



(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



1-0030956

(51)⁷ A61K 31/665; A61K 31/47; A61P 31/04; (13) B
A61P 15/14; A61K 31/453; A61K
31/545

(21) 1-2014-04174

(22) 25/06/2013

(86) PCT/EP2013/063310 25/06/2013

(87) WO2014/001353 03/01/2014

(30) 61/666,312 29/06/2012 US

(45) 25/02/2022 407

(43) 27/04/2015 325A

(73) BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (DE)

51368 Leverkusen, Germany

(72) FROYMAN, Robrecht (BE); WETZSTEIN, Heinz-Georg (DE); FRAATZ, Kristine (DE); WIEHL, Wolfgang (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM VÚ

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh viêm vú ở động vật có vú không phải người. Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị bệnh viêm vú ở bò cái. Dược phẩm này chứa hỗn hợp gồm axit phosphonic và ít nhất một chất kháng vi sinh vật.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dùng trong gian vú. Các được phẩm này là hữu hiệu để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm vú ở động vật có vú không phải người.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh viêm vú ở bò là một trong số những bệnh phổ biến nhất ở gia súc cho sữa. Bệnh viêm vú xuất hiện khi bầu vú trở nên bị viêm. Bệnh viêm có thể do nhiều loại thương tổn gây ra bao gồm các tác nhân lây truyền và các độc tố của chúng, chấn thương vật lý hoặc các chất kích thích hoá học. Nhiều vi sinh vật hoặc vi khuẩn đã được nhận dạng là nguyên nhân gây ra bệnh viêm vú, nhưng người ta tin rằng các trường hợp viêm vú nghiêm trọng trong hầu hết các trường hợp đều do các mầm bệnh sau đây, nghĩa là *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* và *E. coli* gây ra.

Các mầm bệnh gây bệnh viêm vú phổ biến nhất được tìm thấy ở bầu vú (mầm bệnh dễ lây qua tiếp xúc) hoặc môi trường xung quanh bò cái (mầm bệnh môi trường). Các mầm bệnh dễ lây qua tiếp xúc, như *Streptococcus agalactiae* và *Staphylococcus aureus*, chủ yếu nằm ở các vị trí mô vật chủ như tuyến vú, ống núm vú và các thương tổn da ở núm vú và thường trải rộng từ bầu vú bị lây nhiễm đến các bầu vú khoẻ mạnh trong quy trình vắt sữa. Điều này có thể bao gồm do lớp lót đầu hút bị nhiễm bẩn, tay của người vắt sữa, giấy hoặc khăn vải được sử dụng để rửa hoặc làm khô cho nhiều hơn một con bò và cũng có thể là do ruồi. Các mầm bệnh môi trường, như streptococci, enterococci, và các sinh vật dạng trực khuẩn ruột già, thường có mặt trong môi trường xung quanh của bò cái từ các nguồn như phân bò, đất, vật liệu thực vật, rơm cho súc vật ăn hoặc nước; và lây nhiễm do tiếp xúc cơ hội ngẫu nhiên với động vật. Trong tất cả các trường hợp bệnh viêm vú, bất kể các vi sinh vật gây bệnh nào, đường truyền mầm bệnh vào bầu vú là thông qua miệng núm vú và ống núm vú.

Bệnh viêm vú gây ra các thay đổi về thành phần trong sữa, bao gồm việc gia tăng số lượng tế bào soma (somatic cell count - SCC). Sữa từ bò bình thường (không bị lây nhiễm) thường chứa ít hơn 200.000 tế bào soma/ml. Việc tăng SCC, nhiều hơn

300.000 tế bào soma/ml là bất thường và là dấu hiệu của bệnh viêm vú. Các loại tế bào soma có mặt trong sữa hầu hết biến đổi thành bạch cầu, mà bổ sung nhiều enzym phân giải protein và phân giải lipit vào sữa. Ngoài ra, huyết tương rò rỉ vào sữa nhiều hơn so với thông thường. Các khiếm khuyết về mặt chất lượng của sản phẩm từ sữa do bệnh viêm vú gây ra là do sự phá vỡ protein và chất béo trong sữa do enzym. Casein, protein chủ yếu có trong sữa có chất lượng dinh dưỡng cao, bị suy giảm và protein từ dịch whey (nước sữa) có chất lượng thấp hơn lại gia tăng làm ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng sản phẩm từ sữa, như sản lượng, mùi thơm và chất lượng phó mát. Sự phá vỡ protein trong sữa có thể xảy ra trong sữa từ bò mắc bệnh viêm vú lâm sàng hoặc cận lâm sàng do sự có mặt của các enzym phân giải protein. Plasmin làm tăng hoạt tính phân giải protein nhiều hơn gấp hai lần trong thời gian mắc bệnh viêm vú. Plasmin và enzym thu được từ các tế bào soma có thể gây tổn hại đối với casein ở bầu vú trước khi lấy sữa. Sự giảm giá trị của protein trong sữa cũng có thể tiếp tục xảy ra trong quá trình chế biến và bảo quản sữa từ bò bị nhiễm bệnh. Các thay đổi về thành phần khác trong sữa bao gồm giảm hàm lượng kali và canxi.

Bệnh viêm vú khiến cho ngành công nghiệp sản xuất bơ sữa của Mỹ chi phí khoảng từ 1,7 đến 2 tỷ đô la hàng năm hoặc 11% tổng sản lượng sữa của Mỹ. Chi phí này bao gồm sản lượng sữa giảm, sữa bị loại bỏ, bò thay thế, thuốc chữa bệnh, nhân công và các dịch vụ thú y. Hiện nay, bệnh viêm vú cấp tính được điều trị bằng các thuốc kháng sinh, thuốc chống viêm và oxytocin. Tuy nhiên, việc điều trị thường phải tốn nhiều thời gian (đôi khi cần phải vài lần dùng trong gian vú liên tiếp), đắt tiền và không hoàn toàn hiệu nghiệm. Do đó, vẫn có nhu cầu đối với việc lựa chọn điều trị và được phẩm mà cải thiện hiệu quả của tiêu chuẩn hiện tại hoặc tạo ra hiệu quả chấp nhận được với các lợi ích tích cực khác, ví dụ lượng sữa bị thải bỏ giảm, thời gian điều trị giảm và/hoặc việc lựa chọn điều trị ít tốn kém hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nếu các quần thể vi khuẩn lớn được tiếp xúc với fosfomycin, một phần nhỏ gồm từ 10 đến 10^4 CFU sẽ vẫn có khả năng tạo ra các khuẩn lạc trên aga. Trong các khuẩn lạc được tái sinh trưởng này, số lượng lớn ổ bệnh mới được sinh trưởng trở nên rõ rệt, như có thể được chứng minh đối với *S. aureus* và *E. coli*. Các dòng mới được

