



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0030831

(51)⁷ A61K 9/14; A61K 31/53; A61K 38/15 (13) B

(21) 1-2018-00775

(22) 18/12/2012

(62) 1-2014-01953

(86) PCT/EP2012/075909 18/12/2012

(87) WO2013/092558 27/06/2013

(30) 11194878.2 21/12/2011 EP

(45) 25/01/2022 406

(43) 25/06/2018 363A

(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

(72) KANIKANTI, Venkata-Rangarao (IN); LANGE, Petra (DE); HAMANN, Hans-Jürgen (DE); KLEINEBUDDE, Peter (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẾ PHẨM CHỨA EMODEPSIDE DẠNG VÔ ĐỊNH HÌNH

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa emodepside dạng vô định hình trong chất nền polyvinylpyrrolidon và dược phẩm chứa chế phẩm này. Chế phẩm theo sáng chế là hữu dụng trong việc diệt nội ký sinh trùng ở động vật hoặc con người.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm chứa emodepside dạng vô định hình trong chất nền polyvinylpyrrolidon và dược phẩm chứa chế phẩm này. Các chế phẩm này hữu dụng trong việc diệt nội ký sinh trùng ở động vật hoặc con người.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất depsipeptit emodepside mạch vòng, mà có hoạt tính trừ giun sán, được biết đến từ công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 93/19053. Nhiều dạng ứng dụng đã được mô tả, ví dụ chế phẩm ép đùn trên cơ sở tinh bột (WO 02/00202), hoặc dạng liều dạng rắn với sự giải phóng chậm (WO 2009/135593 A2).

Tài liệu của Kachi và các đồng tác giả (Jpn. J. Pharmacol. 77 (1998) 235-245) mô tả dạng tinh thể vô định hình và đa hình của xyclooctadepsipeptit PF1022A.

Tài liệu của Schütte (PhD thesis, Bonn 2004) mô tả các nghiên cứu đối với tính phức hệ của hoạt chất dược với amyloza bằng cách ép đùn với tinh bột có hàm lượng amyloza cao (Untersuchungen zur Komplexierbarkeit von pharmazeutischen Wirkstoffen mit Amylose durch Extrusion mit Hochamylosestärken). Cũng được mô tả trong tài liệu này là chế phẩm ép đùn emodepside trong đó tinh bột được sử dụng làm gốc cơ sở.

Emodepside là dược chất có thể hòa tan ở mức không nhiều với khả năng thẩm thấu yếu. Độ tan trong nước ở độ pH từ 4 đến 10 là nằm trong khoảng từ 5 đến 7mg/l.

Các hoạt chất này thường có độ sinh khả dụng yếu. Do đó, có nhu cầu đối với chế phẩm emodepside với độ sinh khả dụng được cải thiện.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng emodepside dạng vô định hình trong chất nền riêng biệt có độ tan tốt hơn trong nước và độ sinh khả dụng rất tốt so với emodepside dạng tinh thể.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

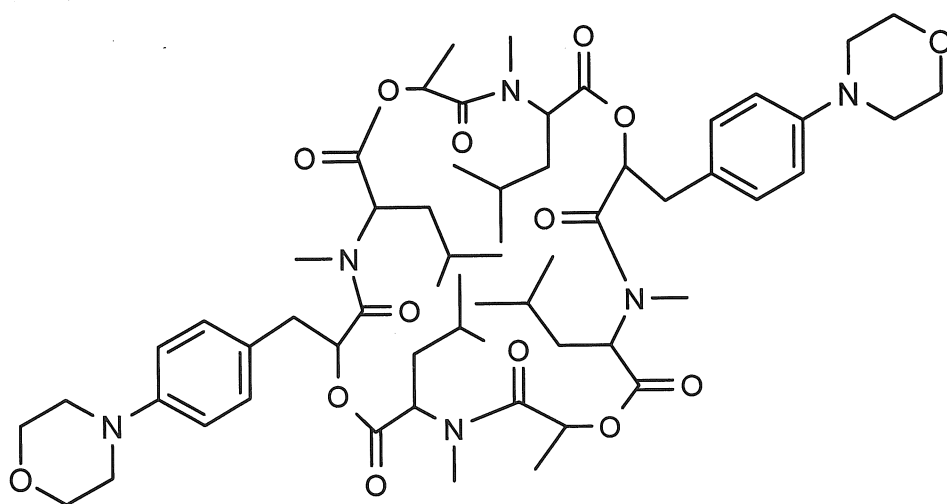
Mục đích của sáng chế là đề xuất các chế phẩm emodepside với độ sinh khả dụng được cải thiện.

