



(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)



1-0023890

(51)⁷ A61K 31/366; A61P 33/00; A61K
31/429

(13) B

(21) 1-2014-00207

(22) 22/06/2012

(86) PCT/NZ2012/000104 22/06/2012

(87) WO2012/177151 27/12/2012

(30) 593713 23/06/2011 NZ

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/03/2014 312A

(73) BAYER NEW ZEALAND LIMITED (NZ)

c/- Level 12, KPMG Centre, 85 Alexandra Street, Hamilton, 3204, New Zealand

(72) LEECH, Wayne Frederick (NZ); ALAWI, Fadil Al (NZ); NANJAN, Karthigeyan (NZ)

(74) Công ty TNHH Dịch vụ Sở hữu trí tuệ KENFOX (KENFOX IP SERVICE CO.,LTD.)

(54) THUỐC THÚ Y DIỆT KÝ SINH TRÙNG HÒA TAN CHỨA LACTON VÒNG LỚN VÀ LEVAMISOL

(57) Sáng chế đề cập đến thuốc thú y diệt ký sinh trùng hòa tan chứa lacton vòng lớn hoặc muối được dụng của nó, và levamisol hoặc muối được dụng của nó, trong đó độ pH của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5,0 và trong đó chế phẩm này chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt và ít nhất một chất chống oxy hóa.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thuốc thú y diệt ký sinh trùng hòa tan chứa lacton vòng lớn hoặc muối được dụng của nó, và levamisol hoặc muối được dụng của nó, trong đó độ pH của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5,0 và trong đó chế phẩm này chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt và ít nhất một chất chống oxy hóa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tác hại của ký sinh trùng gây ra sự giảm năng suất đáng kể ở các động vật trang trại trên toàn thế giới. Các ký sinh trùng này có thể bao gồm giun tròn, giun tròn ký sinh trong phổi, sán mắt, ấu trùng giai đoạn ký sinh, rận hút và rận cắn, ve, mạt, ruồi có hình dáng giống giun có xoắn vặn như đinh vít và ruồi lông.

Hậu quả là phải sử dụng một lượng đáng kể tiền bạc, thời gian và nỗ lực để phát triển các chế phẩm điều trị cho động vật bị mắc các ký sinh trùng này.

Cụ thể là, các dược phẩm dựa trên việc chứa lacton vòng lớn phổ rộng làm thành phần hoạt chất chính.

Tuy nhiên, với việc sử dụng các lacton vòng lớn phổ rộng, các ký sinh trùng sẽ phát triển tính kháng và các dược phẩm sẽ trở nên kém hiệu quả hơn.

Việc tăng dần mức liều không phải là giải pháp dễ dàng. Vì trước hết, liều gia tăng có thể gây ra các tác dụng phụ đáng kể và có thể ảnh hưởng đến sức khỏe của động vật.

Tuy nhiên, mối quan tâm chính vẫn là các liều gia tăng dẫn đến các nồng độ thuốc tồn dư ở động vật cao hơn. Điều này khiến cho thời gian nuôi giữ các động vật đã được điều trị kéo dài hơn, trước khi chúng có thể bị giết thịt để sử dụng cho con người. Việc động vật không được giết mổ đúng hạn làm tăng chi phí quản lý đàn gia súc và do đó làm tăng chi phí cho người tiêu thụ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm và chế phẩm này để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh nhằm giải quyết được các vấn đề về việc chống lại tính kháng của các ký sinh trùng cũng như hạn chế tối đa các tác dụng phụ và thời gian nuôi giữ.

Sáng chế đề cập đến thuốc thú y diệt ký sinh trùng hòa tan chứa lacton vòng lớn hoặc muối được dụng của nó, và levamisol hoặc muối được dụng của nó, khác biệt ở chỗ là độ pH của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5,0 và trong đó chế phẩm này bao gồm ít nhất một chất hoạt động bề mặt và ít nhất một chất chống oxy hóa.

Trong các phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến chế phẩm này để sử dụng trong việc điều trị cho các động vật không phải là người, như động vật đã được thuần hóa và động vật ở trang trại.

Mục đích của sáng chế là giải quyết các vấn đề trên đây hoặc ít nhất là cung cấp cho cộng đồng sự lựa chọn hữu ích.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tất cả các tài liệu tham khảo, bao gồm các sáng chế bất kỳ hoặc các công bố sáng chế được trích dẫn trong bản mô tả này được nộp kèm theo đây để tham khảo. Không thừa nhận là tài liệu tham khảo bất kỳ cấu thành lĩnh vực kỹ thuật trước. Phần thảo luận của các tài liệu tham khảo này công bố những gì mà các tác giả của chúng sở hữu, và người nộp đơn có quyền phản đối tính đúng và tính thích hợp của các tài liệu trích dẫn. Sẽ được hiểu một cách rõ ràng là, mặc dù nhiều công bố thuộc lĩnh vực kỹ thuật trước được đề cập đến ở đây, nhưng việc đề cập này không góp phần thừa nhận là tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu này tạo ra một phần của hiểu biết chung phổ biến trong lĩnh vực này, ở New Zealand hoặc quốc gia bất kỳ khác.

