



(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)



1-0033112

(51)<sup>7</sup> A61K 9/08; A61K 33/26; A61P 33/02; (13) B  
A61K 9/10; A61K 31/53

(21) 1-2015-02045

(22) 06/12/2013

(86) PCT/EP2013/075755 06/12/2013

(87) WO 2014/086958 12/06/2014

(30) 12306546.8 07/12/2012 EP

(45) 25/09/2022 414

(43) 25/01/2016 334A

(73) CEVA SANTE ANIMALE (FR)

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

(72) KAREMBE, Hamadi (FR); KREJCI, Roman (FR); GUYONNET, Jérôme (FR);  
CILLIERS, Hannelie (FR).

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

(54) CHẾ PHẨM TIÊM TRONG CƠ CHỨA TRIAZIN

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất triazin để sử dụng trong phương pháp để bảo vệ động vật không phải là người bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da. Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất triazin, chẳng hạn như toltrazuril, để bảo vệ các động vật không phải người khác nhau chẳng hạn như lợn, cừu, bò, chó, mèo, hoặc chim, để bảo vệ chúng chống lại bệnh truyền nhiễm, chẳng hạn như rối loạn do động vật nguyên sinh.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất triazin để sử dụng trong điều trị ngăn ngừa cho động vật không phải là người bằng cách tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Sáng chế có thể được sử dụng với nhiều triazin khác nhau, chẳng hạn như clazuril, diclazuril, letrazuril, sulazuril, toltrazuril, và chất chuyển hóa hoạt tính của chúng chẳng hạn như toltrazuril sulfoxit và toltrazuril sulfon (ví dụ, ponazuril), ở động vật không phải là người khác chẳng hạn như lợn, cừu, bò, chó, mèo hoặc chim, để bảo vệ chống lại bệnh truyền nhiễm, chẳng hạn như rối loạn do động vật nguyên sinh.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Triazin thường được sử dụng trong ngành công nghiệp thú y để điều trị cho động vật không phải là người chống lại nhiều loại bệnh. Triazin là chất kháng vi sinh vật phổ rộng ức chế cả vi khuẩn gram âm và gram dương, cũng như một số động vật nguyên sinh, chẳng hạn như cầu trùng. Các triazin, chẳng hạn như toltrazuril và ponazuril, là các chất được cho phép để bảo vệ chống lại bệnh cầu trùng, là bệnh truyền nhiễm ký sinh thường xuyên gây ra bởi động vật nguyên sinh chẳng hạn như, ví dụ, Eimeria hoặc Isospora. Triazin cũng có hiệu quả chống lại ký sinh trùng đơn bào khác ví dụ, Toxoplasma, cryptosporidia, hoặc động vật nguyên sinh ký sinh.

Triazin được sử dụng chủ yếu cho động vật không phải người bằng đường miệng.

Về vấn đề này, EP116175 đề cập đến dung dịch trộn lẫn được với nước của triazin để sử dụng qua đường miệng. DE19603954 đề xuất hạt triazin để sử dụng qua đường miệng và DE19824483 đề cập đến dạng bào chế bán rắn dùng qua đường miệng.

EP2164496 đề cập đến sản phẩm kết hợp triazin-sắt. Hợp chất triazin được sử dụng qua đường miệng, dưới dạng hỗn dịch.

Tuy nhiên, việc sử dụng qua đường miệng thể hiện những hạn chế. Thật vậy, việc sử dụng qua đường miệng ngăn cản sự kiểm soát nghiêm ngặt liều được sử dụng cho mỗi động vật không phải là người. Ngoài ra, sử dụng qua đường miệng không thể kết hợp với các phương pháp điều trị có chỉ định tiêm khác (ví dụ, thuốc kháng sinh,

chất kháng viêm, thuốc chống giun sán, thuốc chống ký sinh trùng (endectocide), khoáng chất hoặc vitamin) và do đó bao gồm thao tác bổ sung đối với động vật không phải là người.

Việc sử dụng triazin bằng cách dùng qua da đã được đề xuất trong US2010/0179151. Việc dùng qua da được đề xuất trong US2010/0179151 bao gồm một điểm được bôi chế phẩm lên da và được hấp thụ bởi sự hấp thụ thụ động qua da. Một lần nữa, đường sử dụng này khiến cho không thể kiểm soát nghiêm ngặt liều được sử dụng trên mỗi động vật không phải người. Ngoài ra, sử dụng qua da không thể kết hợp với các phương pháp điều trị có chỉ định tiêm khác (ví dụ, thuốc kháng sinh, chất chống viêm, thuốc chống giun sán, thuốc chống ký sinh trùng (endectocide), khoáng chất chẳng hạn như sắt, hoặc vitamin).

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

Mặc dù những điều tra sơ bộ trên các con đường khác nhau (ví dụ, qua da), việc dùng qua đường miệng ngày nay vẫn được ưu tiên do nó được tin là mang lại dữ liệu được động học thích hợp nhất của thuốc, đặc biệt là ở động vật không phải là người còn non. Cụ thể, mặc dù chế phẩm dùng qua đường miệng cần đến thao tác riêng và không thể kiểm soát liều dùng nghiêm ngặt, nó được tin là đảm bảo được tính sinh khả dụng phù hợp và hiệu quả điều trị của hợp chất triazin.

Hiện nay đã phát hiện ra rằng triazin có thể được sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da. Ngạc nhiên là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng có thể đạt được hoạt tính đầy đủ bằng một lần tiêm triazin trong cơ và rằng việc sử dụng như vậy cung cấp và duy trì mức huyết tương hiệu quả cần thiết ở hoạt chất để bảo vệ động vật không phải người chống lại các bệnh truyền nhiễm, cụ thể là do động vật nguyên sinh chẳng hạn như cầu trùng gây ra. Trong trường hợp cụ thể của toltrazuril, mặc dù việc

sử dụng trong cơ làm biến đổi dữ liệu dược động học của bản thân toltrazuril, bất ngờ phát hiện ra rằng việc áp dụng này dẫn đến dữ liệu dược động học được tối ưu của chất chuyển hóa hoạt tính của chúng, toltrazuril-sulfon. Do đó, sáng chế cho phép sử dụng hiệu quả triazin qua đường miệng, ngay cả ở giai đoạn tăng trưởng rất sớm của động vật không phải người và có thể được kết hợp thêm với các chất khác được sử dụng bằng cách tiêm chẳng hạn như thuốc kháng sinh, chất chống viêm, thuốc chống giun sán, thuốc chống ký sinh trùng (endectocide), khoáng chất hoặc vitamin.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa triazin để sử dụng trong việc điều trị ngăn ngừa cho động vật không phải người, trong đó chế phẩm này được sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa triazin để sử dụng trong việc bảo vệ động vật không phải người chống lại bệnh truyền nhiễm, trong đó chế phẩm này được sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất lượng hữu hiệu của triazin để điều trị ngăn ngừa để bảo vệ động vật không phải người chống lại bệnh truyền nhiễm.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa triazin để sử dụng cho động vật không phải người, chế phẩm được dùng thông qua tiêm trong cơ hoặc dưới da cho động vật không phải người này.