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm chứa emodepside ở dạng vô định hình trong chất nền polyvinylpyrrolidon.

Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa chế phẩm này.

Hơn nữa, phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa chế phẩm theo sáng chế để phòng trừ nội ký sinh trùng ở con người hoặc động vật.

INN emodepside là hợp chất có danh pháp hệ thống: xyclo[(R)-lactoyl-N-metyl-l-leucyl-(R)-3-(p-morpholinophenyl)lactoyl-N-metyl-l-leucyl-(R)-lactoyl-N-metyl-l-leucyl-(R)-3-(p-morpholinophenyl)lactoyl-N-metyl-l-leucyl. Emodepside được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 93/19053 và có công thức sau đây:



Theo nguyên tắc, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các hoạt chất khác.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phụ thuộc vào cấu trúc, hoạt chất có thể có mặt ở dạng chất đồng phân lập thể hoặc như hỗn hợp chất đồng phân lập thể, ví dụ như các chất đồng phân đối ảnh hoặc như racemat. Hoạt chất emodepside có tổng số 8 nguyên tử C không đối xứng – 41 đơn vị leuxin, 2 đơn vị axit D-lactic và 2 đơn vị axit D-polylactic. Tuy nhiên, việc tổng hợp là

chọn lọc đối ảnh, do đó quy trình lên men chỉ tạo ra một chất đồng phân đối ảnh của PF1022A.

Trong các chế phẩm theo sáng chế, emodepside có mặt ở trạng thái vô định hình. Vô định hình có nghĩa là các nguyên tử có mặt trong cấu trúc không theo thứ tự. Trong trường hợp chất ở dạng tinh thể, hoặc trong các vùng tinh thể, thì các nguyên tử có thứ tự khoảng ngắn và thứ tự khoảng dài. Trái lại, vật liệu dạng vô định hình chỉ có thứ tự khoảng ngắn. Mức độ kết tinh của hoạt chất có thể được xác định ví dụ với sự trợ giúp của phép đo nhiệt lượng vi sai động học hoặc nhiễu xạ tia X.

Trong trường hợp việc đo của phép đo nhiệt lượng, nó là entanpi nóng chảy, theo cách khác, năng lượng được đòi hỏi để làm nóng chảy tinh thể, là được đo. Nếu hoạt chất có mặt ở trạng thái vô định hình một cách hoàn toàn, thì không có sự thay đổi nào về entanpi thu nhiệt có thể đo được khi gia nhiệt.

Khi sử dụng sự nhiễu xạ tia X làm phương pháp đo, thì có các khoảng cách giữa các chuỗi phân tử được đo. Ở trạng thái vô định hình, không có khoảng cách thông thường nào tồn tại, mà dẫn đến sự phân bố rộng và không có đỉnh rõ ràng nào trong biểu đồ nhiễu xạ.

Các khả năng khác của việc kiểm tra trạng thái vô định hình là phép đo mật độ, sự nhiễu xạ tia X, quang phổ hồng ngoại và quang phổ cộng hưởng hạt nhân.

Trong các chế phẩm theo sáng chế, tỷ lệ của ít nhất 50% khối lượng, tốt hơn là ít nhất 70% khối lượng, tốt hơn một cách đặc biệt là ít nhất 80% khối lượng, tốt hơn một cách rất đặc biệt là ít nhất 90% khối lượng, của emodepside có mặt ở trạng thái vô định hình, tỷ lệ phần trăm được dựa trên tổng lượng của emodepside.

Trong trường hợp không rõ ràng, hàm lượng emodepside dạng vô định hình được xác định bằng phép đo nhiệt lượng vi sai động học.

Emodepside có mặt trong chất nền polyvinylpyrrolidon. “Polyvinylpyrrolidon” thích hợp là không chỉ có polyvinylpyrrolidon tinh khiết, mà còn có cả các dẫn xuất của chúng hoặc hỗn hợp gồm polyvinylpyrrolidon và dẫn xuất polyvinylpyrrolidon.