Trong toàn bộ bản mô tả này, từ “bao gồm” hoặc các biến thể của nó như “chứa”, sẽ được hiểu là ám chỉ sự bao gồm các yếu tố, số nguyên hoặc bước, hoặc nhóm các yếu tố, số nguyên hoặc bước đã được đề cập, nhưng không loại

trừ yếu tố, số nguyên hoặc bước hoặc nhóm yếu tố, số nguyên hoặc bước bất kỳ khác.

Các khía cạnh khác và các lợi ích khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả tiếp theo mà được đưa ra chỉ bằng cách lấy ví dụ minh họa.

Theo một khía cạnh của sáng chế, được đề xuất là thuốc thú y diệt ký sinh trùng hòa tan chứa lacton vòng lớn hoặc muối được dụng của nó, và levamisol hoặc muối được dụng của nó, khác biệt ở chỗ là độ pH của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5,0 và trong đó chế phẩm này bao gồm ít nhất một chất hoạt động bề mặt và ít nhất một chất chống oxy hóa.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho động vật không phải là người bị nhiễm ký sinh trùng, chế phẩm chứa lacton vòng lớn và muối được dụng của nó, và levamisol hoặc muối được dụng của nó, trong đó độ pH của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 2 đến 5,0 và trong đó chế phẩm này bao gồm ít nhất một chất hoạt động bề mặt và ít nhất một chất chống oxy hóa, được đặc trưng bởi bước sử dụng chế phẩm thuốc thú y diệt ký sinh trùng hòa tan cho động vật không phải là người cần được điều trị.

Các lacton vòng lớn được ưu tiên được chọn từ avermectin và các dẫn xuất milbemycin, bao gồm nhưng không giới hạn ở abamectin, doramectin, eprinomectin, ivermectin, moxidectin, và milbemectin.

Lacton vòng lớn được đặc biệt ưu tiên là doramectin, hợp chất này được công nhận là hữu ích để làm chất diệt ký sinh trùng. Sản phẩm chứa doramectin phổ biến là DectomaxTM, được sử dụng rộng rãi trên gia súc New Zealand.

Tuy nhiên, giống như nhiều lacton vòng lớn khác, doramectin chỉ có đủ hiệu lực để chống lại một bộ phận ký sinh trùng do tính kháng ngày càng gia tăng. Mặc dù vậy, tính kháng đối với doramectin vẫn thấp hơn so với các sản phẩm khác (như ivermectin), và có hiệu quả về chi phí một cách tương đối (so với, ví dụ, Moxidectin).

Levamisol được chọn làm hoạt chất còn lại để sử dụng trong chế phẩm này vì các tác giả sáng chế nhận ra là nó sẽ tạo ra tác dụng hiệp đồng do có tác dụng chống lại các ký sinh trùng kháng doramectin.

Sự kết hợp của doramectin và levamisol không phải là sự kết hợp dự đoán được trong tầm hiểu biết của các tác giả sáng chế vì hai hoạt chất này được cho là không tương thích với nhau do các khoảng độ pH được ưu tiên hoàn toàn khác nhau.

Trong các phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất chế phẩm ở dạng chế phẩm tiêm. Tuy nhiên, chế phẩm này có thể được sử dụng bằng các phương pháp khác, như bằng đường miệng hoặc dung dịch dùng ngoài.

Sau đây là phần thảo luận về kết quả thử nghiệm, nhưng nói chung các ưu điểm đáng kể và bất ngờ được phát hiện ra nhờ sử dụng chế phẩm theo sáng chế trên gia súc, so với việc sử dụng chế phẩm DectomaxTM hiện nay và so với động vật chưa được điều trị.

Người nộ đơn có kinh nghiệm trong lĩnh vực công nghiệp thú y, tin rằng sáng chế cũng sẽ hữu ích khi được sử dụng cho các loài động vật ở trang trại khác như cừu. Ví dụ, họ mong đợi lượng tồn dư ở vị trí tiêm trên mỗi con gia súc thấp hơn và hiệu lực đối với sự kháng doramectin tốt hơn ở cừu trở nên phổ biến hơn.

Các kết quả này bao gồm sự cải thiện đáng kể về hiệu lực khi phát hiện ra có sự kháng doramectin. Cụ thể là, sáng chế có hiệu quả cao chống lại *Cooperia* và *Trichostrongylus* kháng thuốc khi so sánh với DectomaxTM.

Ưu điểm đáng kể khác được phát hiện ra từ việc sử dụng sáng chế là các lượng tồn dư, cụ thể là ở vị trí tiêm, được phát hiện ra là không tồn tại lâu và ở mức độ cao như được phát hiện ra đối với sản phẩm doramectin chuẩn.

Trong các phương án được ưu tiên theo sáng chế, lượng hữu hiệu của lacton vòng lớn trong chế phẩm này nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1,2% khối lượng/thể tích. Lượng này so với lượng hữu hiệu của lacton vòng lớn (doramectin) trong DectomaxTM là 1% khối lượng/thể tích.

Trong các phương án được ưu tiên theo sáng chế, lượng hữu hiệu của chế phẩm levamisol nằm trong khoảng từ 6 đến 27% khối lượng/thể tích. Lượng này được xác nhận bởi người nộ đơn không chỉ là lượng hữu hiệu về

khả năng diệt ký sinh trùng mà còn bảo đảm được sức khỏe của động vật và cùng tồn tại với doramectin trong dung dịch ổn định.