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

Phương án được ưu tiên theo sáng chế bao gồm một trong số các triazin sau:

- Dẫn xuất của 1,2,4-triazindion, chẳng hạn như, ví dụ, clazuril, diclazuril, letrazuril và sulazuril; hoặc
- Dẫn xuất của 1,3,5-triazintrion, chẳng hạn như, ví dụ, toltrazuril, toltrazuril sulfoxit, toltrazuril sulfon (ví dụ, ponazuril).

Chế phẩm có thể còn bao gồm các hoạt chất, chẳng hạn như thuốc kháng sinh, thuốc chống giun sán, thuốc chống ký sinh trùng (endectocide), chất chống viêm và/hoặc vitamin, và/hoặc khoáng chất, để tiêm một lần, theo nhóm, riêng rẽ hoặc tuần tự trong cơ hoặc dưới da.

Tốt hơn nếu triazin và các chất khác được kết hợp trong cùng chế phẩm để tiêm một lần trong cơ hoặc dưới da.

Sáng chế cũng có thể phù hợp để điều trị ngăn ngừa bệnh truyền nhiễm bất kỳ ở động vật không phải người đã nêu, tốt hơn nếu là bệnh do động vật nguyên sinh, tốt hơn nữa nếu là ở máu (chẳng hạn như bệnh nhiễm ký sinh trùng babesia, bệnh nhiễm sarcocystis, hoặc bệnh toxoplasma), hoặc ở ống tiêu hóa (chẳng hạn như bệnh cầu trùng).

Sáng chế đặc biệt thích hợp để bảo vệ lợn, cừu, bò, chó, mèo, hoặc gia cầm chống lại bệnh truyền nhiễm. Nó có thể được sử dụng ở người lớn hoặc động vật non không phải người, chẳng hạn như động vật mới đẻ đến 10 ngày tuổi không phải người.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig. 1 thể hiện điểm phản ứng của lợn con được điều trị và không được điều trị G1: Trong cơ, 20 mg/kg cân nặng (0,4ml/kg); G2: Trong cơ, 40mg/kg cân nặng (1,2ml/kg).

Fig. 2 thể hiện sự tăng cân trung bình của lợn con được điều trị và không được điều trị: G1: Trong cơ, 20mg/kg cân nặng (0,4ml/kg); G2: Trong cơ, 40mg/kg theo cân nặng (1,2ml/kg); G3: qua đường miệng, 20mg/kg cân nặng (0,4ml/kg); G4: đối chứng, không được điều trị;

Fig. 3 thể hiện độ sệt phân của lợn con được điều trị và không được điều trị.

Fig. 4 thể hiện sự thay đổi cân nặng của lợn con được điều trị và không được điều trị sau khi tiêm trong cơ 20mg/kg cân nặng (Nhóm1); tiêm trong cơ 40mg/kg cân nặng (Nhóm 2); sử dụng qua đường miệng 20mg/kg cân nặng (Nhóm 3) hoặc đối chứng không được điều trị (Nhóm 4).

Fig. 5 thể hiện dữ liệu PK trung bình của toltrazuril và toltrazuril-sulfon sau khi tiêm trong cơ 20mg/kg cân nặng (A) hoặc 40mg/kg cân nặng (B) toltrazuril, hoặc sau khi sử dụng qua đường miệng 20mg/kg cân nặng (C) toltrazuril.

Fig. 6 thể hiện cấu trúc của hợp chất triazin.

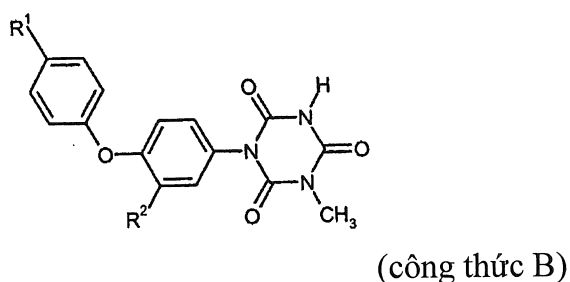
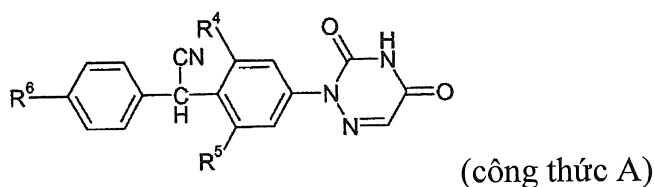
### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Sáng chế đề xuất chế phẩm mới để điều trị cho động vật không phải người chứa

hợp chất triazin. Sáng chế đề cập rộng đến triazin dùng trong cơ hoặc dưới da. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất triazin một mình hoặc kết hợp với hoạt chất khác, để sử dụng cho động vật không phải là người. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa triazin để điều trị ngăn ngừa cho động vật không phải người bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da.

#### Hợp chất triazin

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



trong đó

$R^1$  là  $R^3$ -SO<sub>2</sub>- hoặc -S-,

$R^2$  là alkyl, alkoxy, halogen hoặc SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

$R^3$  là haloalkyl,

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

$R^6$  là flo hoặc clo.

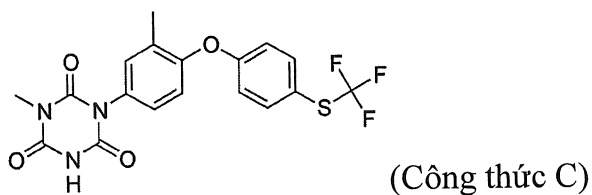
Hợp chất triazin tốt hơn nữa là bao gồm triazindion (công thức A) và

triazintrion (công thức B). Ví dụ về triazindion bao gồm, nhưng không giới hạn ở, clazuril (R4 là Cl, R5 là H, R6 là Cl trong công thức A), diclazuril (R4 là Cl, R5 là Cl, R6 là Cl trong công thức A) hoặc letrazuril (R4 là Cl, R5 là Cl, R6 là F trong công thức A). Tốt hơn nếu 1,2,4-triazindion là diclazuril và sulazuril.

Tốt hơn nữa là, triazin để sử dụng theo sáng chế là triazintrion có công thức B, thậm chí tốt hơn nữa nếu trong đó R2 là nhóm C1 đến C4 alkyl hoặc alkoxy (ví dụ, methyl, ethyl, hoặc n-propyl), và/hoặc R3 là nhóm C1 đến C3 perfluoroalkyl (ví dụ, trifluoromethyl).