làm thích ứng về mặt kiểu hình này (các thể đột biến) cũng là nguyên nhân gây ra sự tái sinh trưởng ở ạt, mà thường được quan sát trong môi trường nuôi cấy dạng lỏng được duy trì ở cùng nồng độ fosfomyxin. Quy trình thích ứng này cần phải được ngăn ngừa để đạt được việc phòng trừ một cách hữu hiệu quần thể mầm bệnh lớn này. Ngạc nhiên là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, lượng nhỏ enrofloxacin, cephazolin, pirlimicin hoặc amoxixilin, ví dụ, có thể ức chế một cách hoàn toàn bước biệt hoá này đáp ứng với áp lực chọn lọc được chất. Do đó, hoạt tính diệt vi khuẩn của hợp phần fosfomyxin có thể không được biểu lộ một cách tối ưu và sự phát triển dòng của các biến thể hiện có bị ngăn chặn ở nồng độ được chất có thể đạt được về mặt lâm sàng. Tiếp theo, việc tăng cường hiệu quả kháng sinh theo cách hiệp đồng này có thể được quan sát ở các động vật, trước tiên ở mô hình bệnh viêm vú ở chuột nhắt và, sau đó, ở vú bị nhiễm bệnh của gia súc. Hoạt chất kháng vi khuẩn này được đưa vào, được duy trì và được giải phóng khỏi được phẩm được phát hiện dưới đây.

Sáng chế đề cập đến được phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh viêm vú ở động vật có vú cho sữa không phải người.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm dùng trong gian vú để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm vú ở động vật có vú không phải người, chứa hỗn hợp gồm axit phosphonic và ít nhất một chất kháng vi sinh vật.

Theo một phương án về được phẩm của sáng chế, axit phosphonic được chọn từ nhóm bao gồm fosfomyxin, fosmidomyxin, và alafosfalin.

Theo một phương án được ưu tiên về được phẩm của sáng chế, axit phosphonic là fosfomyxin.

Theo một phương án khác về được phẩm của sáng chế, chất kháng vi sinh vật được chọn từ nhóm bao gồm quinolon, β -lactam, và phân tử vòng lớn-streptogramin-lincosamit.

Theo một phương án được ưu tiên về được phẩm của sáng chế, chất kháng vi sinh vật là quinolon. Theo một phương án được ưu tiên hơn về được phẩm của sáng chế, quinolon được chọn từ nhóm bao gồm benofloxacin, binfloxacin, cinoxacin,

ciprofloxacin, clinafloxacin, danofloxacin, difloxacin, enoxacin, enrofloxacin, fleroxacin, gemifloxacin, ibafloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, marbofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, orbifloxacin, pazufloxacin, pradofloxacin, perfloxacin, temafloxacin, tosufloxacin, sarafloxacin, và sparfloxacin.

Theo một phương án được ưu tiên khác về dược phẩm của sáng chế, chất kháng vi sinh vật là floquinolon. Theo một phương án được ưu tiên hơn về dược phẩm của sáng chế, floquinolon được chọn từ nhóm bao gồm ciprofloxacin, enrofloxacin, moxifloxacin, và pradofloxacin.

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa về dược phẩm của sáng chế, quinolon là enrofloxacin.

Theo một phương án được ưu tiên khác về dược phẩm của sáng chế, chất kháng vi sinh vật là α β -lactam. Theo một phương án được ưu tiên hơn về dược phẩm của sáng chế, β -lactam được chọn từ nhóm bao gồm penixilin, cephalosporin, carbapenem và penem, và chất ức chế β -lactamaza.

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa về dược phẩm của sáng chế, β -lactam là cephalosporin. Theo một phương án còn được ưu tiên hơn nữa về dược phẩm của sáng chế, cephalosporin là cefazolin.

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa về dược phẩm của sáng chế, β -lactam là penixilin. Theo một phương án còn được ưu tiên hơn nữa về dược phẩm của sáng chế, penixilin là amoxixilin.

Theo một phương án được ưu tiên khác về dược phẩm của sáng chế, chất kháng vi sinh vật là phân tử vòng lớn-streptogramin-lincosamit. Theo một phương án được ưu tiên hơn về dược phẩm của sáng chế, phân tử vòng lớn-streptogramin-lincosamit được chọn từ nhóm bao gồm phân tử vòng lớn, lincomyxin, clindamycin, và pirlimyxin. Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa về dược phẩm của sáng chế, phân tử vòng lớn-streptogramin-lincosamit là pirlimycin.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh viêm vú, bao gồm việc cho động vật có vú không phải người mắc bệnh viêm vú dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa axit phosphonic và ít nhất một chất kháng vi sinh vật.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp ngăn ngừa bệnh viêm vú, bao gồm việc cho động vật có vú không phải người dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa axit phosphonic và ít nhất một chất kháng vi sinh vật.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp nêu trên, trong đó axit phosphonic là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án về dược phẩm được kể đến trên đây.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp nêu trên, trong đó chất kháng vi sinh vật là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án về dược phẩm được kể đến trên đây.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng dược phẩm chứa axit phosphonic và ít nhất một chất kháng vi sinh vật để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm vú đối với động vật có vú không phải người.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng axit phosphonic và ít nhất một chất kháng vi sinh vật để sản xuất dược phẩm dùng trong gian vú để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm vú ở động vật có vú không phải người. Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng nêu trên, trong đó chế phẩm, tốt hơn là dược phẩm chứa axit phosphonic và ít nhất một chất kháng vi sinh vật được sử dụng.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng nêu trên, trong đó axit phosphonic là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án về dược phẩm được kể đến trên đây.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng nêu trên, trong đó chất kháng vi sinh vật là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án về dược phẩm được kể đến trên đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Dược phẩm

a. Hoạt chất

Theo sáng chế, dược phẩm được sử dụng trong điều trị này chứa hỗn hợp gồm axit phosphonic kết hợp với ít nhất một hoạt chất bổ sung bao gồm chất kháng vi sinh

vật. Axit phosphonic thích hợp bao gồm fosfomyxin (axit [(2R,3S)-3-metyloxiran-2-yl]phosphonic), fosmidomyxin và alafosfalin. Axit phosphonic được ưu tiên là fosfomyxin.

Chất kháng vi sinh vật được kết hợp với fosfomyxin có thể là chất kháng vi sinh vật bất kỳ đã được biết đến trong lĩnh vực được phẩm thích hợp để điều trị cục bộ bệnh viêm vú (nghĩa là dùng trong gian vú hoặc trong túi chứa dịch). Chất kháng vi sinh vật có thể được chọn từ một hoặc nhiều trong số các nhóm chất kháng vi sinh vật đã được biết đến sau đây bao gồm: quinolon, tốt hơn là floquinolon, β -lactam và thuốc kháng sinh phân tử vòng lớn-streptogramin-lincosamit (MLS).