Được dự kiến là levamisol có thể được cung cấp ở dạng levamisol clorua hoặc levamisol phosphat. Levamisol phosphat được ưu tiên hơn vì ít gây kích ứng ở vị trí tiêm hơn so với levamisol clorua. Trong chế phẩm này, nó có nồng độ ưu tiên nằm trong khoảng từ 10 đến 40% khối lượng/thể tích.

Một trong số các khó khăn của việc bào chế cùng với levamisol là hợp chất này có độ pH ưu tiên khoảng 3, trong khi đó các hoạt chất khác có xu hướng ổn định trong dung dịch có độ pH trung tính hơn.

Trong một phương án được ưu tiên hơn của sáng chế, khoảng độ pH của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5,0.

Tốt hơn là, khoảng pH của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4.

Như thấy được trong số liệu của thử nghiệm tiếp theo, việc lựa chọn cẩn thận các tá dược và các nồng độ ưu tiên hơn được yêu cầu để giúp duy trì cả lacton vòng lớn và levamisol trong dung dịch và với độ pH thích hợp.

Trong các phương án được ưu tiên theo sáng chế, một trong các tá dược này là chất tạo chelat để tạo chelat các kim loại nặng bất kỳ mà tạo điều kiện cho phản ứng oxy hóa các hoạt chất. Chất tạo chelat được ưu tiên hơn là natri EDTA, mặc dù các hợp chất khác có thể được sử dụng. Các muối khác của EDTA cũng có thể được sử dụng bao gồm natri, canxi và kali. Các chất tạo chelat khác mà có thể được sử dụng bao gồm axit xitric monohydrat, axit fumaric và axit malic.

Trong các phương án được ưu tiên, chế phẩm này cũng chứa chất chống oxy hóa. Hợp chất này được ưu tiên trong chế phẩm vì nó làm ổn định các hoạt chất trong sản phẩm khỏi sự oxy hóa. Cụ thể là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng việc đưa chất chống oxy hóa vào là có lợi trong việc ngăn ngừa sự thoái biến của macrocyclic lacton, nếu không hợp chất này có thể không bền ở độ pH thấp được ưu tiên hơn của chế phẩm.

Các chất chống oxy hóa thích hợp bao gồm BHA, vitamin E, propyl gallat, TBHQ, natri metabisulphat.

Chất chống oxy hóa được ưu tiên hơn là hydroxytoluen được butyl hóa (BHT) vì BHT là chất ổn định thường dùng cho các mectin.

Tốt hơn là, chất chống oxy hóa có mặt trong chế phẩm với lượng bằng hoặc cao hơn 0,15% khối lượng/thể tích.

Tốt hơn nữa là, chất chống oxy hóa này có mặt trong chế phẩm với lượng bằng hoặc cao hơn 0,20% khối lượng/thể tích.

Tốt nhất là, chất chống oxy hóa có mặt trong chế phẩm với lượng xấp xỉ 0,25% khối lượng/thể tích.

Ngạc nhiên là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra là lượng chất chống oxy hóa thông thường (0,1 đến 0,15% khối lượng/thể tích) được sử dụng trong các chế phẩm tiêm có thể là không đủ để làm ổn định các hoạt chất, và cụ thể là macrocyclic lacton. Tuy nhiên, khi mức nồng độ chất chống oxy hóa được tăng lên trên mức thông thường, độ ổn định có thể được cải thiện đáng kể, sự cải thiện này rất khó đạt được ở độ pH thấp hơn này. Được cho là, khi kết hợp với các tá dược khác, như chất ổn định và/hoặc chất hoạt động bề mặt, độ ổn định có thể được cải thiện hiệp đồng.

Tốt hơn là, chế phẩm này còn bao gồm chất bảo quản. Các chất bảo quản thích hợp bao gồm paraben, thiomersal, cresol và clorbutanol.

Chất bảo quản được ưu tiên hơn là rượu benzylic vì nó có tác dụng đồng thời như chất hòa tan và chất bảo quản.

Tốt hơn là, chế phẩm này còn chứa chất ổn định. Chất ổn định thích hợp bao gồm các polyol với chất ổn định được ưu tiên là glyxerin formal đã ổn định vì nó đã ở dạng được ổn định.

Trong các phương án được ưu tiên hơn, chế phẩm này còn chứa chất hoạt động bề mặt, trong sáng chế chất này hỗ trợ cho việc làm ổn định lacton vòng lớn (ví dụ, doramectin) từ độ pH thấp của sản phẩm. Nên chú ý rằng độ pH thấp hơn là cần thiết để làm ổn định levamisol.

Tốt hơn là, lượng chất hoạt động bề mặt trong chế phẩm này cao hơn 15% khối lượng/thể tích.

Tốt hơn nữa là, lượng chất hoạt động bề mặt trong chế phẩm này xấp xỉ là 20% khối lượng/thể tích.