Triazin cụ thể và được ưu tiên nhất theo sáng chế là toltrazuril (R1 = R3-S-, R2 = CH<sub>3</sub>, R3 = CF<sub>3</sub> trong công thức B) và ponazuril (R1 = R3-SO<sub>2</sub>-, R2 = CH<sub>3</sub>, R3 = CF<sub>3</sub> trong công thức B).

Toltrazuril (1-methyl-3-[3-methyl-4-[4-(trifluoromethyl)thio]phenoxy]phenyl]-1,3,5-triazin(1H,3H,5H)-2,4,6-trion) được sử dụng rộng rãi ở lợn, cừu, bò và loài chim để ngăn ngừa và điều trị bệnh cầu trùng, bằng cách sử dụng qua đường miệng. Hợp chất này hiện đã có trên thị trường với tên Cevazuril<sup>®</sup> hoặc Baycox<sup>®</sup>. Phương pháp để điều chế toltrazuril được mô tả trong nhiều patent khác nhau chẳng hạn như US 4,219,552, US 5,219,853, EP 0201030, và EP 0879057. Cấu trúc hóa học của toltrazuril được trình bày trong công thức (C) dưới đây:



Cấu trúc hóa học của các ví dụ khác về hợp chất triazin để sử dụng trong sáng chế được thể hiện trên Fig. 6.

Triazin được xác định theo sáng chế bao gồm muối của chúng chẳng hạn như, ví dụ muối natri.

#### Điều trị

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ điều trị bao gồm, cụ thể, điều trị ngăn ngừa cho động vật không phải là người để chống lại bệnh. Điều trị ngăn ngừa cho động vật không phải người để chống lại bệnh chỉ việc điều trị được thực hiện trước khi

động vật không phải người phơi nhiễm với hoặc tiếp xúc với tác nhân gây bệnh (ví dụ, mầm bệnh, virus, động vật nguyên sinh, tế bào, v.v.) hoặc sau khi phơi nhiễm/tiếp xúc nhưng trước khi phát triển các triệu chứng hoặc ở giai đoạn đầu của quá trình phát triển bệnh. Ngoài ra, thuật ngữ điều trị ngăn ngừa, liên quan đến quần thể động vật không phải là người, chỉ việc điều trị cho tất cả các thành viên của quần thể động vật ngay cả sau khi bệnh được phát hiện ở một số thành viên nhất định, để giới hạn hoặc tránh việc lan rộng và lây nhiễm cho các thành viên khác.

Theo phương án cụ thể, thuật ngữ điều trị chỉ việc bảo vệ động vật không phải người chống lại bệnh, ví dụ, chống lại tác động của việc phơi nhiễm với tác nhân gây bệnh, hoặc chống lại sự phát triển của bệnh ở động vật bị phơi nhiễm không phải là người. Sáng chế đặc biệt phù hợp để bảo vệ động vật không phải là người chống lại bệnh nhiễm trùng chẳng hạn như bệnh do động vật nguyên sinh hoặc vi sinh vật.

Thuật ngữ điều trị cũng bao gồm việc tăng lợi ích của động vật không phải là người đã được điều trị, ví dụ tăng sản xuất thịt, sữa, len, v.v.

Thuật ngữ điều trị hoặc điều trị ngăn ngừa cũng bao gồm việc giảm nhẹ triệu chứng, cũng như làm chậm, làm giảm hoặc chữa trị tình trạng lây nhiễm đang tồn tại.

Một mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa triazin để sử dụng trong điều trị ngăn ngừa cho động vật không phải người chống lại bệnh truyền nhiễm, trong đó chế phẩm này được sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da.

Mục đích cụ thể của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa triazin để sử dụng để bảo vệ động vật không phải người chống lại bệnh truyền nhiễm, trong đó chế phẩm này được sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa triazin để bảo vệ động vật không phải người chống lại bệnh truyền nhiễm, bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da cho động vật không phải người này.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa triazin để bảo vệ động vật có vú không phải người chống lại bệnh truyền nhiễm, bằng cách tiêm trong cơ cho động vật có vú không phải là người này.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa triazin để bảo vệ loài chim chống lại bệnh truyền nhiễm, bằng cách tiêm dưới da cho loài chim này.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa triazin để dùng triazin cho động vật không phải người, bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da cho động vật không phải người.

Như được mô tả ở trên, triazin tốt hơn nếu là dẫn xuất của 1,2,4-triazindion hoặc dẫn xuất của 1,3,5-triazintrion, và, tốt hơn nữa nếu là toltrazuril.

#### Tiêm trong cơ

Một khía cạnh quan trọng của sáng chế đề cập đến đường dùng trong cơ hoặc qua đường miệng. Như được chỉ ra trong phần thử nghiệm, sáng chế thể hiện rằng triazin dùng trong cơ, ngay cả sau chỉ một lần dùng, cung cấp tác dụng bảo vệ hữu hiệu ở động vật không phải là người được điều trị, mà không cần đến việc phải tiêm nhắc lại hoặc cần đến chế phẩm giải phóng chậm hoặc trong khoảng thời gian dài. Hơn nữa, sáng chế thể hiện triazin dùng trong cơ có thể được kết hợp với các hoạt chất dùng trong cơ khác để đạt được điều trị hiệu quả mà không tạo thêm thao tác bổ sung cho động vật không phải là người.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được áp dụng bằng cách tiêm trong cơ sử dụng kỹ thuật và/hoặc dụng cụ đã biết, về bản chất, trong ngành. Về vấn đề này, tiêm trong cơ có thể được thực hiện bằng xy lanh, súng, dụng cụ tiêm vi kim, dụng cụ tiêm không kim, thiết bị tạo xung, v.v. Theo phương án được ưu tiên, việc tiêm được thực hiện bằng dụng cụ tiêm kim hoặc xy lanh. Theo một phương án cụ thể khác, tiêm được thực hiện bằng dụng cụ tiêm không kim chẳng hạn như hệ thống không kim tạo xung, cụ thể hơn nữa là dụng cụ dùng năng lượng lò xo, năng lượng pin hoặc năng lượng khí nén. Ví dụ cụ thể về kỹ thuật không kim được mô tả ví dụ, trong WO2006/058426, WO2007/140610, hoặc WO2009/111794. Dụng cụ tiêm không kim được ưu tiên để sử dụng trong sáng chế là kỹ thuật không kim AcuShot™ được mô tả trong WO2006/058426 và WO2007/140610.

Tiêm trong cơ có thể được thực hiện ở cơ bất kỳ. Đối với động vật nuôi, chẳng hạn như gia súc, tiêm trong cơ tốt hơn nếu được thực hiện ở khu vực cổ, hoặc sau tai, hơn là trong các cơ chi/mông hoặc trong chỗ gấp bẹn. Các kết quả được thể hiện cho thấy rằng triazin dùng trong cơ thể hiện tác dụng điều trị tiềm năng khi được sử dụng ở khu vực cổ. Đối với loài chim, việc sử dụng tốt hơn là được thực hiện ở cơ tiếp giáp với xương ức.