Các quinolon thích hợp bao gồm benofloxacin, binfloxacin, cinoxacin, ciprofloxacin, clinafloxacin, danofloxacin, difloxacin, enoxacin, enrofloxacin, fleroxacin, gemifloxacin, ibafloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, marbofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, orbifloxacin, pazufloxacin, pradofloxacin, perfloxacin, temafloxacin, tosufloxacin, sarafloxacin, gemifloxacin, và sparfloxacin. Các floquinolon được ưu tiên bao gồm ciprofloxacin, enrofloxacin, moxifloxacin, danofloxacin, và pradofloxacin. Các naphtyridon thích hợp bao gồm axit nalidixic.

Các β -lactam thích hợp bao gồm penixilin, như benzathin penixilin, benzylpenixilin (penixilin G), phenoxymetylpenixilin (penixilin V), procain penixilin, methixilin, oxaxilin, nafxilin, cloxaxilin, dicloxaxilin, flucloxaxilin, temoxilin, amoxixilin, ampixilin, co-amoxiclav (amoxixilin và clavulanic acid), azloxilin, carbenixilin, ticarxilin, mezloxilin, piperaxilin; cephalosporin, như cefalonium, cephalixin, cefazolin, cefapririn, cefquinome, ceftiofur, cephalothin, cefaclor, cefuroxim, cefamandol, defotetan, cefoxitin, ceftriaxon, cefotaxim, cefpodoxim, cefixim, ceftazidim, cefepim, cefpirom; carbapenem và penem như imipenem, meropenem, ertapenem, faropenem, doripenem, monobactam như aztreonam (Azactam), tigemonam, nocardicin A, tabtoxinin-B-lactam; và chất ức chế β -lactamaza như axit clavulanic, tazobactam, và sulbactam. Các β -lactam được ưu tiên bao gồm penixilin, cụ thể là amoxixilin, và cephalosporin, cụ thể là cefazolin.

Các thuốc kháng sinh MLS thích hợp bao gồm phân tử vòng lớn bất kỳ, lincomyxin, clindamycin, pirlimyxin. Lincosamit được ưu tiên là pirlimyxin.

Các chất kháng vi sinh vật khác bao gồm 2-pyridon, tetracyclin, sulfonamid, aminoglycosit, trimethoprim, dimetridazol, erythromyxin, framycetin, furazolidon, các pleuromutilin khác như tiamulin, valnemulin, various, streptomycin, clopidol, salinomycin, monensin, halofuginon, narasin, robenidin, v.v.

Fosfomycin, fosmidomycin hoặc alafosfalin và chất kháng vi sinh vật mà được kết hợp với nó có thể được sử dụng ở dạng axit hoặc bazơ tự do của chúng cũng như ở dạng chất đồng phân đối ảnh, muối hoặc sản phẩm cộng được dùng. Thuật ngữ được dùng là để chỉ các muối cộng axit và bazơ vô cơ và hữu cơ và sản phẩm cộng tương đối không độc. Như được sử dụng trong bản mô tả này, khi viện dẫn đến fosfomycin, fosmidomycin hoặc alafosfalin và các hoạt chất kháng sinh khác, thì sẽ dự định bao gồm các dạng được dùng này. Các muối điển hình bao gồm, ví dụ, các muối hydrobromua, hydroclorua, sulfat, bisulfat, phosphat, nitrat, axetat, valerat, oleat, palmitat, stearat, laurat, benzoat, lactat, phosphat, tosylat, xitrat, maleat, fumarat, suxinat, tartrat, naphtylat, mesylat, glucoheptonat, lactobionat và laurylsulphonat và các muối tương tự. Các muối không độc thông thường khác bao gồm các muối thu được từ axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric, và các axit tương tự; và các muối được tạo ra từ các axit hữu cơ như axit axetic, propionic, suxinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, xitric, ascorbic, palmitic, maleic, hydroxymaleic, phenylaxetic, glutamic, benzoic, salixylic, sulfanilic, 2-axetoxybenzoic, fumaric, toluensulfonic, metansulfonic, etan disulfonic, oxalic, isothionic, và các axit tương tự. Fosfomycin, fosmidomycin hoặc alafosfalin cũng như chất kháng vi sinh vật chứa một hoặc nhiều nhóm chức axit và, do đó, có khả năng tạo ra các muối được dùng với các bazơ được dùng. Thuật ngữ các muối được dùng trong các trường hợp này là để chỉ các muối cộng bazơ vô cơ và hữu cơ tương đối không độc của chất kháng vi sinh vật theo sáng chế. Các muối kiềm hoặc kiềm thổ điển hình bao gồm các muối lithi, natri, kali, canxi, magie và nhôm và các muối tương tự. Các amin hữu cơ điển hình hữu ích đối với sự hình thành muối cộng bazơ bao gồm etylamin, dietylamín, etylendiámin, etanolamin, dietanolamin, Trometamol (tris(hydroxymetyl)aminometan), piperazin và các chất tương tự. Một số muối được dùng được ưu tiên bao gồm cefazolin natri, pirlimycin hydroclorua, fosfomycin (đi) natri, fosfomycin canxi và fosfomycin trometamol.

Dược phẩm của sáng chế có thể là sản phẩm dùng trong gian vú hoặc sản phẩm dùng toàn thân. Theo một phương án, dược phẩm là sản phẩm dùng trong gian vú mà được dùng vào miệng núm vú khi điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm vú của động vật có vú không phải người.

Theo một phương án, dược phẩm bao gồm hỗn hợp gồm fosfomycin kết hợp với ít nhất một chất kháng vi sinh vật được chọn từ nhóm bao gồm enrofloxacin, cefazolin, pirlimycin, amoxicilin và các tổ hợp của chúng. Theo phương án khác, dược phẩm bao gồm hỗn hợp gồm fosfomycin và enrofloxacin. Theo phương án khác nữa, dược phẩm bao gồm hỗn hợp gồm fosfomycin và cefazolin. Theo phương án khác, dược phẩm bao gồm hỗn hợp gồm fosfomycin và pirlimycin. Theo phương án khác nữa, dược phẩm bao gồm hỗn hợp gồm fosfomycin và amoxicilin.

Theo sáng chế, dược phẩm chứa lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm của hỗn hợp gồm fosfomycin và ít nhất một chất kháng vi sinh vật. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm" là để chỉ liều đủ để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh viêm vú ở đối tượng mà được cho dùng dược phẩm. Liều này phụ thuộc vào (các) hoạt chất, động vật được điều trị, tình trạng bệnh và mức trầm trọng của tình trạng bệnh. Việc xác định các yếu tố này đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ.

Nói chung, liều hữu hiệu sẽ thay đổi phụ thuộc vào phương thức dùng. Trong dược phẩm dùng trong gian vú, tỷ lệ giữa fosfomycin và enrofloxacin nằm trong khoảng từ 5:1 đến 5:4 tính theo axit tự do. Theo phương án khác về dược phẩm dùng trong gian vú, tỷ lệ giữa fosfomycin và cefazolin nằm trong khoảng từ 5:1 đến 5:4 tính theo axit tự do. Theo phương án khác nữa về dược phẩm dùng trong gian vú, tỷ lệ giữa fosfomycin và pirlimycin nằm trong khoảng từ 10:1 đến 40:1 lần lượt tính theo axit tự do và bazơ tự do.