Điều này khác với nhiều chế phẩm trước đây, cụ thể là các chế phẩm dù đã cố gắng, nhưng không thành công, để đạt được chế phẩm hòa tan ổn định ở độ pH thấp dưới 4,0 (ví dụ, NZ 508969). Tác giả sáng chế phát hiện ra là việc gia tăng lượng chất hoạt động bề mặt giúp làm ổn định macrocyclic lacton, cụ thể là, không bị kết tinh ở độ pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5,0.

Một lần nữa, các tác giả sáng chế thấy rằng độ ổn định này có thể được cải thiện hiệp đồng khi chất hoạt động bề mặt được bổ sung vào cùng với chất ổn định và/hoặc chất chống oxy hóa.

Chất hoạt động bề mặt thích hợp bao gồm polysorbat 20, cremophor và peg-12 oleat. Chất hoạt động bề mặt được ưu tiên hơn là Polysorbat 80, nó tan trong nước và được sử dụng rộng rãi trong các chế phẩm tiêm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các khía cạnh của sáng chế được mô tả bằng cách lấy ví dụ chỉ với việc tham chiếu nhiều thử nghiệm khác nhau được thực hiện bởi người nộp đơn.

Cách thức tốt nhất để thực hiện sáng chế.

Như đã đề cập trong phần mô tả của sáng chế, có thể là rất khó để bào chế một chế phẩm ổn định chứa lượng hữu hiệu của lacton vòng lớn (như doramectin) và 25 levamisol.

Đối với sáng chế này, nên được hiểu là các tác giả sáng chế là những nhà hóa học bào chế có nhiều kinh nghiệm, đặc biệt là trong lĩnh vực thuốc thú y. Do đó, đã có hơn 40 lần nỗ lực trong việc tạo ra sáng chế này trước khi chế phẩm được phát hiện ra là có thể được bảo quản ổn định và không tạo tinh thể ở các nhiệt độ then chốt.

Bảng 1 dưới đây là tổng kết một số chế phẩm đã được thử nghiệm.

Bảng 1: Các chế phẩm đã được thử nghiệm

	Thành phần	PF-1	PF-2	PF-3	PF-4	PF-5	PF-6	PF-7	PF-8	PF-9	PF-10	PF-11	PF-12	PF-13
		%khối lượng/ thể tích	%khối lượng/ thể tích	%khối lượng/ thể tích	%khối lượng/ thể tích	%khối lượng/ thể tích	%khối lượng/ thể tích	%khối lượng/ thể tích	%khối lượng/ thể tích	%khối lượng/ thể tích	%khối lượng/ thể tích	%khối lượng/ thể tích	%khối lượng/ thể tích	%khối lượng/ thể tích
1	Doramectin	0,42	0,52	0,42	0,52	0,42	0,52	0,52	0,52	0,52	0,63	0,84	0,52	0,52
2	Levamisol clorua **	15,8	21	15,8	21	15,8	21	21	21	21	31,5	42	0	0
3	Levamisol phosphat**	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26,25	26,25
4	Natri edetat	0	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
5	Hydroxyl toluen được butyl hóa	0,25	0,05	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
6	Rượu benzylic	0	0	2,5	2,5	2	2,5	3	3	3	4	4	3	3
7	Glyxerin formal	40	40	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	20
8	Propylen glycol	qs	qs	0	0	0	0	0	20	0	20	20	20	0
9	Polysorbat 80	0	0	8	8	10	12	20	20	20	20	20	20	20
10	Axit xitric	0	0	2	2	2	2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
11	Natri hydroxit	0	0	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3
12	Nước pha tiêm	0	0	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs

** được bổ sung dư 5%

PF-01-dựa trên dung môi- kết quả về độ ổn định- không ổn định

PF-02- dựa trên dung môi – kết quả về độ ổn định- không ổn định

PF-05 – dựa trên nước – kết quả về độ ổn định – không ổn định

PF-06 – dựa trên nước – kết quả về độ ổn định – không ổn định

PF-07, 08 & 09 – dựa trên nước – kết tinh ở 4°C

PF-011 – dựa trên nước – đổi thành levamisol phosphat – do sự kích ứng của levamisol clorua

PF-012 – dựa trên nước – kết tinh ở 4 & 40°C

Các tá dược, các nồng độ hoạt chất và hệ đệm khác nhau được thay đổi để xác định độ ổn định của các hoạt chất lacton vòng lớn và levamisol bị ảnh hưởng như thế nào.

Ngạc nhiên phát hiện ra là có thể ngăn ngừa hoặc làm giảm đáng kể sự thoái biến của lacton vòng lớn trong chế phẩm nước ở độ pH thấp. Điều này cho phép sử dụng độ pH thích hợp để làm ổn định thành phần levamisol đã hòa tan trong chế phẩm nước này. Phương pháp này được ưu tiên hơn phương pháp thỏa hiệp đòi hỏi độ pH nằm trong khoảng giữa trị số thấp thích hợp cho levamisol và trị số pH trung tính thích hợp cho macrocyclic lacton.

Ngạc nhiên hơn nữa, đã phát hiện ra là hỗn hợp lacton vòng lớn và levamisol có thể được làm ổn định trong chế phẩm chứa nồng độ hoạt chất tương đối cao thường được yêu cầu đối với chế phẩm tiêm. Việc phát triển chế phẩm thích hợp để tiêm có thể trở nên phức tạp bởi mong muốn gia tăng nồng độ hoạt chất so với các loại chế phẩm khác, đồng thời hạn chế hoặc làm giảm thể tích của chế phẩm cần được tiêm.