Polyvinylpyrrolidon (povidon, PVP) là các polyme ưa nước có bán sẵn trên thị trường. Các loại PVP khác nhau là có thể thu được. Các PVP có phân tử lượng tương

đổi thấp thường được dùng làm chất kết dính đối với viên nén. Trong môi trường trong nước, PVP sẽ trương và ăn mòn.

Tốt hơn là, polyvinylpyrrolidon hoặc dẫn xuất polyvinylpyrrolidon được dùng là có thể hòa tan trong nước. Theo nguyên tắc, chúng là polyvinylpyrrolidon hoặc dẫn xuất polyvinylpyrrolidon mạch thẳng, không được liên kết ngang.

Polyvinylpyrrolidon tinh khiết hoặc dẫn xuất polyvinylpyrrolidon được dùng theo sáng chế thường có trị số K nằm trong khoảng từ 12 đến 90, tốt hơn là từ 12 đến 30.

Trị số K của polyvinylpyrrolidon hoặc dẫn xuất polyvinylpyrrolidon có mối quan hệ với độ nhớt và phân tử lượng và có thể được xác định bằng các phương pháp đã được biết đến. Trong trường hợp không rõ ràng, các thông tin đối với trị số K được tìm thấy trong Dược điển châu Âu (Ph. Eur.) sẽ được sử dụng.

Tốt hơn là, polyvinylpyrrolidon tinh khiết có trị số K nằm trong khoảng từ 12 đến 90, tốt hơn một cách đặc biệt là từ 12 đến 25, tốt hơn một cách rất đặc biệt là từ 12 đến 17.

Thông thường, các dẫn xuất polyvinylpyrrolidon là polyvinylpyrrolidon copolyme. Trong trường hợp về polyvinylpyrrolidon copolyme, các polyme có trị số K nằm trong khoảng từ 25 đến 30 tốt hơn là sẽ được sử dụng.

Dẫn xuất polyvinylpyrrolidon được ưu tiên là copovidon (ví dụ Kollidon VA 64 từ BASF). Dẫn xuất này là vinylpyrrolidon/vinyl axetat copolyme với tỷ lệ 6:4 với trị số K khoảng 30.

Thông thường, chế phẩm chứa ít nhất 50% khối lượng, tốt hơn là ít nhất 66% khối lượng, tốt hơn một cách đặc biệt là 75% khối lượng, của polyvinylpyrrolidon.

Các chi tiết đối với polyvinylpyrrolidon được kể đến trên đây, các dẫn xuất polyvinylpyrrolidon và một số hỗn hợp có thể được tìm thấy trong ấn phẩm sau đây: V. Bühler, "Kollidon, Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry", 9th revised edition, BASF Pharma Ingredients, Germany, 2008.

Ít nhất hai phương pháp mà đã được biết đến tồn tại để bào chế chế phẩm theo sáng chế: đồng kết tủa dung môi và ép đùn nóng chảy.

Trong trường hợp đồng kết tủa dung môi, emodepside cùng với polyme được hòa tan trong dung môi, và dung môi sau đó được loại bỏ lại lần nữa, ví dụ bằng áp suất giảm và tùy ý, nhiệt độ cao. Thích hợp là các dung môi và hỗn hợp dung môi trong đó hoạt chất và polyme sẽ hòa tan. Các chất mà là thích hợp đối với các chế phẩm theo sáng chế là, ví dụ, etanol, axetonitril, metanol, axeton và isopropanol hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn là, các polyme được dùng trong đồng kết tủa dung môi là polyvinylpyrrolidon với trị số K nằm trong khoảng từ 12 đến 30, tốt hơn là từ 12 đến 17, do nó dễ dàng để loại bỏ dung môi ra khỏi chúng hơn so với ra khỏi polyvinylpyrrolidon với trị số K lớn hơn.

Trong trường hợp ép đùn nóng chảy, hoạt chất được trộn với polyme và được chuyển vào máy ép đùn. Nhiệt độ ép đùn là thấp hơn điểm nóng chảy của hoạt chất. Trong trường hợp emodepside, việc ép đùn có thể xảy ra ở trong khoảng từ 80 đến 190°C, tốt hơn là từ 140 đến 180°C.