Về vấn đề này, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa triazin để sử dụng trong điều trị ngăn ngừa cho động vật không phải người, trong đó chế phẩm này được sử dụng bằng cách tiêm trong cơ vào cổ hoặc sau tai cho động vật có vú không phải là người, và vào cơ tiếp giáp với xương ức đối với chim.

Mục đích khác của sáng chế đề xuất chế phẩm chứa triazin để sử dụng để bảo vệ động vật không phải người chống lại bệnh truyền nhiễm, trong đó chế phẩm này được sử dụng bằng cách tiêm trong cơ ở cổ hoặc vùng sau tai đối với động vật có vú không phải người, và ở cơ tiếp giáp với xương ức đối với loài chim.

Một mục đích khác của sáng chế đề xuất chế phẩm chứa lượng hữu hiệu của triazin để bảo vệ động vật không phải người chống lại bệnh truyền nhiễm, trong đó chế phẩm được dùng để tiêm trong cơ ở cổ hoặc vùng sau tai của động vật có vú này và ở cơ tiếp giáp với xương ức đối với loài chim.

Theo phương án khác, đặc biệt là khi động vật không phải người là loài chim, việc sử dụng có thể được thực hiện bằng cách tiêm dưới da, ví dụ, bằng cách tiêm trực tiếp bên dưới hạ bì và biểu bì.

Theo phương án cụ thể, động vật không phải người vẫn chưa phơi nhiễm với tác nhân gây bệnh của bệnh truyền nhiễm và chế phẩm được bộc lộ có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc làm giảm tình trạng nhiễm trùng. Theo một phương án khác, động vật không phải người đã phơi nhiễm với tác nhân gây bệnh và việc điều trị được sử dụng để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự phát triển của bệnh và triệu chứng, hoặc làm giảm hoặc chữa bệnh, hoặc để tránh/hạn chế lây lan bệnh.

Chế phẩm theo sáng chế tốt hơn nếu được sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da một lần cho động vật không phải người. Kết quả thể hiện rằng tiêm trong cơ hoặc dưới da một lần là đủ để bảo vệ động vật không phải người chống lại bệnh truyền nhiễm.

Về vấn đề này, phương án ưu tiên của sáng chế đề xuất chế phẩm chứa triazin để sử dụng để bảo vệ động vật không phải người khỏi bệnh truyền nhiễm, trong đó chế phẩm này được sử dụng bằng cách tiêm trong cơ một lần, tốt hơn là ở cổ hoặc vùng sau tai đối với động vật có vú không phải người và ở cơ tiếp giáp với xương ức đối với loài chim.

Một mục đích khác của sáng chế đề xuất chế phẩm chứa lượng hữu hiệu của triazin để bảo vệ động vật không phải người chống lại bệnh truyền nhiễm, trong đó chế phẩm này được sử dụng bằng cách tiêm trong cơ một lần, tốt hơn là ở cổ hoặc vùng sau tai cho động vật có vú không phải người và ở cơ tiếp giáp xương ức đối với loài chim.

#### Liều

Liều triazin có thể thay đổi phụ thuộc vào loài động vật không phải người và bản chất của triazin. Tỷ lệ liều thông thường từ 1 đến 60mg triazin với mỗi kg cân nặng (mg/kg) của động vật không phải người có thể được sử dụng, tốt hơn là 5 đến 50mg/kg, và tốt hơn nữa là từ 10 đến 30mg/kg.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “lượng hữu hiệu của” tốt hơn là dùng để chỉ liều hoạt chất tạo ra lợi ích lâm sàng ở động vật không phải người được điều trị. Cụ thể, lượng hữu hiệu là lượng đủ để làm giảm sự lây nhiễm, phát triển bệnh hoặc để cải thiện triệu chứng.

Liều ưu tiên đối với toltrazuril trong cơ được bộc lộ dưới đây, cho các loài động vật có vú không phải người khác nhau:

- lợn: 20mg/kg cân nặng/điều trị (tốt hơn là dùng một lần);
- gia súc: 15mg/kg cân nặng/điều trị (tốt hơn là dùng một lần);
- cừu: 20mg/kg cân nặng/điều trị (tốt hơn là dùng một lần);
- gia cầm: 25mg/kg cân nặng/điều trị (tốt hơn là dùng một lần).

Về vấn đề này, phương án ưu tiên của sáng chế đề xuất chế phẩm chứa từ 1 đến 60mg toltrazuril với mỗi kg cân nặng để sử dụng trong việc bảo vệ động vật không phải người chống lại bệnh truyền nhiễm, trong đó chế phẩm này được sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da một lần, tốt hơn là tiêm trong cơ một lần, tốt hơn nữa là ở cổ hoặc vùng sau tai cho động vật có vú không phải là người và ở cơ tiếp giáp với xương ức đối với loài chim.

Một mục đích khác của sáng chế đề xuất chế phẩm bảo vệ động vật không phải người chống lại bệnh truyền nhiễm, chứa từ 1 đến 60mg toltrazuril với mỗi kg thể trọng, trong đó chế phẩm được sử dụng cho động vật không phải người bằng cách tiêm

trong cơ một lần, tốt hơn là ở cổ hoặc vùng sau tai cho động vật có vú không phải người và trong cơ tiếp giáp với xương ức đối với loài chim.

Chế phẩm có thể được bào chế theo công thức ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch, hoặc dạng bất kỳ thích hợp để tiêm trong cơ hoặc dưới da. Chế phẩm tốt hơn nếu là hỗn dịch. Chế phẩm có thể chứa thêm tá dược được chấp nhận dùng cho thú y chẳng hạn như dung môi, chất hòa tan, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất làm đặc, chất bảo quản, chất chống tạo bọt, v.v. Dung môi thích hợp bao gồm, không giới hạn ở, nước chấp nhận được về mặt sinh lý, rượu, este, dầu thực vật; và hỗn hợp của chúng, trong dung dịch đẳng trương. Chất hòa tan bao gồm, ví dụ, polyvinylpyrrolidon. Ví dụ về chất chống oxy hóa thích hợp bao gồm axit ascorbic, este của axit galic, và sulphit; và chất bảo quản thích hợp bao gồm, không giới hạn ở, rượu benzyl, n-butanol, benzalkoni clorua, axit benzoic hoặc axit xitric. Chất chống tạo bọt bao gồm, không giới hạn ở, chất mang dầu chẳng hạn như dầu khoáng, dầu thực vật, dầu trắng hoặc dầu bất kỳ khác không tan trong môi trường bọt, dầu silicon, nhũ tương simethicon, sáp và/hoặc silic dioxit kỵ nước chẳng hạn như etylen bis stearamit (EBS), sáp parafin, sáp este, silic dioxit, rượu béo, este hoặc xà phòng axit béo, hợp chất silicon, các copolyme polyetylen glycol và polypropylen glycol và các alkyl polyacrylat.