Lacton vòng lớn được hòa tan bằng cách sử dụng dung môi tan hoàn toàn trong chế phẩm này.

Theo đó, dung dịch thực hoặc dung dịch mixen được tạo thành mà không phải là nhũ tương. Dung môi được ưu tiên hơn là rượu benzylic, dung môi này là dung môi hữu hiệu đối với macrocyclic lacton, và cũng đóng vai trò là chất bảo quản. Độ tan của dung môi trong chế phẩm này có thể tăng lên khi sử dụng đồng dung môi, như các dung môi có thể trộn lẫn với nước glyxerin formal và propylen glycol, các dung môi này còn đóng vai trò là chất làm ổn định. Một chuyên gia sẽ dễ dàng nhận ra các hệ dung môi khác cũng có thể là thích hợp.

Việc sử dụng chất hoạt động bề mặt để làm tăng độ tan và/hoặc độ ổn định của các hoạt chất được đặc biệt ưu tiên. Bào chế dung dịch mixen là phương pháp được ưu tiên hơn để hòa tan lacton vòng lớn trong chế phẩm nước.

Bảng 2 dưới đây trình bày chế phẩm được ưu tiên theo sáng chế. Chế phẩm này có doramectin và levamisol với các lượng được chỉ ra là có hiệu quả cao trong việc chống lại các ký sinh trùng. Chế phẩm này ổn định không kết tinh và có tác dụng phụ ở mức thấp nhất, nếu có, trên động vật.

Bảng 2: Chế phẩm được ưu tiên

Tiêm DL			
Tên thành phần	Số CAS	Lượng (g/l)	Tác dụng
Doramectin	117704-25-3	4,2*	Thành phần hoạt chất
Levamisol phosphat	32093-35-9	210*	Thành phần hoạt chất
Natri EDTA	139-33-3	1	Chất tạo chelat
Hydroxytoluen được butyl hóa(BHT)	128-37-0	2,5	Chất chống oxy hóa
Rượu benzylic	100-51-6	35	Chất bảo quản
Glyxerin formal ổn định	4740-78-7 5464-28-8	200	Chất ổn định
Polysorbat 80	9005-65-6	200	Chất hoạt động bề mặt
Axit xitric	77-92-9	22	Chất điều chỉnh độ pH
Natri hydroxit	1310-73-2	3	Chất điều chỉnh độ pH
Nước pha tiêm	7732-18-5	vừa đủ	Tá dược/dung môi

* được bổ sung dư 5%

Độ pH của chế phẩm này được điều chỉnh đến khoảng 3,9 bằng cách sử dụng hệ đệm xitrat.

Cụ thể là, chú ý rằng để đạt được độ ổn định và để giữ chế phẩm ở dạng dung dịch, tỉ lệ phần trăm cao chất hoạt động bề mặt được yêu cầu. Nếu không có chất hoạt động bề mặt với lượng đầy đủ, sẽ quan sát thấy sự kết tinh và đổi màu trong dung dịch.

Quy trình sản xuất

Quy trình sản xuất được ưu tiên hơn bao gồm các bước:

Bước 1:

- a. Bổ sung vào bình sản xuất sạch và khô 30% nước pha tiêm
- b. Bổ sung và hòa tan natri EDTA kèm theo khuấy trộn
- c. Bổ sung và hòa tan axit xitric kèm theo khuấy
- d. Bổ sung và hòa tan natri hydroxit kèm theo khuấy
- e. Bổ sung và trộn glycerin formal ổn định
- f. Bổ sung và hòa tan levamisol phosphat kèm theo khuấy
- g. Kiểm tra độ trong của dung dịch

Bước 2:

- h. Trong bình sản xuất sạch và khô riêng biệt, bổ sung rượu benzylic và gia nhiệt đến 50 – 55°C
- i. Bổ sung và hòa tan BHT kèm theo khuấy
- j. Bổ sung và hòa tan doramectin kèm theo khuấy
- k. Bổ sung polysorbat 80 ấm và trộn kỹ
- l. Kiểm tra độ trong của dung dịch.

Bước 3:

- m. Bổ sung “bước 2” vào “bước 1” và trộn kỹ
- n. Rửa bình từ bước 2 bằng một ít nước pha tiêm và bổ sung nước rửa vào phần chính.
- o. Tạo ra thể tích cuối cùng với nước pha tiêm và khuấy kỹ
- p. Kiểm tra độ pH – độ pH nên là từ 3,6 – 4,2

Một số lượng thử nghiệm đáng kể đã được thực hiện bằng cách sử dụng chế phẩm theo sáng chế và so sánh tác dụng của nó với DectomaxTM và nhóm đối chứng không được điều trị.

Bảng 3 dưới đây thể hiện số lượng trứng trong phân trung bình được phát hiện ở gia súc không bị giết thịt sau khi điều trị theo sáng chế (tiêm DL) và DectomaxTM. Kết quả này là từ cỡ mẫu gồm 36 con gia súc.