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế được bào chế ở dạng thuốc mỡ, huyền phù, dung dịch hoặc gel dùng trong gian vú.

II. Phương pháp

a. Phương pháp điều trị

Dược phẩm của sáng chế có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh viêm vú ở động vật có vú. Bệnh viêm vú có thể được kết hợp với vài mầm bệnh bao gồm *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Shigella spp.*, *Edwardsiella spp.*, *Hafnia spp.*, *Morganella spp.*, *Providencia spp.*, *Yersinia spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus spp.*, *Enterococci*, *Corynebacterium spp.*, *Arcanobacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Prototheca spp.*, *Mycoplasma spp.*, và *Erwinia spp.*, trong số các mầm bệnh khác.

Dược phẩm này có thể được sử dụng cho nhiều ứng dụng khác nhau với đường dùng và phác đồ liều được chỉ định bởi tần số vắt sữa và/hoặc tình trạng bệnh của tuyến vú của động vật.

Dược phẩm có thể được dùng cho tất cả các động vật có vú cho sữa không phải người mà cần điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm vú, như gia súc, lạc đà, trâu, dê hoặc cừu, tuy nhiên nó đặc biệt quan trọng đối với động vật nhai lại mà được sử dụng để sản xuất sữa để dùng cho người như gia súc, trâu, cừu và dê.

Việc điều trị bệnh viêm vú là việc chữa bệnh hoặc cải thiện cho động vật mà đã mắc bệnh viêm vú, nghĩa là làm giảm ít nhất một triệu chứng của bệnh viêm vú. Bệnh viêm vú dùng để chỉ bệnh viêm tuyến vú. Các thay đổi vật lý, hoá học và thường là vi khuẩn học trong sữa và các thay đổi mầm bệnh trong mô tuyến đặc trưng cho bệnh này. Các thay đổi mô tuyến thường dẫn đến nhiều tình trạng bệnh triệu chứng như, sự đổi màu sữa, sự có mặt của cục đông tụ và sự có mặt của lượng lớn bạch cầu. Về mặt lâm sàng, bệnh viêm vú được cho là sự sưng, nóng, đau và trở nên cứng trong tuyến vú thường dẫn đến sự biến dạng của vú. Vú bị lây nhiễm có thể nhìn thấy bằng mắt thường hoặc được xác định thông qua sự bắt mạch bầu vú. Trong nhiều trường hợp, việc chẩn đoán về lây nhiễm cận lâm sàng đã trở nên phụ thuộc phần lớn vào các thử nghiệm gián tiếp mà phụ thuộc vào hàm lượng bạch cầu của sữa (sữa chứa mảnh vụn, cục đông tụ hoặc huyết thanh), ít nhất 1 vi khuẩn được phát hiện trong ít nhất 100µL sữa từ bầu vú, số lượng tế bào soma tăng (SCC) thường là cao hơn 300.000 tế bào/mL và/hoặc độ dẫn điện của sữa là được gia tăng so với thông thường. Việc ngăn ngừa

bệnh viêm vú có nghĩa là ngăn ngừa việc xảy ra lây nhiễm. Việc ngăn ngừa cũng bao gồm việc điều trị bò cái mà không thể hiện bất kỳ dấu hiệu nào của bệnh viêm vú nhưng ở cùng các bò cái khác mà có ít nhất một dấu hiệu của bệnh viêm vú để làm giảm thiểu hoặc ngăn ngừa việc lây truyền hoặc lây truyền tiềm tàng bệnh viêm vú từ bò này sang bò khác.

Hiệu quả của dược phẩm trong việc điều trị bệnh viêm vú của động vật được định lượng là tỷ lệ phần trăm của các tuyến vú được làm sạch (nghĩa là, 1μL sữa không chứa vi khuẩn bất kỳ). Theo một phương án, dược phẩm này làm sạch ít nhất 50% tuyến vú của động vật. Theo phương án khác, dược phẩm này làm sạch khoảng từ 50% đến 90% tuyến vú của động vật. Theo phương án khác nữa, dược phẩm này làm sạch khoảng từ 70% đến 90% tuyến vú của động vật.

Dược phẩm có thể được dùng trong gian vú, thông qua miệng núm vú vào khoang bên trong của tuyến vú và nó được kết hợp với hệ thống ống dẫn. Dược phẩm có thể ở dạng thuốc mỡ, hỗn dịch, dung dịch hoặc gel. Theo cách khác, dược phẩm cũng có thể được dùng toàn thân bằng cách dùng trong tĩnh mạch, dưới da và trong cơ.

Liều của tổ hợp hoạt chất để điều trị một phần tư bầu vú có thể chứa khoảng từ 100 đến 3000mg fosfomycin hoặc muối fosfomycin (tính theo axit tự do) tốt hơn là khoảng từ 500 đến 2000mg, kết hợp với khoảng từ 50 đến 1000mg, tốt hơn là khoảng từ 200 đến 800mg, thuốc kháng sinh β lactam, tốt hơn là cephalosporin, tốt hơn nữa là cefazolin, được tính theo axit tự do. Theo phương án khác, liều của tổ hợp hoạt chất để điều trị một phần tư bầu vú có thể chứa khoảng từ 100 đến 3000mg fosfomycin (tính theo axit tự do), tốt hơn là khoảng từ 500 đến 2000mg, kết hợp với khoảng từ 50 đến 1000mg, tốt hơn là khoảng từ 200 đến 800mg quinolon, tốt hơn là floquinolon, tốt hơn nữa là enrofloxacin, được tính theo axit tự do. Theo phương án khác nữa, liều của tổ hợp hoạt chất để điều trị một phần tư bầu vú có thể chứa khoảng từ 100 đến 3000mg fosfomycin hoặc muối fosfomycin (tính theo axit tự do) tốt hơn là khoảng từ 500 đến 2000mg, kết hợp với khoảng từ 10 đến 500mg, tốt hơn là khoảng từ 25 đến 100mg lincosamit, tốt hơn là pirlimyxin, được tính theo bazơ tự do.

Liều của tổ hợp hoạt chất (điều trị hoặc ngăn ngừa) có thể được dùng theo cách lặp lại trong khoảng thời gian từ hai đến tám ngày. Theo một phương án, liều được

dùng một hoặc hai lần mỗi ngày trong khoảng thời gian từ hai đến tám ngày. Theo phương án khác, liều của tổ hợp hoạt chất được dùng một hoặc hai lần mỗi ngày trong khoảng thời gian từ bốn đến sáu ngày. Các tác giả sáng chế đã cho rằng tổ hợp chính xác của liều và việc xác định thời gian sẽ biến thiên trong khoảng rộng và nhiều tổ hợp hiệu quả trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh có thể được thiết lập một cách dễ dàng bởi chuyên gia trong lĩnh vực này dựa trên sáng chế.