Điểm nóng chảy của dung dịch biến đổi emodepside ổn định nhất về mặt nhiệt động là 192°C. Trong quá trình ép đùn, emodepside hòa tan trong polyme và khi làm mát, nó kết tủa ở trạng thái vô định hình. Nói chung, các polyvinylpyrrolidon được ưu tiên là các polyvinylpyrrolidon có nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh thấp sao cho không gây ra nguy cơ đối với độ ổn định của hoạt chất. Ngoài ra, nó phải không quá thấp để bảo đảm mức độ nhất định về độ ổn định lưu trữ. Các polyme mà có thể được đề nghị là các polyme có nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh ít nhất 80°C, như thấp hơn một cách đáng kể điểm nóng chảy của emodepside, tức là từ 80°C đến 160°C, tốt hơn là từ 80°C đến 140°C. Nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh của polyvinylpyrrolidon với trị số K bằng 12 là khoảng 90°C và với trị số K bằng 25 là khoảng 155°C.

Trong trường hợp ép đùn nóng chảy, có thể bổ sung thêm các chất hoạt động bề mặt vào hệ này. Các chất hoạt động bề mặt mà là thích hợp theo nguyên tắc là chất dạng bột được dùng thông thường hoặc chất hoạt động bề mặt dạng lỏng. Các ví dụ mà có thể được kể đến là: polyoxyetylen glyxerol ricinoleat 35, macrogol glyxerol hydroxystearat 40, nhưng gồm cả muối mật, lecithin và chất hoạt động bề mặt không ion như natri dodexyl sulphat. Các ví dụ khác mà có thể được kể đến là polysorbat 20, 60 hoặc 80 và poloxame.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng một cách trực tiếp hoặc nếu không chúng được xử lý với việc bổ sung các chất bổ trợ khác. Trong bản mô tả này, các chế phẩm có mặt ở dạng hạt hoặc ở dạng bột, tốt hơn là tiếp theo bước nghiền, đối với việc sử dụng trực tiếp hoặc để xử lý.

“Dược phẩm” đối với mục đích của sáng chế có thể là tự bản thân các chế phẩm hoặc cả các dược phẩm mà, ngoài các chế phẩm này, cũng chứa chất bổ trợ dược dụng.

Dạng dược phẩm dùng qua đường miệng mà là thích hợp là dạng bột, hạt, huyền phù, viên nang hoặc viên nén, với viên nén là được ưu tiên.

Các chất bổ trợ có thể có mà có thể được kể đến là: chất làm đầy, chất làm trượt, chất bôi trơn, chất gây phân rã, chất hoạt động bề mặt và tương tự.

Chất làm đầy mà là thích hợp là các chất làm đầy mà thường được sử dụng đối với các chế phẩm dạng rắn (ví dụ viên nén), như, ví dụ, tinh bột được dùng trong dược phẩm, ví dụ tinh bột khoai tây, lúa mì, ngô và lúa gạo, các mono- và disacarit khác nhau, ví dụ glucoza, lactoza và sucroza và các rượu đường manitol và sorbitol. Các carbonat dạng keo như canxi carbonat, hydrocarbonat, natri clorua, nhôm oxit, silic oxit, đất sét và phosphat (đặc biệt là canxit phosphat) cũng có thể được dùng, cũng có thể đối với các chất làm đầy khác nhau được tổ hợp với nhau. Các chất làm đầy có các đặc tính gắn kết khô bổ sung mà được sử dụng là xenluloza, tốt hơn là xenluloza dạng vi tinh thể. Tổng lượng (các) chất làm đầy thường là từ 5 đến 80% (m/m), tốt hơn là từ 10 đến 70% (m/m), tốt hơn một cách đặc biệt là từ 20 đến 50% (m/m).