Có thể thấy rõ là số lượng trứng 35 ngày sau khi điều trị theo sáng chế vẫn là 0, trong khi đó gia súc được điều trị bằng DectomaxTM và gia súc không được điều trị có số lượng trứng trong phân đáng kể. Kết quả này gợi ý là sự kháng thuốc có thể xuất hiện trong thử nghiệm này.

Bảng 3: số lượng trứng trong phân trung bình ở gia súc không bị giết thịt sau khi được điều trị bằng cách tiêm DL và Dectomax

Sản phẩm được sử dụng	Số ngày sau điều trị							
	-3	7	14	21	28	35	42	49
Tiêm DL	121,4	0 (100)	0 (100)	0 (100)	0 (100)	0 (100)	50.0 (73,1)	50.0 (70,8)
Dectomax	128.6	57.1 (71,5)	21.4 (85,7)	28.6 (80,0)	57.1 (63,7)	107.1 (40,0)	135.7 (26,9)	128.6 (25)
Không được điều trị	128,6	200,0	150,0	142,9	157,1	178,6	185,7	171,4

Bảng 4 dưới đây thể hiện số lượng trứng trong phân trung bình ở gia súc bị giết thịt của cùng một thử nghiệm. Một lần nữa, kết quả này lại chỉ ra là sáng chế này có các kết quả được cải thiện đáng kể khi có sự kháng doramectin so với chuẩn công nghiệp là DectomaxTM.

Bảng 4: Số lượng trứng trong phân trung bình ở gia súc đã bị giết thịt sau khi điều trị bằng tiêm DL, Dectomax hoặc không được điều trị

Sản phẩm được sử dụng	Số ngày sau điều trị		
	-3	7	13/14
Tiêm DL	288	0 (100)	0 (100)

Dectomax	250	22,2 (90,5)	77,8 (67,0)
Không được điều trị	271,4	233,3	235,7

Tương tự, bảng 5 thể hiện sự khác biệt đáng kể về tác dụng của sáng chế trên các ấu trùng được nuôi cấy so với DectomaxTM.

Bảng 5: số liệu nuôi cấy ấu trùng định lượng đối với 50 mẫu thu hoạch ở nhiều thời điểm khác nhau sau khi điều trị bằng cách tiêm DL, Dectomax hoặc không được điều trị ở gia súc không bị giết thịt

Sản phẩm được sử dụng	Số ngày sau điều trị						
	-3	7	15	21	28	35	42
Tiêm DL	22000	0 (100)	15 (99,7)	0 (100)	8 (99,8)	0 (100)	6500 (19,8)
Dectomax	22000	7600 (19,1)	490 (90,9)	410 (94,6)	2300 (53,1)	1100 (64,5)	3100 (61,7)
Không được điều trị	22000	9400	5400	7600	4900	3100	8100

Số nằm trong dấu ngoặc đơn chỉ % kiểm soát được so với nhóm không được điều trị.

Việc giải thích các kết quả này cùng với số liệu chi tiết hơn (không được cung cấp trong phần mô tả) được trình bày dưới đây.

Phép đo định lượng số lượng ấu trùng có thể cung cấp thước đo hiệu quả của các sản phẩm thử nghiệm nhạy hơn so với việc đếm số lượng trứng, và các kết quả ở gia súc không bị giết thịt chỉ ra là việc tiêm DL có vẻ ngăn chặn hiệu quả việc thải trứng sống được trong thời gian ít nhất là 35 ngày.

Có ý nghĩa đặc biệt là, mức độ kiểm soát được thể hiện bởi sản phẩm doramectin đơn thành phần là tương đối thấp trong cả thử nghiệm, chủ yếu là vì *Trichostrongylus* và *Cooperia* kháng thuốc

Các kết quả nuôi cấy ấu trùng định lượng cũng cung cấp thông tin về các chủng tạo ra trứng được thải ra. Ở cả phần bị giết thịt và không bị giết thịt của thử nghiệm này, *Cooperia* là chủng chiếm ưu thế về ấu trùng được phát hiện ra trong nhóm được điều trị bằng Dectomax 7, 13/14, 15, 21 và 28 ngày sau khi điều trị. Thêm vào đó, số lượng đáng kể ấu trùng *Trichostrongylus* được phát hiện ra ở gia súc được điều trị bằng Dectomax trong mỗi mẫu sau khi điều trị. Đáng quan tâm là, xu hướng này phù hợp với mô hình được phát hiện ra ở các kết quả về tổng số lượng giun tròn.

Như đã đề cập trên đây, sáng chế có vẻ đặc biệt hiệu quả trên các chủng kháng doramectin và điều này được xác nhận bằng tổng số lượng giun tròn có thể thấy trong bảng 6.