Từ những điều nêu trên, nhận thấy đạt được một số mục tiêu của sáng chế và đạt được các kết quả có lợi khác. Do các thay đổi khác nhau có thể được tạo ra trong các dược phẩm, sản phẩm và quy trình trên đây mà không đi trệch khỏi phạm vi của sáng chế, dự định rằng tất cả các vấn đề được chứa trong phần mô tả trên đây và được thể hiện trong các bảng kèm theo sẽ được hiểu là nhằm minh họa sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Khi giới thiệu các yếu tố của sáng chế hoặc (các) phương án được ưu tiên của nó, mạo từ số ít "một" được dự định có nghĩa rằng có một hoặc nhiều yếu tố. Các thuật ngữ "bao gồm", "gồm có" và "có" được dự định là bao gồm và có nghĩa rằng có thể có các yếu tố bổ sung khác với các yếu tố được liệt kê.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây đơn giản là được dự định để minh họa rõ hơn và giải thích sáng chế. Do đó, các ví dụ này sẽ không được xem là làm giới hạn phạm vi của sáng chế hoặc theo cách mà trong đó nó có thể được thực hiện.

Ví dụ 1

Tên hoạt chất (tên chung hoặc tên hoá học)	Nồng độ mg /10ml
Cefazolin natri**	419,4
Fosfomycin natri***	1318,9
Rượu Cetearyllic	200,0
Parafin mềm màu trắng	1000,0
Parafin dạng lỏng	6461,7
	9400,0*

* 9400mg tương đương với 10ml

** 419,4mg Cefazolin natri tương đương với 400mg axit tự do Cefazolin

*** 1318,9mg Fosfomyxin natri tương đương với 1000mg axit tự do Fosfomyxin

Parafin dạng lỏng, parafin mềm màu trắng và rượu cetearyllic được nấu chảy trong bình thích hợp. Hỗn hợp được làm vô trùng bằng cách gia nhiệt các tá dược trong 120 phút đến 160°C. Sau đó, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 50°C và cefazolin natri được vô trùng và được micron hoá và fosfomyxin natri được bổ sung vào trong các điều kiện vô trùng. Sau đó, hỗn hợp được đồng hóa trong 15 phút. 10ml được phẩm hoàn thiện được nạp vào dụng cụ tiêm vô trùng trong các điều kiện vô trùng.

Ví dụ 2

Tên hoạt chất (tên thông thường hoặc tên hoá học)	Nồng độ mg/10g
Axit tự do Cefazolin	400,0
Fosfomyxin Trometamol ****	1877,2
Rượu Cetearyllic Natri cetearyl aryl sulphat (90 : 10)	250,0
Parafin mềm màu trắng	1100,0
Parafin dạng lỏng nhẹ	6372,8
	10000,0

**** 1877,2mg Fosfomyxin Trometamol tương đương với 1000mg axit tự do Fosfomyxin

Parafin dạng lỏng, parafin mềm màu trắng và rượu cetearyllic natri cetearyl aryl sulphat được nấu chảy trong bình thích hợp. Sau đó, hỗn hợp được làm vô trùng bằng cách gia nhiệt các tá dược trong 120 phút đến 160°C. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 50°C và cefazolin vô trùng và được micron hoá và fosfomyxin trometamol được bổ sung vào trong các điều kiện vô trùng. Sau đó, hỗn hợp được đồng hóa trong 15 phút. 10g được phẩm hoàn thiện được nạp vào dụng cụ tiêm vô trùng trong các điều kiện vô trùng.

Ví dụ 3

Tên hoạt chất (tên thông thường hoặc tên hoá học)	Nồng độ mg/10ml
Enrofloxacin	400,0
Fosfomyxin natri**	1318,9
Rượu Cetearyllic natri cetearyl aryl sulphat (90 : 10)	250,0
Parafin mềm màu trắng	1200,0
Parafin dạng lỏng	6231,1
	9400,0*

* 9400mg tương đương với 10ml

** 1318,9mg Fosfomyxin natri tương đương với 1000mg axit tự do Fosfomyxin

Parafin dạng lỏng, parafin mềm màu trắng và rượu cetearyllic natri cetearyl aryl sulphat được nấu chảy trong bình thích hợp. Hỗn hợp được làm vô trùng bằng cách gia nhiệt tá được trong 120 phút đến 160°C. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 50°C và enrofloxacin vô trùng và được micron hoá và fosfomyxin natri được bổ sung vào trong các điều kiện vô trùng. Sau đó, hỗn hợp được đồng hóa trong 15 phút. 10ml được phẩm hoàn thiện được nạp vào dụng cụ tiêm vô trùng trong các điều kiện vô trùng.

Ví dụ 4

Tên hoạt chất (tên thông thường hoặc tên hoá học)	Nồng độ mg/10ml
Enrofloxacin	800,0
Fosfomyxin natri**	2637,8
Rượu Cetearyllic	200,0
Parafin mềm màu trắng	700,0
Parafin dạng lỏng nhẹ	5632,2
	9970,0*

*9970,0mg tương đương với 10ml

** 2637,8mg Fosfomyxin natri tương đương với 2000mg axit tự do fosfomyxin

Parafin dạng lỏng, parafin mềm màu trắng và rượu cetearyllic được nấu chảy trong bình thích hợp. Hỗn hợp được làm vô trùng bằng cách gia nhiệt tá được trong 30

phút đến 180°C. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 50°C và enrofloxacin vô trùng và được micron hoá và fosfomycin natri được bổ sung vào trong các điều kiện vô trùng. Sau đó, hỗn hợp được đồng hóa trong 15 phút. 10ml được phẩm hoàn thiện được nạp vào dụng cụ tiêm vô trùng trong các điều kiện vô trùng.

Ví dụ 5

Tên hoạt chất (tên thông thường hoặc tên hoá học)	Nồng độ mg/10 ml
Pirlimyxin HCl x H ₂ O**	56,6
Fosfomycin natri***	1318,9
Natri xitrat	q.s.*
Nước để tiêm	ad 10ml

* để điều chỉnh độ đến 7,3

** 56,6mg Pirlimyxin Hydroclorua (x H₂O) tương đương với 50mg bazơ tự do Pirlimyxin

*** 1318,9mg Fosfomycin natri tương đương với 1000mg axit tự do Fosfomycin

Bình thích hợp được nạp nước dùng để tiêm. Pirlimyxin HCl và fosfomycin natri được hoà tan đồng thời khuấy. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 7,3 bằng natri xitrat. Dung dịch được khuấy trong 15 phút nữa. Sau đó, dung dịch được lọc qua dụng cụ lọc vô trùng trong bể vô trùng. 10ml dung dịch vô trùng được nạp vào dụng cụ tiêm vô trùng trong các điều kiện vô trùng.

Ví dụ 6 – Dữ liệu chuột In vivo

Nghiên cứu này được thực hiện bằng cách sử dụng mô hình bệnh viêm vú ở chuột nhắt *S. aureus* (MMM) được thiết lập ở University of Sherbrooke, Canada (Brouillette et al., 2004).