Hơn nữa, dược phẩm dạng rắn theo sáng chế có thể, bên cạnh (các) hoạt chất và các cấu tử khác được kể đến trên đây, còn chứa các chất bổ trợ khác. Các chất trượt mà được sử dụng là, ví dụ, silic oxit dạng keo, dầu thực vật được hydro hóa, axit stearic, bột talc hoặc hỗn hợp của chúng, tùy ý với lượng thường từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là từ 0,5 đến 1,5% (m/m). Chất trơn, như, ví dụ, magie stearat, là tùy ý có mặt với lượng thường từ 0,3 đến 2% (m/m), tốt hơn là từ 0,5 đến 1,5 (m/m). Ngoài ra, có thể bổ sung, vào chế phẩm, các chất gây phân rã như, ví dụ, natri croscarmeloza với lượng thường từ 1 đến 10% (m/m). Tuy nhiên, các nồng độ cao hơn như từ 10 đến 40% cũng có thể được sử dụng. Các chất hoạt động bề mặt, ví dụ natri dodexylsulphat, thường là từ 0,1 đến 1% (m/m), tốt hơn là từ 0,5 đến 1% (m/m), có thể được bổ sung vào để cải thiện

việc làm ướt. Các chất hoạt động bề mặt khác mà có thể được hợp nhất là các chất hoạt động bề mặt không ion polyoxyetylen glyxerol ricinoleat 35, macrogol glyxerol hydroxystearat 40, sorbitan monooleat được polyoxyl hóa, sorbitan monostearat, rượu etylic, glyxerol monostearat, polyoxyetyl stearat và alkylphenol propyl glycol ete, các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính dinatri N-lauryl- β -iminodipropionat và lecithin, và các chất hoạt động bề mặt anion natri lauryl sulphat, rượu béo ete sulphat và muối mono/dialkyl polyglycol ete orthophosphoric este monoetanolamin.

Hơn nữa, để cải thiện vị ngon, các chất thơm và/hoặc chất tạo hương vị còn có thể được bổ sung vào chế phẩm.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ví dụ bằng cách trộn hoặc tạo hạt các thành phần và sau đó nén sản phẩm để thu được viên nén. Được ưu tiên trong bản mô tả này là việc tạo viên nén trực tiếp các vật liệu khởi đầu, điều đó để nói rằng tất cả các vật liệu khởi đầu được trộn và hỗn hợp được nén một cách trực tiếp để thu được viên nén, mà không cần các bước của quy trình khác như việc tạo hạt hoặc tương tự.

Các chế phẩm theo sáng chế hoặc dược phẩm theo sáng chế, là thích hợp để kiểm soát nội ký sinh trùng gây bệnh như được tìm thấy ở con người và ở động vật duy trì và động vật lấy giống ở vật nuôi, động vật lấy giống, động vật vườn thú, động vật phòng thí nghiệm, động vật thử nghiệm và vật nuôi kiểng, trong khi có tính độc thuận lợi đối với các loại động vật máu nóng. Chúng có thể được dùng chống lại tất cả hoặc các giai đoạn phát triển riêng rẽ của sinh vật gây hại và diệt nội ký sinh trùng có độ kháng và dễ bị diệt một cách thông thường tách biệt. Bằng cách kiểm soát nội ký sinh trùng gây bệnh, được dự định để làm giảm bệnh, sự chết và năng suất giảm (ví dụ trong việc sản xuất thịt, sữa, len, da, trứng, mật và tương tự), sao cho động vật duy trì có hiệu quả kinh tế hơn, đơn giản hơn và khỏe mạnh hơn được tạo ra có thể bằng cách dùng các hoạt chất. Các nội ký sinh trùng gây bệnh bao gồm giun sán như ngành giun dẹt (cụ thể là lớp sán lá đơn chủ, lớp sán dây và lớp sán lá song chủ), ngành giun tròn, Pentastoma và Acanthocephala. Các ví dụ mà có thể được kể đến là:

Lớp sán lá đơn chủ: ví dụ: loài Gyrodactylus, loài Dactylogyrus, loài Polystoma.

Lớp sán dây: Từ bộ Pseudophyllidea, ví dụ: loài Diphyllbothrium, loài Spirometra, loài Schistocephalus, loài Ligula, loài Bothridium, loài Diplogonoporus.

Từ bộ Xyclophyllida, ví dụ: loài Mesocetoides, loài Anoplocephala, loài Paranoplocephala, loài Moniezia, loài Thysanosoma, loài Thysaniezia, loài Avitellina, loài Stilesia, loài Cittotaenia, loài Andyra, loài Bertiella, loài Taenia, loài Echinococcus, loài Hydatigera, loài Davainea, loài Raillietina, loài Hymenolepis, loài Echinolepis, loài Echinocotyle, loài Diorchis, loài Dipylidium, loài Joyeuxiella, loài Diplopylidium.