Ví dụ về chế phẩm để sử dụng trong sáng chế là hỗn dịch chứa toltrazuril (10 đến 30mg toltrazuril với mỗi kg cân nặng) trong nước, và chất chống tạo bọt.

Ví dụ cụ thể về chế phẩm hỗn dịch để sử dụng trong sáng chế chứa 30mg toltrazuril, 3mg docusat natri, 100mg polyvinylpyrrolidon, 100mg etanol và nước lượng vừa đủ cho 1ml.

Như nói đến ở trên, chế phẩm có thể chứa thêm hoạt chất, chẳng hạn như thuốc kháng sinh, thuốc chống giun sán, thuốc chống ký sinh trùng (endectocide), chất chống viêm, vitamin, và/hoặc khoáng chất, để tiêm trong cơ một lần, theo nhóm, tách biệt hoặc tuần tự. Tốt hơn là, triazin và các chất khác được kết hợp trong cùng dạng bào chế để tiêm một lần trong cơ hoặc dưới da.

Theo phương án được ưu tiên, chất khác là hoặc chứa sắt, tốt hơn là phức sắt. Ví dụ về phức sắt được ưu tiên bao gồm dung dịch keo nước chứa beta-sắt III oxyhydroxit và dextran axit glucoheptonic (Gleptoferron có bán trên thị trường dưới

nhãn hiệu Gleptosil® hoặc Ursoferran®); hydroxit sắt III với dextran phân tử lượng thấp (có bán trên thị trường dưới nhãn hiệu Uniferon® hoặc Dexafer®); hydroxit sắt III với dextran phân tử lớn (thương mại hóa dưới nhãn hiệu Ferroforte®); hoặc hợp chất sắt III dạng I.

Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm theo sáng chế là hỗn dịch chứa triazin và phức sắt. Cụ thể hơn, ví dụ cụ thể và được ưu tiên về chế phẩm theo sáng chế là hỗn dịch chứa: triazin, phức sắt, và chất chống tạo bọt. Ví dụ cụ thể hơn là hỗn dịch chứa totrazuril (tốt hơn là 10 đến 30mg), phức sắt (tốt hơn là beta-sắt III hydroxit), nước và chất chống tạo bọt.

Về vấn đề này, một mục đích khác của sáng chế đề xuất chế phẩm chứa triazin và hoạt chất khác, để bảo vệ động vật không phải người chống lại bệnh truyền nhiễm, trong đó chế phẩm này được sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da.

Tốt hơn là, cả hai hoạt chất được tạo chế phẩm theo công thức cùng nhau, thậm chí tốt hơn nữa là dưới dạng hỗn dịch. Theo phương án được ưu tiên hơn, hai hoạt chất được dùng dưới dạng tiêm một lần trong cơ hoặc dưới da.

Phương án cụ thể của sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng để bảo vệ động vật không phải là người chống lại bệnh truyền nhiễm, trong đó chế phẩm chứa triazin và phức sắt, và trong đó chế phẩm được sử dụng bằng cách tiêm một lần trong cơ. Theo phương án được ưu tiên hơn, chế phẩm chứa 1 đến 60mg/kg cân nặng triazin và phức sắt, tốt hơn là trong hỗn dịch.

#### Bệnh truyền nhiễm

Sáng chế có thể được sử dụng để điều trị (ví dụ, bảo vệ, ngăn ngừa, làm chậm, giảm hoặc chữa trị) bệnh truyền nhiễm ở động vật không phải là người, tốt hơn là bệnh do động vật nguyên sinh hoặc bệnh do vi sinh vật. Sáng chế đặc biệt phù hợp để điều trị bệnh do động vật nguyên sinh của máu và mô (chẳng hạn như bệnh Babesia, bệnh do sarcocystosis, hoặc bệnh do toxoplasmosis), hoặc của ống tiêu hóa (chẳng hạn như bệnh cầu trùng).

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

Sáng chế có thể được sử dụng chống lại bệnh cầu trùng gây ra bởi nhiều loại động vật nguyên sinh chẳng hạn như, cụ thể hơn là, Mastigophora (Flagellata), Sarcomastigophora (Rhizopoda), Apicomplexa (sporozoa) Myxospora, Microspora, pneumocystis carinii hoặc ciliophora (ciliate). Ví dụ cụ thể về Mastigophora bao gồm Trypanosomatidae chẳng hạn như, không giới hạn ở, *Trypanosoma brucei*, *T.gambiense*, *T. rhodesiense*, *T. congolense*, *T. cruzi*, *T. evansi*, hoặc *T. equinum*. Ví dụ cụ thể về Sarcomastigophora (Rhizopoda) bao gồm Entamoebidae chẳng hạn như *Entamoeba histolytica*, *Hartmanellidae*, ví dụ *Acanthamoeba sp.*, *Hartmanella sp.* Ví dụ cụ thể về Apicomplexa (Sporozoa) chẳng hạn như Eimeridae, ví dụ *E. acervulina*, *E. adenoides*, *E. alabamensis*, *E. anatis*, *E. anseris*, *E. arloingi*, *E. ashata*, *E. auburnensis*, *E. bovis*, *E. brunetti*, *E. canis*, *E. chinchillae*, *E. clupearum*, *E.columbae*, *E. contorta*, *E. crandalis*, *E. deblickei*, *E. dispersa*, *E. ellipsoidales*, *E. falciformis*, *E. faurei*, *E. flavescens*, *E. gallopavonis*, *E. hagani*, *E. intestinalis*, *E. iroquoia*, *E. irresidua*, *E. labbeana*, *E. leucarti*, *E. magna*, *E. maxima*, *E. media*, *E. meleagridis*, *E. meleagrimitis*, *E. mitis*, *E. necatrix*, *E. ninakohlyakimovae*, *E. ovis*, *E. parva*, *E. pavonis*, *E. perforans*, *E. phasani*, *E. piriformis*, *E. praecox*, *E. residua*, *E. scabra*, *E. spec.*, *E. stiedai*, *E. suis*, *E. tenella*, *E. truncata*, *E. truttae*, *E. zuernii*, *Globidium spec.*, *Isospora belli*, *L canis*, *L felis*, *L ohioensis*, *L rivolta*, *L spec.*, *L suis*, *Neospora caninum*, *N. hugesi*, *Cystisospora spec.*, *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis bovicanis*, *S. bovihominis*, *Leucozytozoon simondi*, *Plasmodium berghei*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovate*, *P. vivax*, *P. spec.*, *Babesia argentina*, *B. bovis*, *B. canis*, *B. spec.*, *Theileria parva*, *Theileria spec.*, chẳng hạn như *Adeleina*, ví dụ *Hepatozoon canis*, *H. spec.* Ví dụ cụ thể về Myxospora và Microspora, chẳng hạn như *Glugea spec.*, *Nosema spec.* Ví dụ cụ thể về pneumocystis carinii, và Ciliophora chẳng hạn như *Balantidium coli*, *Ichthiophthirius spec.*, *Trichodina spec.*, *Epistylis spec.*

Giống và loài động vật nguyên sinh mà dẫn đến các nhiễm trùng lâm sàng hoặc cận lâm sàng ở lợn phải rất được đặc biệt quan tâm, cụ thể: *Eimeria deblickei*, *E. suis*, *E. scabra*, *E. perminuta*, *E. spinosa*, *E. polita*, *E. porci*, *E. neodebtiecki*, *Isospora suis*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis miescheriana*, *S. suihominis*, *Babesia trautmanni*, *B. perroncitoi*, *Balantidium coli*.