Cả hai tuyến vú ở bụng (L4 và R4) của chuột CD-1 tiết sữa được lấy nhiễm trong gian vú với 100 CFU (đơn vị tạo khuẩn lạc) của *Staphylococcus aureus* Newbould 305 (ATCC 29740).

Chuột được điều trị trong gian vú (IMAM) bằng enrofloxacin, fosfomycin và tổ hợp của enrofloxacin và fosfomycin được nêu chi tiết trong Bảng 1 bốn giờ sau khi lấy nhiễm. Mỗi nhóm điều trị chứa ít nhất 3 con chuột nhắt (6 tuyến vú). Mười bốn giờ

sau đó (18 giờ sau khi lây nhiễm) chuột bị giết chết, các tuyến vú được thu gom và hàm lượng CFU được đánh giá bằng cách cấy dung dịch pha loãng theo dãy gấp 10 lần chứa homogenat tuyến vú lên đĩa. Hàm lượng CFU được biểu diễn theo số lượng $\log_{10}$. Giới hạn phát hiện là 200CFU/g tuyến. Các tuyến với ít hơn 200CFU/g được xem là được làm sạch *S. aureus* (xem Bảng 1).

Đối với mỗi nhóm điều trị, mức giảm $\log_{10}$ trung bình của CFU được xác định bằng cách lấy trị số $\log_{10}$ CFU trung bình của nhóm đối chứng không được điều trị trừ đi trị số $\log_{10}$ CFU trung bình của nhóm tương ứng.

Bảng 1

Thử nghiệm	Hoạt chất	Liều theo μg	CFU $\log_{10}$ trung bình	Việc giảm $\log_{10}$ CFU	Các tuyến được làm sạch %
A	Enrofloxacin	0	8,2	/	0
		100	6,8	1,41	0
B	Fosfomyxin	0	8,3	/	0
		500	5,0	3,3	0
		1000	3,2	5,1	0
C	Enrofloxacin (100 μg) + Fosfomyxin	0	8,6	/	0
		500	1,1	7,5	37
		1000	0	8,6	83

Như có thể được nhìn thấy từ Bảng 1, việc truyền dẫn gian vú của 100 microgam enrofloxacin làm giảm hàm lượng CFU trung bình 1,4 $\log_{10}$ nhưng không loại trừ sự lây truyền ra khỏi các tuyến bị lây nhiễm. Ngoài ra, việc dẫn truyền gian vú của 500 hoặc 1000 microgam fosfomyxin làm giảm hàm lượng CFU trung tuyến 3,3 hoặc 5,1 $\log_{10}$ nhưng không loại trừ sự lây nhiễm ra khỏi các tuyến bị lây nhiễm. Tuy nhiên, hiệu quả hiệp đồng được thể hiện đối với việc điều trị kết hợp enrofloxacin-fosfomyxin như việc dẫn truyền gian vú 500 và 1000 microgam fosfomyxin theo cách đồng thời với 100 microgam enrofloxacin loại trừ sự lây nhiễm lần lượt là 37% và 83% tuyến bị lây nhiễm.

Ví dụ 7 – Enrofloxacin-Fosfomyxin MPC, Cefazolin-Fosfomyxin MPC, Pirlimyxin-Fosfomyxin MPC.

Nồng độ ngăn ngừa đột biến (mutant prevention concentration - MPC) là nồng độ được chất mà phong bế sự sinh trưởng của ít nhất đột biến bước đơn để bị phong bế. Cao hơn nồng độ này, sự sinh trưởng của tế bào đòi hỏi sự có mặt của hai hoặc nhiều đột biến kháng thuốc. Do hai đột biến đồng quy được mong đợi hiếm khi xuất hiện, sức kháng được mong đợi hiếm khi phát triển khi nồng độ được chất được duy trì cao hơn MPC. Đối với thông tin khác liên quan đến MPC, xem Drlica, K. (2003) để tham khảo. Cửa sổ lựa chọn đột biến và sự kháng chất kháng vi sinh vật. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(1), 11-17; và đối với Blondeau, J. M. (2009). Các khái niệm mới về thử nghiệm độ nhạy chất kháng vi sinh vật: nồng độ ngăn ngừa đột biến và phương pháp cửa sổ lựa chọn đột biến. *Veterinary dermatology*, 20(5-6), 383-396.

MPC của enrofloxacin diệt *S. aureus* bằng 3µg/mL, trong khi MPC của fosfomycin diệt *S. aureus* lên đến 1500µg/mL. Hoạt tính hiệp đồng, nghĩa là việc ức chế sự sinh trưởng nhìn thấy được của *S. aureus* trong 14 ngày, được thể hiện đối với tổ hợp enrofloxacin-fosfomycin do MPC của enrofloxacin và fosfomycin trong tổ hợp lần lượt thấp đến 0,12µg/mL và 100µg/mL enrofloxacin và fosfomycin.

MPC của cefazolin diệt *S. aureus* bằng 1,25µg/mL, trong khi MPC của fosfomycin diệt *S. aureus* chiếm đến 1500µg/mL. Hoạt tính hiệp đồng, nghĩa là việc ức chế sự sinh trưởng nhìn thấy được của *S. aureus* trong 14 ngày, được thể hiện đối với tổ hợp cefazolin-fosfomycin do MPC của cefazolin và fosfomycin trong tổ hợp lần lượt thấp đến 0,05µg/mL và 100µg/mL cefazolin và fosfomycin. MPC của cefazolin diệt *E. coli* bằng 64µg/mL, trong khi MPC của fosfomycin diệt *E. coli* chiếm đến 200µg/mL. Hoạt tính hiệp đồng, nghĩa là việc ức chế sự sinh trưởng nhìn thấy được của *E. coli* trong 14 ngày, được thể hiện đối với tổ hợp cefazolin-fosfomycin do MPC của cefazolin và fosfomycin trong tổ hợp lần lượt thấp đến 0,8µg/mL và 5µg/mL cefazolin và fosfomycin.

MPC của pirlimycin diệt *S. aureus* bằng 2µg/mL, trong khi MPC của fosfomycin diệt *S. aureus* chiếm đến 1500µg/mL. Hoạt tính hiệp đồng, nghĩa là việc ức chế sự sinh trưởng nhìn thấy được của *S. aureus* trong 14 ngày, được thể hiện đối

với tổ hợp pirlimyxin-fosfomyxin do MPC của pirlimyxin và fosfomyxin trong tổ hợp lần lượt thấp đến 0,1 µg/mL và 100 µg/mL pirlimyxin và fosfomyxin.

Ví dụ 8 – Dữ liệu chuột Cefazolin-Fosfomyxin in-vivo

Cùng thử nghiệm như trong Ví dụ 1 được thực hiện với cefazolin tốt hơn so với enrofloxacin.