Bảng 6: Hiệu quả (%)¹ của các sản phẩm thử nghiệm và tham chiếu trong việc chống lại *Trichostrongylus* 5 spp. và *Cooperia* spp. dựa trên tổng số lượng giun tròn

Sản phẩm	Chủng ký sinh trùng và giai đoạn sinh trưởng		
	<i>Trichostrongylus axei</i>	<i>Trichostrongylus</i> spp. ruột non	<i>Cooperia</i> spp.
Tiêm DL	>99,9	>99,9	>99,9
Dectomax	79,3	83,8	97,6

¹dựa trên số trung bình nhân

Sự xuất hiện của các chủng kháng doramectin trong thử nghiệm này được xác nhận rõ ràng đối với *Trichostrongylus* spp. trong dạ múi khế túi và ruột non khi tổng số giun tròn thu được khi giết thịt các gia súc được điều trị bằng Dectomax được so sánh với gia súc được điều trị theo sáng chế (tiêm DL), xem bảng 7 dưới đây. Các kết quả, từ số lượng giun tròn và % giảm về trung bình số học, chống lại *Cooperia* cũng gợi ý về sự xuất hiện tính kháng doramectin bởi chủng này. Cũng chú ý là, *Cooperia* spp. kháng lại các lacton vòng lớn đã được ghi nhận ở gia súc ở New Zealand.

Bảng 7

Tiêm DL			
	Trichostrongylus axei	Trichostrongylus spp. trong ruột non	Cooperia spp.
Số Tag	giai đoạn 5	5	5
48	-	-	-
57	-	-	-
239	-	-	-
242	50	-	-
309	-	-	-
438	-	-	-
PVS080	-	-	-
R74	-	-	-
AM	6,3	0,0	0,0
GM	0,6	0,0	0,0
%AM đỏ	>99,9	>99,9	>99,9
% GM đỏ	>99,9	>99,9	>99,9

Dectomax			
59	450	200	450
236	600	-	400
237	500	250	8600
560	11000	100	-
573	15500	450	-
1039	850	350	2750
2066	6250	200	-
65	300	100	5150
233	3750	-	250
AM	4356	183,3	1956
GM	1728	63,1	120,8
%AM đỏ	71,9	76,5	83,8
%GM đỏ	79,3	83,8	97,6
AM=trung bình cộng, GM= trung bình nhân			

Cụ thể là, các kết quả này có thể được tổng kết như sau:

Tiêm DL tạo ra sự kiểm soát >99,9% dựa trên các trị số trung bình cộng của *Ostertagia* spp, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus* spp ruột non, *Cooperia* spp, *Oesophagostomum* spp, *Chabertia* sp và *Trichuris* spp.

DectomaxTM và tiêm DL tạo ra mức độ kiểm soát so sánh được của *Ostertagia* spp, *Oesophagostomum* spp, *Chabertia* sp và *Trichuris* spp.

DectomaxTM cung cấp mức độ hiệu lực thấp trên *T. axei* và *Trichostrongylus* spp ruột non, khác biệt đáng kể so với hiệu lực được tạo ra bằng cách tiêm DL.

Có thể thấy rõ ràng là sáng chế không chỉ có hiệu quả cao trong khả năng của nó, mà còn có hiệu quả cao so với sản phẩm hiện nay khi xuất hiện tính kháng Doramectin.

Việc sử dụng sáng chế này còn có thêm một lợi ích nữa là có nồng độ tồn dư doramectin thấp hơn nhiều so với sản phẩm doramectin chuẩn, đặc biệt là ở vị trí tiêm. JECFA (1996) Doramectin Monograph, trong 'Residues of Some Veterinary Drugs in Animals and Foods, FAO Food and Nutrition Paper', No 41/8, trang 85-98 đã lưu ý về các lượng doramectin cao ở vị trí tiêm trong khoảng thời gian 35 ngày sau khi sử dụng ngoài đường tiêu hóa liệu không có nhãn của chế phẩm tiêm doramectin ở loại nhãn được đề nghị. Chất mang được sử dụng trong chế phẩm tiêm này chứa 75% dầu vừng và 25% etyl oleat.

Trong báo cáo này, bảng 8, được thể hiện dưới đây cho ngày 21, 28 và 35 có lượng tồn dư doramectin trung bình ở vị trí tiêm lần lượt là 1900, 380 và 930ug/kg sau 21, 28 và 35 ngày sau khi điều trị bằng doramectin không có nhãn ở liều 0,2mg/kg thể trọng.

Bảng 8: Lượng tồn dư doramectin (ug/kg) ở mô của gia súc sau khi điều trị bằng doramectin không dán nhãn ở liều 0,2mg/kg thể trọng.

Mô	Ngày 21	Ngày 28	Ngày 35
Cơ	<7	<4	<3
Gan	107	66	29

Thận	11	8,8	<4,5
Mỡ	182	94	57
Tiêm	1900	380	930

So với các kết quả này, việc điều trị cho gia súc bằng cách tiêm DL của chúng tôi có lượng tồn dư doramectin trung bình ở vị trí tiêm là 6,1, 13,7 và 2,8ug/kg. Mức trong mô cũng thấp hơn so với được thể hiện trong bảng 9 dưới đây.

Bảng 9: lượng tồn dư doramectin trung bình (ug/kg) trong nhiều mô khác nhau của gia súc được điều trị bằng cách tiêm DL ở liều 0,25 mg/kg thể trọng doramectin

Vị trí mô	Ngày 21	Ngày 28	Ngày 35
Cơ	2,5	2,5	2,5
Gan	15	2,5	2,5
Thận	4,8	2,5	2,5
Mỡ quanh thận	19,1	2,5	2,5
Mỡ dưới da	28,0	2,5	2,5
Vị trí tiêm	6,1	13,7	2,8

Chế độ liều ưu tiên mà tạo ra tất cả các kết quả trước đây được cung cấp trong bảng 10 dưới đây.