Sáng chế chống lại hiệu quả tất cả các giai đoạn phát triển của mầm bệnh.

Ngoài ra, thuật ngữ bảo vệ bao gồm việc tăng lợi ích của động vật không phải người bị nhiễm bệnh, ví dụ tăng sản xuất thịt, sữa, len, v.v.

Sáng chế có thể được sử dụng ở động vật không phải là người bất kỳ, bao gồm lợn, cừu, bò, chó, mèo hoặc chim và tốt hơn là động vật nuôi, động vật gây giống, loài chim, động vật bầu bạn, và động vật trong phòng thí nghiệm. Gia súc và động vật gây giống bao gồm động vật có vú chẳng hạn như, ví dụ, gia súc, ngựa, cừu, lợn, dê, lạc đà, trâu nước, lừa, thỏ, con đama, tuần lộc, động vật có da lông chẳng hạn như, ví dụ, chồn vizon, sóc sinsin hoặc gấu trúc Mỹ.

Động vật thuộc loài chim bao gồm, ví dụ, gà, gà mái, vịt, gà tây, gà Nhật, chim cú, ngỗng, chim bồ câu hoặc đà điểu, và các loài chim nuôi trong khuôn viên nhà ở và trong vườn thú.

Động vật bầu bạn bao gồm, ví dụ, ngựa, chó và mèo.

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

Đặc biệt nhấn mạnh đến lợn, gia súc, cừu và chó trong tất cả các loài, phân loài và giống.

Sáng chế đặc biệt phù hợp để điều trị cho lợn, cừu, bò, ngựa, cừu, gia súc, chó, thỏ, hoặc mèo. Nó có thể được sử dụng cho động vật trưởng thành hoặc động vật không phải người còn non, chẳng hạn như động vật không phải người mới sinh đến 10 ngày tuổi.

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

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Ví dụ A – Tính dung nạp cục bộ và tổng thể của việc tiêm toltrazuril trong cơ một lần ở lợn con 3 ngày tuổi.

#### **Quy trình**

Nghiên cứu tính hiệu quả và an toàn trên động vật đích này được thực hiện ở trang trại có lịch sử đã biết về bệnh cầu trùng. Mục đích chính là nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả của việc tiêm toltrazuril trong cơ so với việc sử dụng qua đường

miệng tiêu chuẩn.

Nhóm 1: 8 lợn con 3 ngày tuổi được tiêm liều đơn toltrazuril trong cơ (liều = 20mg toltrazuril với mỗi kg cân nặng tương đương với 0,4mL/kg cân nặng) ở SD0.

Nhóm 2: 8 con lợn 3 ngày tuổi được tiêm liều toltrazuril một lần trong cơ (60mg toltrazuril với mỗi kg cân nặng tương đương với 1,2mL/Kg cân nặng) ở SD0

Nhóm 3: 8 lợn con 3 ngày tuổi được cho dùng liều qua đường miệng bằng chế phẩm thương mại tiêu chuẩn của toltrazuril Cevazuril® (Liều = 20mg toltrazuril với mỗi kg cân nặng tương đương với 0,4mL/Kg cân nặng) ở SD0.

Nhóm 4: 12 lợn con 3 ngày tuổi, không được điều trị.

Cả bốn (4) nhóm lợn con đều được tiêm ở SD0 bằng sắt (Gleptosil®) ở tỷ lệ liều 1ml mỗi con.

#### Kết quả

Tính dung nạp cục bộ và tổng thể cũng như sự tăng cân được đánh giá. Kết quả được trình bày trên Fig. 1 và Fig. 2 và có thể được tóm tắt như sau:

- Liều trong cơ lên đến 60mg/kg được dung nạp tốt
- Không đau, phản ứng tại chỗ hạn chế (Oedema) ở một số con được tiêm 1,2mL/Kg cân nặng, biến mất trong vòng 1 tuần sau khi tiêm
- Sự tăng cân là bình thường ở những con được điều trị.
- Lợn con được điều trị qua đường trong cơ tăng cân nhiều hơn lợn con đối chứng không được điều trị (+2 kg ở SD0+29 ngày)

Ví dụ B - Dược động học, tính an toàn và hiệu quả chống lại cầu trùng của toltrazuril dùng trong cơ ở lợn con 2 ngày tuổi khi được sử dụng một lần.

#### Quy trình

Nhóm 1: 10 lợn con 2 ngày tuổi được tiêm liều toltrazuril C629 một lần trong cơ (Liều = 20mg toltrazuril với mỗi kg cân nặng tương đương với 0,4mL/Kg cân nặng) ở SD0

Nhóm 2: 11 lợn con 2 ngày tuổi được tiêm liều toltrazuril C629 một lần trong cơ (Liều = 40mg toltrazuril với mỗi kg cân nặng tương đương với 0,8 mL/kg cân nặng) ở SD0

Nhóm 3: 9 lợn con 2 ngày tuổi được dùng liều qua đường miệng với chế phẩm thương mại tiêu chuẩn của toltrazuril Cevazuril® (Liều = 20mg toltrazuril với mỗi kg cân nặng tương đương với 0,4 mL/Kg cân nặng) ở SD0.

Nhóm 4: 8 lợn con, không được điều trị.

Cả bốn (4) nhóm lợn con được tiêm sắt ở SD0 (Gleptosil®) ở tỷ lệ liều là 1ml mỗi con. 3 ngày sau điều trị (ở SD3), lợn con được thử thách qua đường miệng với chủng đặc trưng của *Isospora suis*.

Các tham số nghiên cứu sau được sử dụng để đánh giá hiệu quả của sản phẩm thử nghiệm:

- Tính dung nạp cục bộ và tổng thể (đối với Nhóm 1 và 2)
- Xuất hiện tiêu chảy và phân sệt
- Bài tiết kén hợp tử
- Tăng cân
- Nồng độ trong huyết thanh của toltrazuril và toltrazuril sulfon chuyển hóa của nó (ví dụ, ponazuril) ở Nhóm 1, 2 và 3.

#### Kết quả

Kết quả được trình bày trên Fig. 3 đến 5 và trong Bảng 1 sau đây. Chúng có thể được tóm tắt như sau.