Việc truyền dẫn gian vú 50 hoặc 100 microgam cefazolin làm giảm hàm lượng CFU trung tuyến lần lượt là 4,5 hoặc 5,1 log₁₀, nhưng không loại trừ việc lây truyền ra khỏi các tuyến bị lây nhiễm. Ngoài ra, việc truyền dẫn gian vú 100, 500 hoặc 1000 microgam fosfomyxin làm giảm hàm lượng CFU trung tuyến 2,0, 3,3 hoặc 5,1 log₁₀ nhưng không loại trừ việc lây nhiễm ra khỏi các tuyến bị lây nhiễm. Tuy nhiên, hiệu quả hiệp đồng được thể hiện đối với việc điều trị kết hợp cefazolin-fosfomyxin do việc truyền dẫn gian vú 250, 500 và 1000 microgam fosfomyxin đồng thời với 50 microgam cefazolin loại trừ việc lây nhiễm ra khỏi lần lượt 100, 83 và 100% tuyến bị lây nhiễm và việc dẫn truyền gian vú 100, 500 và 1000 microgam fosfomyxin đồng thời với 100 microgam cefazolin loại trừ việc lây nhiễm ra khỏi lần lượt 14, 57, và 100% các tuyến bị lây nhiễm.

Ví dụ 9 – Dữ liệu chuột Amoxixilin-Fosfomyxin in-vivo

Cùng thử nghiệm như trong Ví dụ 1 được thực hiện với amoxixilin tốt hơn so với enrofloxacin.

Việc truyền dẫn gian vú 100 microgam amoxixilin làm giảm hàm lượng CFU trung tuyến 1,6 log₁₀ nhưng không loại trừ việc lây nhiễm ra khỏi tuyến bị lây nhiễm. Ngoài ra, việc truyền dẫn gian vú 1000 microgam fosfomyxin làm giảm hàm lượng CFU trung tuyến 5,1 log₁₀ nhưng không loại trừ sự lây nhiễm ra khỏi các tuyến bị lây nhiễm. Tuy nhiên, hiệu quả hiệp đồng được thể hiện đối với việc điều trị kết hợp amoxixilin do việc truyền dẫn gian vú 1000 microgam fosfomyxin theo cách đồng thời với 100 microgam amoxixilin loại trừ sự lây nhiễm ra khỏi 87% tuyến bị lây nhiễm.

Ví dụ 10 – Dữ liệu chuột Pirlimyxin-Fosfomyxin in-vivo

Cùng thử nghiệm như trong Ví dụ 1 được thực hiện với pirlimyxin tốt hơn so với enrofloxacin.

Ở chuột mắc bệnh viêm vú do sự lây nhiễm *S. aureus* gây ra, việc truyền dẫn gian vú 10 microgam pirlimyxin làm giảm hàm lượng CFU trung tuyến 3,3 log₁₀ nhưng không loại trừ sự lây nhiễm ra khỏi các tuyến bị lây nhiễm. Ngoài ra, việc truyền dẫn gian vú 100, 500 và 1000 microgam fosfomyxin làm giảm hàm lượng CFU trung tuyến 2,0, 3,3 hoặc 5,1 log₁₀ nhưng không loại trừ sự lây nhiễm ra khỏi các tuyến bị lây nhiễm. Tuy nhiên, hiệu quả hiệp đồng được thể hiện đối với việc điều trị tổ hợp pirlimyxin do việc truyền dẫn gian vú 100, 500 và 1000 microgam fosfomyxin theo cách đồng thời với 10 microgam pirlimyxin loại trừ sự lây nhiễm ra khỏi lần lượt là 50, 60 và 100% tuyến bị lây nhiễm.

Ví dụ 11 – Dữ liệu gia súc Cefazolin-Fosfomyxin in-vivo – bệnh viêm vú lâm sàng

Trong nghiên cứu thực địa thứ nhất, gia súc tiết sữa mắc bệnh viêm vú lâm sàng được điều trị trong các điều kiện thực địa bằng cefazolin, fosfomyxin hoặc tổ hợp của cả hai hợp chất này. Ngay sau khi các triệu chứng lâm sàng của bệnh viêm vú như sưng vú, đau vú và sữa khác thường được quan sát, các hợp chất, được bào chế thành thuốc mỡ được tạo thành chủ yếu từ parafin, được truyền dẫn một cách ngẫu nhiên vào 110 phần tư bầu vú bị mắc bệnh, 400mg cefazolin/phần tư (trong 35 phần tư) hoặc 1000mg fosfomyxin/phần tư (trong 37 phần tư) hoặc 400mg cefazolin cùng với 1000mg fosfomyxin/phần tư (trong 38 phần tư). Các phần tư mắc bệnh được điều trị bằng thuốc mỡ này ba lần liên tiếp với khoảng thời gian 24 giờ giữa mỗi lần áp dụng. Khi mẫu sữa được lấy từ phần tư bầu vú bị mắc bệnh trước khi điều trị để chẩn đoán sự lây nhiễm bệnh viêm vú, vi khuẩn gây bệnh thông thường của bệnh viêm vú lâm sàng được phân lập, nghĩa là *Streptococcus uberis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, các lây nhiễm streptococci khác và hỗn hợp gồm các loài được kể đến trên đây. Các mẫu sữa được lấy một lần nữa khoảng 1 tuần, 2 tuần và 3 tuần sau khi điều trị. Các phần tư bầu vú mắc bệnh được xem xét được điều trị khi các triệu chứng lâm sàng của bệnh viêm vú đã biến mất trong vòng một tuần mà không cần phải điều trị thuốc kháng sinh mới và khi vi khuẩn gây bệnh, được tìm thấy trong mẫu sữa chẩn đoán ngay trước khi điều trị, thì có thể không được phân lập từ bất kỳ trong số các mẫu sữa được lấy từ một đến ba tuần sau khi điều trị. Tốc độ điều trị việc lây nhiễm bệnh viêm vú là cao hơn ở các phần tư bầu vú được điều trị bằng thuốc mỡ tổ hợp (cefazolin cùng với

fosfomyxin), nghĩa là 17/38 (45%), so với ở các phần tư được điều trị bằng thuốc mỡ chứa cefazolin đơn lẻ (11/35, 31%) hoặc fosfomyxin đơn lẻ (13/37, 35%).