Bảng 10: hướng dẫn liều dán nhãn tiêm Doramectin + Levamisol

Cân nặng (kg)	Thể tích (ml)
61–70	3,5
71–80	4,0
81–100	5,0
101–120	6,0
121–140	7,0
141–160	8,0
161–180	9,0
181–220	11,0
221–260	13,0

261-300	15,0
---------	------

Mức liều đối với tiêm DL cho gia súc nặng hơn 300kg sẽ là 1ml/20kg (0,2mg/kg doramectin và 10mg/kg levamisol phosphat).

Bảng 11 là hướng dẫn tiêm dán nhãn Dectomax™.

Bảng 11: hướng dẫn liều dán nhãn Dectomax

Khối lượng sống	Liều
	Thể tích (ml)
40-50	1
51-75	1,5
75-100	2,0
101-150	3,0
151-200	4,0
201-250	5,0
251-300	6,0
301-350	7,0
351-400	8,0

Gia súc nặng hơn 400kg được sử dụng liều ở mức là 1ml/50kg.

Các phản ứng tại vị trí tiêm đối với tiêm DL

Thử nghiệm về độ an toàn đã được thực hiện để đánh giá độ an toàn của chế phẩm được ưu tiên theo sáng chế. Thử nghiệm này được thực hiện trên 4 nhóm gia súc khi được sử dụng liều dưới da 1x với liều đơn và với liều được chia nhỏ, và mức liều dán nhãn tối đa 2x, và trong cơ ở mức liều dán nhãn tối đa 1x.

Vị trí tiêm sưng phồng được quan sát thấy ở hầu hết các nhóm trong 4 ngày đầu sau khi điều trị. Phản ứng sưng phồng ở vị trí tiêm gần như hoàn toàn mất đi sau 7 ngày đối với các động vật ở nhóm tiêm trong cơ, nhưng còn tiếp tục tan đi 14 ngày tiếp theo sau khi điều trị đối với động vật trong các nhóm còn lại.

Cần chú ý là tỉ lệ phần trăm sưng phồng lớn chỉ được phát hiện khi vị trí tiêm được kiểm tra cẩn thận như một phần của các quy định của thử nghiệm này. Tuy nhiên, trong các điều kiện trang trại bình thường, nơi mà vị trí tiêm không được quan sát kỹ, đã theo dõi được bởi nhà điều tra và nông dân là phần lớn các phản ứng tại vị trí tiêm mà xảy ra trong khi đang tiến hành thử nghiệm sẽ không được chú ý. Kết luận là việc sử dụng chế phẩm tiêm DL, như được đề nghị, không đi kèm theo sự đau quá mức, viêm hoặc kiệt sức.

Các khía cạnh của sáng chế đã được mô tả chỉ bằng cách lấy ví dụ và nên được hiểu là các biến đổi và bổ sung có thể được tạo ra mà không vượt quá phạm vi của sáng chế như được xác định trong yêu cầu bảo hộ kèm theo đây.

Yêu cầu bảo hộ

1. Thuốc thú y diệt ký sinh trùng hòa tan chứa lacton vòng lớn hoặc muối được dụng của nó, và levamisol hoặc muối được dụng của nó, trong đó độ pH của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5,0 và trong đó chế phẩm này chứa chất hoạt động bề mặt với lượng ít nhất là 15% (khối lượng/thể tích).
2. Thuốc thú y theo điểm 1, trong đó lượng hữu hiệu của levamisol trong chế phẩm này nằm trong khoảng từ 6,0% đến 27,0% (khối lượng/thể tích).
3. Thuốc thú y theo điểm 1 hoặc 2, trong đó levamisol ở dạng levamisol clorua.
4. Thuốc thú y theo điểm 1 hoặc 2, trong đó levamisol ở dạng levamisol phosphat.
5. Thuốc thú y theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó nồng độ của lacton vòng lớn nằm trong khoảng từ 0,2% đến 1,2% (khối lượng/thể tích).
6. Thuốc thú y theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm này chứa chất tạo chelat.
7. Thuốc thú y theo điểm 6, trong đó chất tạo chelat là natri EDTA.
8. Thuốc thú y theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa chất chống oxy hóa.
9. Thuốc thú y theo điểm 8, trong đó nồng độ của chất chống oxy hóa trong chế phẩm này là trên 0,15% (khối lượng/thể tích).
10. Thuốc thú y theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó chế phẩm này chứa thêm chất bảo quản.
11. Thuốc thú y theo điểm 10, trong đó chất bảo quản là rượu benzylic.
12. Thuốc thú y theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó chế phẩm này chứa thêm chất ổn định.
13. Thuốc thú y theo điểm 12, trong đó chất ổn định là glyxerin formal.
14. Thuốc thú y theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó nồng độ của chất hoạt động bề mặt trong chế phẩm này xấp xỉ là 20% (khối lượng/thể tích).
15. Thuốc thú y theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó chất hoạt động bề mặt là Polysorbat 80.