- Tất cả các liều thử nghiệm đều được dung nạp tốt
- Không quan sát thấy sự bài tiết kén hợp tử ở động vật đã được điều trị và độ sệt của phân không thay đổi ở nhóm lợn con được điều trị (G1, G2 và G3).
- Động vật bị lây nhiễm và được điều trị qua đường miệng hoặc trong cơ (G1, G2, G3) tăng cân nhiều hơn so với nhóm đối chứng (G4).
- Toltrazuril được hấp thụ tốt sau khi sử dụng trong cơ.
- Động học của toltrazuril sulfon (ví dụ, ponazuril) không khác biệt về mặt thống kê ở động vật được điều trị qua đường miệng (G3) hay trong cơ (G1 và G2)

Bảng 1

| Thông số dược<br>động học   | Nhóm 1<br>(trong cơ, 20mg/kg) | Nhóm 2<br>(trong cơ, 40mg/kg) |
|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| T <sub>max</sub> (h)        | 157                           | 171                           |
| C <sub>max</sub> (mg/L)     | 4025                          | 7293                          |
| C <sub>max</sub> /Liều      | 193                           | 182                           |
| AUC <sub>inf</sub> (mg*h/L) | 854714                        | 1362678                       |
| AUC <sub>inf</sub> /Liều    | 39551                         | 34067                         |

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Chế phẩm tiêm trong cơ chứa toltrazuril và phức sắt, trong đó phức sắt là dung dịch keo nước chứa beta-sắt III oxyhydroxit và dextran axit glucoheptonic.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung, tốt hơn là được chọn từ thuốc kháng sinh, thuốc chống giun sán, thuốc chống ký sinh trùng (endectocide), chất chống viêm, vitamin, và/hoặc khoáng chất.
3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm là hỗn dịch.
4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm này chứa từ 1 đến 60 mg toltrazuril.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chế phẩm này chứa từ 10 đến 30 mg toltrazuril.