Ví dụ 12 – Dữ liệu gia súc Cefazolin-Fosfomyxin in-vivo – bệnh viêm vú cận lâm sàng

Trong thử nghiệm thực địa khác, gia súc tiết sữa mắc bệnh viêm vú cận lâm sàng, nghĩa là các lây nhiễm dai dẳng mạn tính do *Staphylococcus aureus* gây ra, được điều trị bằng cefazolin, fosfomyxin hoặc tổ hợp của cả hai hợp chất này. Bò tiết sữa sản xuất ra sữa với số lượng tế bào soma gia tăng (SCC lớn hơn 300.000 tế bào/mL), tham số then chốt đối với bệnh viêm bầu vú và chất chỉ thị chất lượng sữa bị giảm, được sàng lọc đối với sự lây nhiễm *S. aureus*. Khi xác nhận việc lây nhiễm, các hợp chất, được bào chế thành thuốc mỡ được tạo thành chủ yếu từ parafin, được truyền dẫn một cách ngẫu nhiên vào 132 phần tư vú bị tác động, 400mg cefazolin/phần tư (trong 43 phần tư) hoặc 1000mg fosfomyxin/phần tư (trong 47 phần tư) hoặc 400mg cefazolin cùng với 1000mg fosfomyxin/phần tư (trong 42 phần tư). Các phần tư bị tác động được điều trị bằng thuốc mỡ này sáu lần liên tiếp với khoảng thời gian 12 giờ giữa mỗi lần áp dụng. Các mẫu sữa được lấy khoảng 3 và 4 tuần sau khi điều trị. Các phần tư bầu vú bị lây nhiễm được xét đến được chữa bệnh khi *S. aureus*, được tìm thấy trong mẫu sữa chẩn đoán ngay trước khi điều trị, có thể không được phân lập thêm bất kỳ từ các mẫu sữa được lấy 3 và 4 tuần sau đó. Tốc độ điều trị việc lây nhiễm *S. aureus* là cao hơn trong các phần tư bầu vú được điều trị bằng thuốc mỡ tổ hợp (cefazolin cùng với fosfomyxin), nghĩa là 28/42 (67%), so với các phần tư được điều trị bằng thuốc mỡ chứa cefazolin đơn lẻ (20/43, 46%) hoặc fosfomyxin đơn lẻ (27/47, 57%). Sau khi điều trị, mức độ viêm bầu vú, như được đo bởi số lượng tế bào soma trong các mẫu sữa sau khi điều trị, là nhỏ hơn ở các bầu vú được điều trị bằng tổ hợp cefazolin-fosfomyxin (46% mẫu sữa với SCC nhỏ hơn 300.000 tế bào/mL) so với ở các bầu vú được điều trị bằng cefazolin đơn lẻ (30% mẫu sữa với SCC nhỏ hơn 300.000 tế bào/mL) hoặc bằng fosfomyxin đơn lẻ (24% mẫu sữa với SCC nhỏ hơn 300.000 tế bào/mL). Ngoài ra, trong số các phần tư được điều trị, cũng có nhiều phần tư mà từ đó mức độ viêm của sữa đã trở lại bình thường (SCC nhỏ hơn 300.000 tế bào/mL) khi việc điều trị bằng tổ hợp cefazolin-fosfomyxin đã được áp dụng (15/42,

36%) so với việc điều trị bằng cefazolin đơn lẻ (10/43, 23%) hoặc bằng fosfomycin đơn lẻ (9/47, 19%).

Kết luận, gia súc cho sữa mắc bệnh viêm vú lâm sàng hoặc cận lâm sàng là được điều trị tốt hơn bằng tổ hợp của cefazolin và fosfomycin so với bằng các hợp chất đơn lẻ được dùng ở cùng liều, do đó chúng tỏ rằng tính hiệp đồng của tổ hợp được so với các hợp chất đơn lẻ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dùng trong gian vú để dùng trong điều trị bệnh viêm vú ở động vật có vú không phải người, chứa hỗn hợp được gồm axit phosphonic với liều lượng từ 500 đến khoảng 2000 mg và ít nhất một chất kháng vi sinh vật với liều lượng từ khoảng 10 đến khoảng 1000 mg,
trong đó axit phosphonic được chọn từ nhóm bao gồm fosfomycin, alafosfalin, và muối được dụng của nó,
và trong đó chất kháng vi sinh vật được chọn từ nhóm bao gồm enrofloxacin, moxifloxacin, pradofloxacin, β -lactam, và phân tử vòng lớn-streptogramin-lincosamit hoặc muối được dụng của nó.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất kháng vi sinh vật là β -lactam với liều lượng từ khoảng 200 đến khoảng 800 mg.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó β -lactam được chọn từ nhóm bao gồm penicilin, cephalosporin, carbapenem và penem, và chất ức chế β -lactamaza.
4. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó β -lactam là cephalosporin.
5. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó β -lactam là penicillin.
6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất kháng vi sinh vật là phân tử vòng lớn-streptogramin-lincosamit với liều lượng từ khoảng 25 đến khoảng 100 mg.
7. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó chất kháng vi sinh vật là cefazolin với liều lượng từ khoảng 200 mg đến khoảng 800 mg.
8. Dược phẩm dùng trong gian vú theo điểm 4, chứa fosfomycin hoặc muối fosfomycin với liều lượng từ 500 đến khoảng 2000 mg và cephalosporin với liều lượng từ khoảng 200 đến khoảng 800 mg.
9. Dược phẩm dùng trong gian vú theo điểm 4, trong đó cephalosporin là cefazolin hoặc muối được dụng của nó và trong đó axit phosphonic là fosfomycin hoặc muối được dụng của nó.

10. Dược phẩm dùng trong gian vú theo điểm 4, trong đó cephalosporin là cefazolin.
11. Dược phẩm dùng trong gian vú theo điểm 1, chứa phân tử vòng lớn-streptogramin-lincosamit được chọn từ nhóm gồm phân tử vòng lớn, lincomycin, clindamycin, và pirlimycin.
12. Dược phẩm dùng trong gian vú theo điểm 1, trong đó axit phosphonic là fosfomycin hoặc muối được dụng của nó.
13. Dược phẩm dùng trong gian vú theo điểm 11, trong đó chất kháng vi sinh vật là amoxicillin hoặc muối được dụng của nó.
14. Dược phẩm dùng trong gian vú theo điểm 1, trong đó chất kháng vi sinh vật là enrofloxacin hoặc muối được dụng của nó.
15. Dược phẩm dùng trong gian vú theo điểm 1, trong đó chất kháng vi sinh vật là phân tử vòng lớn-streptogramin-lincosamit hoặc muối được dụng của nó.
16. Dược phẩm dùng trong gian vú theo điểm 15, trong đó phân tử vòng lớn-streptogramin-lincosamit là pirlimycin.
17. Dược phẩm dùng trong gian vú theo điểm 1, trong đó dược phẩm này có tác dụng hiệp đồng.
18. Dược phẩm dùng trong gian vú theo điểm 1, trong đó axit phosphonic là alafosfalin hoặc muối được dụng của nó.
19. Dược phẩm dùng trong gian vú theo điểm 1 để dùng trong điều trị bệnh viêm vú ở động vật không phải người, trong đó dược phẩm này thích hợp để dùng trong một phần tư bầu vú của động vật.
20. Dược phẩm dùng trong gian vú để dùng theo điểm 19, trong đó axit phosphonic là fosfomycin hoặc muối fosfomycin ở liều dùng từ 500 đến khoảng 2000 mg và cephalosporin ở liều dùng là khoảng 200 đến 800 mg.
21. Dược phẩm dùng trong gian vú theo điểm 1, trong đó axit phosphonic là fosfomycin và chất kháng vi sinh vật được chọn từ nhóm gồm cefazolin, enrofloxacin, pirlimycin và amoxicillin.