Lớp sán lá song chủ: từ lớp Digenea, ví dụ: loài Diplostomum, loài Posthodiplostomum, loài Schistosoma, loài Trichobilharzia, loài Ornithobilharzia, loài Austroilharzia, loài Gigantobilharzia, loài Leucochloridium, loài Brachylaima, loài Echinostoma, loài Echinoparyphium, loài Echinochasmus, loài Hypoderaeum, loài Fasciola, loài Fasciolides, loài Fasciolopsis, loài Xyclocoelum, loài Typhlocoelum, loài Paramphistomum, loài Calicophoron, loài Cotylophoron, loài Gigantocotyle, loài Fiscoederius, loài Gastrothylacus, loài Notocotylus, loài Catatropis, loài Plagiorchis, loài Prosthogonimus, loài Dicrocoelium, loài Eurytrema, loài Troglotrema, loài Paragonimus, loài Collyriclum, loài Nanophyetus, loài Opisthorchis, loài Clonorchis, loài Metorchis, loài Heterophyes, loài Metagonimus.

Lớp giun tròn: Từ bộ Trichinellida, ví dụ: loài Trichuris, loài Capillaria, loài Trichomosoides, loài Trichinella.

Từ bộ Tylenchida, ví dụ: loài Micronema, loài Strongyloides.

Từ bộ Rhabditina, ví dụ: loài Strongylus, loài Triodontophorus, loài Oesophagodontus, loài Trichonema, loài Gyallocephalus, loài Cyliodropharynx, loài Poteriostomum, loài Xyclococercus, loài Cylicostephanus, loài Oesophagostomum, loài Chabertia, loài Stephanurus, loài Ancylostoma, loài Uncinaria, loài Bunostomum, loài Globocephalus, loài Syngamus, loài Cyathostoma, loài Metastrongylus, loài Dictyocaulus, loài Muellerius, loài Protostrongylus, loài Neostongylus, loài Cystocaulus, loài Pneumostongylus, loài Spicocaulus, loài Elaphostongylus, loài Parelaphostongylus, loài Crenosoma, loài Paracrenosoma, loài Angiostongylus, loài Aelurostrongylus, loài Filaroides, loài Parafilaroides, loài Trichostrongylus, loài Haemonchus, loài Ostertagia,

loài Marshallagia, loài Cooperia, loài Nematodirus, loài Hyostrongylus, loài Obeliscoides, loài Amidostomum, loài Ollulanus.

Từ bộ Spirurida, ví dụ: loài Oxyuris, loài Enterobius, loài Passalurus, loài Syphacia, loài Aspiculuris, loài Heterakis; loài Ascaris, loài Toxascaris, loài Toxocara, loài Baylisascaris, loài Parascaris, loài Anisakis, loài Ascaridia; loài Gnathostoma, loài Physaloptera, loài Thelazia, loài Gongylonema, loài Habronema, loài Parabronema, loài Draschia, loài Dracunculus; loài Stephanofilaria, loài Parafilaria, loài Setaria, loài Loa, loài Dirofilaria, loài Litomosoides, loài Brugia, loài Wuchereria, loài Onchocerca.

Lớp giun đầu gai: Từ bộ Oligacanthorhynchida, ví dụ: loài Macracanthorhynchus, loài Prosthenoorchis; từ bộ Polymorphida, ví dụ: loài Filicollis; từ bộ Moniliformida, ví dụ: loài Moniliformis.

Từ bộ Echinorhynchida, ví dụ: loài Acanthocephalus, loài Echinorhynchus, loài Leptorhynchoides.

Lớp Pentastoma: Từ bộ Porocephalida, ví dụ: loài Linguatula.

Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm theo sáng chế hoặc được phẩm theo sáng chế, được dùng để phòng trừ giun tim, Giun tim ở chó.

Các động vật là cá, bò sát, chim hoặc cụ thể là động vật có vú.

Vật nuôi và vật lấy giống bao gồm động vật có vú như, ví dụ, gia súc, ngựa, cừu, lợn, dê, lạc đà, trâu, khỉ, thỏ, đama, tuần lộc, động vật mang lông thú như, ví dụ, chồn vizon, sóc sinsin, gấu trúc, chim như, ví dụ, gà, ngỗng, gà tây, vịt, đà điểu châu Phi, cá như cá hồi, cá chép, cá rô, cá chó, cá trình.

