:

Fluralaner được dung nạp tốt ở gà mái.

Bảng 1 và 2 đưa ra % chết và % bị ức chế của mạt đỏ (*Dermanyssus gallinae*) được đánh giá khoảng 24 giờ sau khi lây nhiễm gà mái nhận được fluralaner qua đường miệng thông qua nước uống. Tất cả các liều đã được sử dụng đều chứng tỏ sự bắt đầu tác dụng nhanh.

Bảng 1: % chết của *D. gallinae* được đánh giá 24 giờ sau khi lây nhiễm

Nhóm	fluralaner (mg/kg BW)	% chết của mạt 24 giờ sau khi lây nhiễm						
		D1	D5	D8	D12	D15	D19	D22
A	2	100	100	100	100	77	1	0
B	1	100	100	100	94	77	2	0
C	0,5	100	100	97	55	15	0	0
D	1 (2x 0,5)	100	100	100	100	98	59	14

Bảng 2: % ức chế *D. gallinae* được đánh giá 24 giờ sau khi lây nhiễm

Nhóm	fluralaner (mg/kg BW)	% ức chế mạt 24 giờ sau khi lây nhiễm						
		D1	D5	D8	D12	D15	D19	D22
A	2	100	100	100	100	81	14	0
B	1	100	100	100	95	81	3	0
C	0,5	100	100	100	75	19	0	0
D	1 (2x 0,5)	100	100	100	100	99	66	27

Vào mỗi thời điểm đánh giá, mạt được quan sát từ nhóm đối chứng không được xử lý là còn sống và thể hiện hoạt động bình thường của chúng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Nước uống đã pha thuốc về cơ bản bao gồm hỗn hợp của dược phẩm về cơ bản bao gồm fluralaner hoặc muối hoặc solvat của nó, và chất mang dược dụng về cơ bản bao gồm etyl lactat, dietylen glycol monoethyl ete và chất hoạt động bề mặt polysorbat và nước.
2. Nước uống đã pha thuốc theo điểm 1, trong đó lượng fluralaner hoặc muối hoặc solvat của nó nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/ml.
3. Nước uống đã pha thuốc theo điểm 1, trong đó tỷ lệ của dietylen glycol monoethyl ete so với chất hoạt động bề mặt polysorbat là <50:50 % trọng lượng.
4. Phương pháp bào chế nước uống đã pha thuốc theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm được pha loãng bằng cách bơm qua hệ thống bơm định lượng trong hệ thống cung cấp nước hoặc bằng cách trộn với nước trong thùng cấp thuốc.