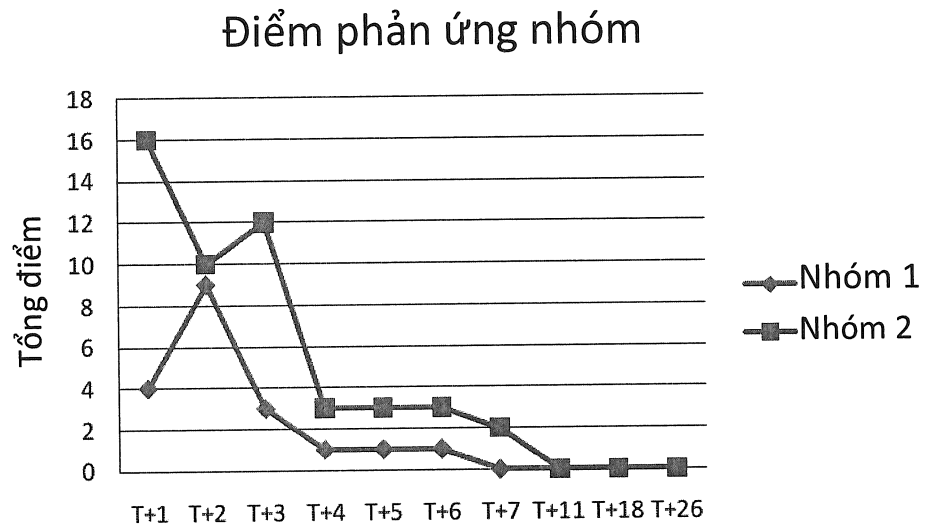


Fig. 1

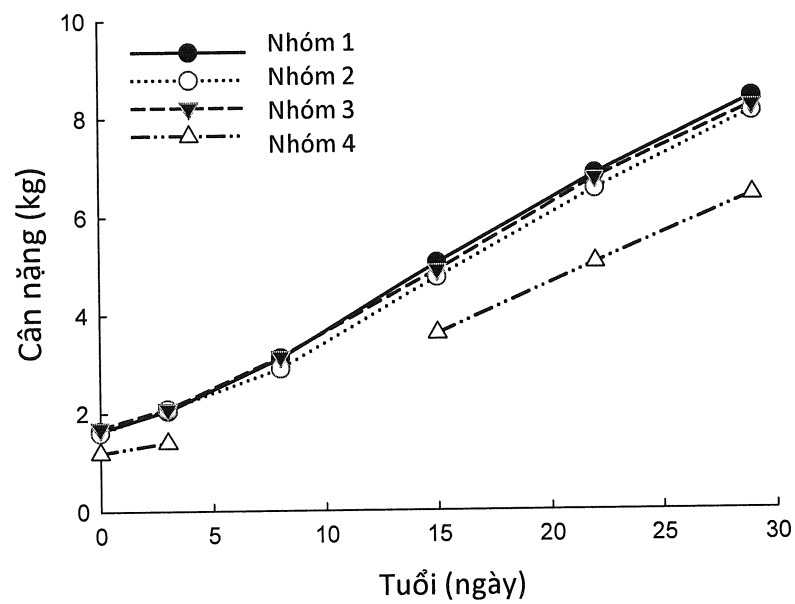


Fig. 2

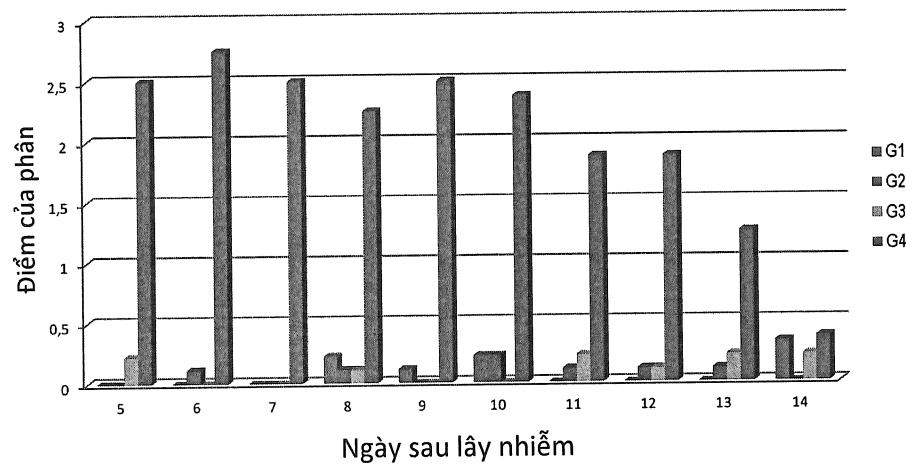


Fig. 3

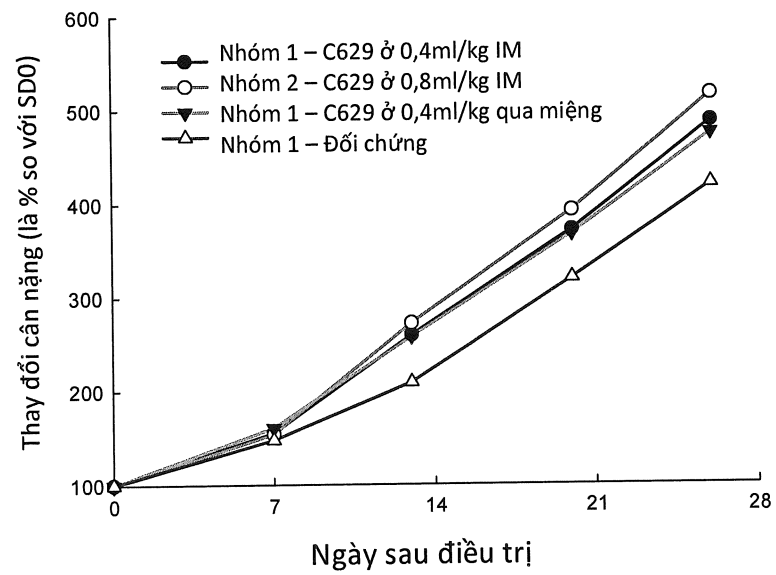
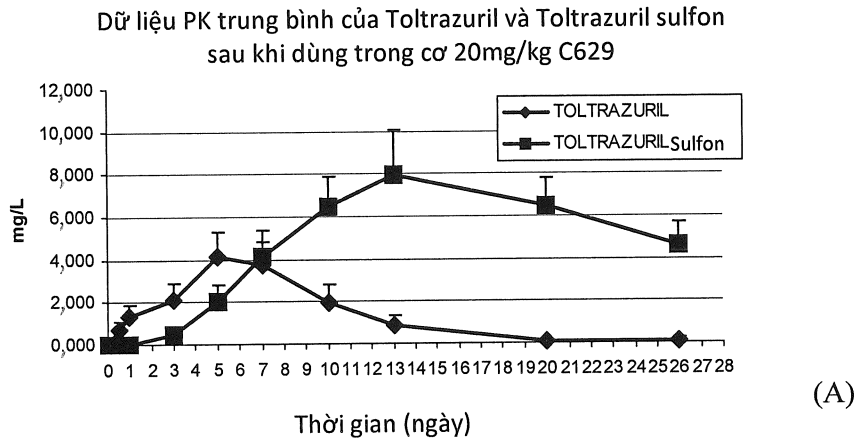
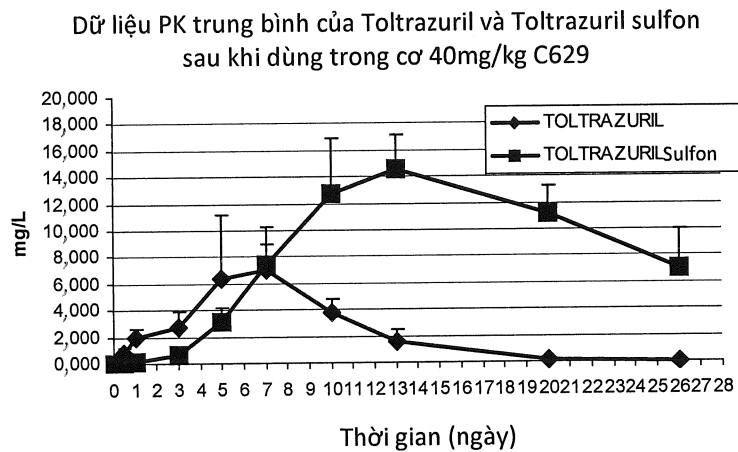


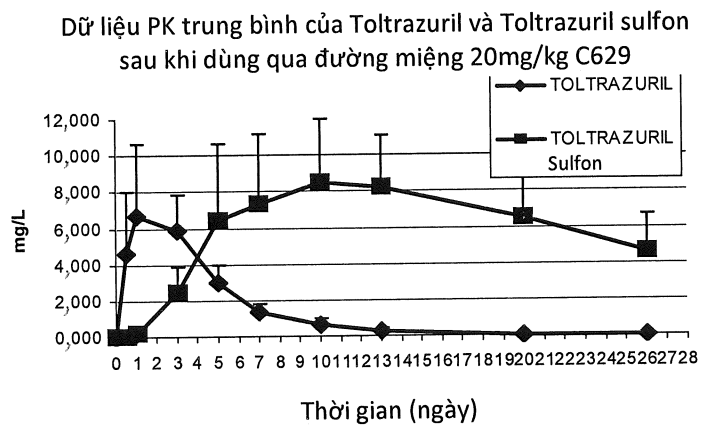
Fig. 4



(A)



(B)



(C)

Fig 5

4 / 4

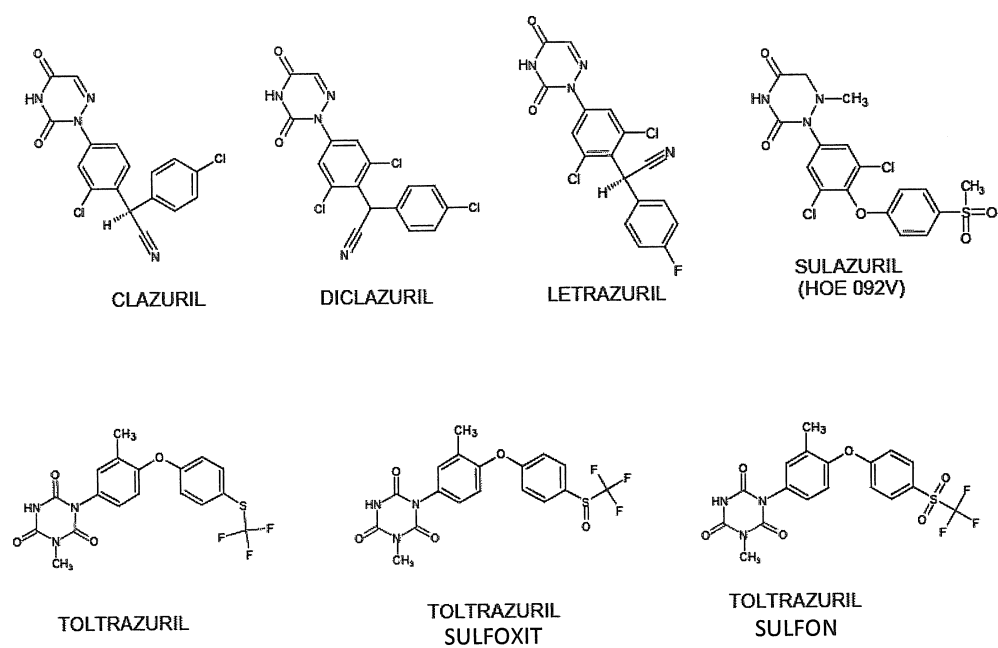


Fig 6