Các động vật phòng thí nghiệm và động vật thử nghiệm bao gồm chuột đồng, chuột nhà, chuột lang, chuột ham vàng, chó và mèo.

Động vật nuôi kiểng bao gồm chó và mèo.

Được ưu tiên theo sáng chế là việc sử dụng ở động vật, nhưng theo nguyên tắc việc sử dụng ở con người là cũng có thể có.

Việc áp dụng có thể là phòng bệnh hoặc cả điều trị bệnh.

Chế phẩm theo sáng chế chứa emodepside dạng vô định hình có độ sinh khả dụng tốt. Chúng thể hiện nồng độ trong huyết tương ở mức cao và các dữ liệu tốt khi xét đến diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian của emodepside trong máu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

1. Chế phẩm đồng kết tủa được tạo ra bằng phương pháp dung môi

Khi tạo ra chế phẩm đồng kết tủa dung môi, emodepside và polyvinylpyrrolidon với trị số K bằng 12, 17 hoặc 25 là được trộn và được hòa tan trong etanol hoặc trong hỗn hợp dung môi gồm axeton và isopropanol. Sau khi tất cả hỗn hợp được hòa tan, chuyển dung dịch vào tấm mỏng, và tách bỏ dung môi ở nhiệt độ tăng và áp suất giảm trong lò sấy chân không. Sau đó, lọc bỏ chế phẩm đồng kết tủa thu được theo cách này ra khỏi tấm mỏng và nghiền. Bột thu được theo cách này có thể được dùng một cách trực tiếp, ví dụ được làm đầy vào viên nang hoặc sau khi xử lý, ở dạng viên nén.

Chế phẩm đồng kết tủa của các dược phẩm sau đây được tạo ra, trong đó trong mỗi trường hợp, các dược phẩm này được chuyển đổi thành tổng khối lượng theo lý thuyết gồm 100g chế phẩm đồng kết tủa. Trong mỗi trường hợp, ba dược phẩm với polyvinylpyrrolidon-12, -17 và -25 được tạo ra đối với mỗi ví dụ:

Ví dụ 1:

25g Emodepside

75g Polyvinylpyrrolidon-12, -17 hoặc -25

Isopropanol/axeton 1:1 (cho đến khi tất cả hỗn hợp được hòa tan)

Ví dụ 2:

50g Emodepside

50g Polyvinylpyrrolidon-12, -17 hoặc -25

Isopropanol/axeton 1:1 (cho đến khi tất cả hỗn hợp được hòa tan)

Ví dụ 3:

9,09g Emodepside

90,91g Polyvinylpyrrolidon-12, -17 hoặc -25

Isopropanol/axeton 1:1 (cho đến khi tất cả hỗn hợp được hòa tan)

Ví dụ 4:

25g Emodepside

75g Polyvinylpyrrolidon-12, -17 hoặc -25

Etanol (cho đến khi tất cả hỗn hợp được hòa tan)

Ví dụ 5:

33,33g Emodepside

66,67g Polyvinylpyrrolidon-12, -17 hoặc -25

Etanol (cho đến khi tất cả hỗn hợp được hòa tan)

Ví dụ 6:

9,09g Emodepside

90,91g Polyvinylpyrrolidon-12, -17 hoặc -25

Etanol (cho đến khi tất cả hỗn hợp được hòa tan)

2. Dược phẩm dạng viên nén:

Khi chế phẩm đồng kết tủa được xử lý để thu được viên nén, nó được trộn với chất trợ giúp quá trình tạo viên nén xenluloza vi tinh thể, natri croscarmeloza, silic oxit được phân tán ở mức cao, natri dodexyl sulphat và magie stearat và hỗn hợp được nén để thu được viên nén.

Dược phẩm dạng viên nén sau đây có thể được mô tả bằng ví dụ:

Ví dụ 7: (mỗi 100g chứa):

21,3g chế phẩm đồng kết tủa dung môi như đối với Ví dụ 1 với polyvinylpyrrolidon-12

32g xenluloza vi tinh thể

42,6g natri croscarmeloza

0,8g natri dodexyl sulphat

1,6g silic oxit được phân tán ở mức cao

1,6g Magie stearat.

3. Chế phẩm đồng kết tủa được tạo ra bằng quy trình ép đùn nóng chảy

Trong trường hợp chế phẩm mà được tạo ra bằng phương pháp ép đùn nóng chảy (ép đùn chế phẩm đồng kết tủa), emodepside và polyvinylpyrrolidon copolyme (copovidon, ví dụ Kollidon VA 64 từ BASF) được trộn và được chuyển vào máy ép đùn. Nếu cần, chất hoạt động bề mặt, ví dụ, polyoxyetylen glyxerol ricinoleat 35, có thể được đưa vào qua việc đo chất lỏng. Hỗn hợp này được ép đùn ở 160°C. Quy trình ép đùn ở 180°C là cũng khả thi. Chế phẩm ép đùn emodepside/polyvinylpyrrolidon thu được được làm mát và được nghiền. Một lần nữa, trong bản mô tả này, bột có thể được dùng theo cách thông thường hoặc được xử lý để thu được viên nén.

Chế phẩm đồng kết tủa được ép đùn của các dược phẩm sau đây được tạo ra, trong khi trong mỗi trường hợp, các dược phẩm được chuyển hóa thành tổng khối lượng theo lý thuyết gồm 100g chế phẩm đồng kết tủa được ép đùn:

Ví dụ 8:

20g Emodepside

70g Copovidon

10g Polyoxyetylen glyxerol ricinoleat 35

Ví dụ 9:

9,09g Emodepside

80,91g Copovidon

10g Polyoxyetylen glyxerol ricinoleat 35

Ví dụ 10:

20g Emodepside

80g Copovidon

4. Dược phẩm dạng viên nén

Chế phẩm mà thu được bằng phương pháp ép đùn, cũng có thể được xử lý theo cách tương tự để thu được viên nén. Ví dụ mà có thể được kể đến là hỗn hợp viên nén sau đây:

Ví dụ 11 (mỗi 100g chứa):

25,3g chế phẩm đồng kết tủa được ép đùn theo Ví dụ 8

30,4g xenluloza vi tinh thể

40,5g natri croscarmellose

0,8g natri dodecyl sulphat

1,5g silic oxit được phân tán ở mức cao

1,5g magie stearat.

Ví dụ sinh học

A. Nghiên cứu trong dược động học:

Viên nén theo ví dụ 7 (với 10mg emodepside và tổng khối lượng 187,5mg) được dùng cho 10 con chó và viên nén theo ví dụ 11 (với 10mg emodepside và tổng khối lượng 197,5mg) được dùng cho 4 con chó, trong mỗi trường hợp là được dùng qua đường miệng. Bằng cách so sánh, dung dịch emodepside solketal (10% m/m) được dùng cho 4 con chó, trong mỗi trường hợp được dùng qua đường miệng. Đối với tất cả các dược phẩm, liều là 1mg/kg thể trọng. Sau đó, máu được lấy từ các con chó ở khoảng thời gian thường xuyên đến 72 giờ sau khi dùng liều. Các trị số của nồng độ mức huyết tương tối đa C_{max} được cải thiện một cách rõ rệt bằng cách sử dụng hoạt chất ở trạng thái vô định hình: từ 93 μ g/l trong trường hợp dung dịch chứa emodepside solketal đến 187 μ g/l đối với viên nén theo ví dụ 11 và 246 μ g/l đối với viên nén theo ví dụ 7. Các trị số AUC (từ 0 đến 24 giờ) để thay thế cho 508 μ g/l trong trường hợp dung dịch chứa 825 μ g/l đối với viên nén theo ví dụ 11 và 1129 μ g/l đối với viên nén theo ví dụ 7, một cách tương ứng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chứa emodepside dạng vô định hình trong chất nền polyvinylpyrrolidon, trong đó chất nền polyvinylpyrrolidon chứa dẫn xuất polyvinylpyrrolidon có trị số K nằm trong khoảng từ 12 đến 30.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó dẫn xuất polyvinylpyrrolidon là copovidon.
3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó dẫn xuất polyvinylpyrrolidon là copolyme vinylpyrrolidon/vinyl axetat theo tỷ lệ 6:4 với trị số K khoảng 30.