



(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)



1-0024721

(51)⁷ A61K 47/04; A61K 31/43; A61K
31/496; A61P 31/04; A61K 31/7036;
A61K 31/7048; A61K 31/18; A61K
31/65

(13) B

(21) 1-2014-02998

(22) 27/02/2013

(86) PCT/NZ2013/000022 27/02/2013

(87) WO2013/129944 06/09/2013

(30) 598443 27/02/2012 NZ

(45) 27/07/2020 388

(43) 26/01/2015 322A

(73) BAYER NEW ZEALAND LIMITED (NZ)

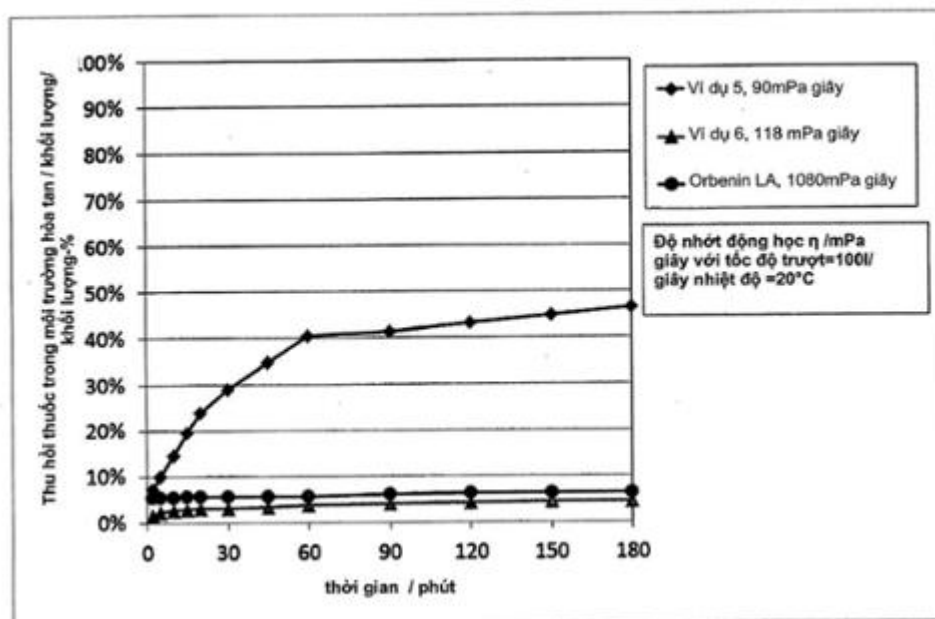
c/- Level 12, KPMG Centre, 85 Alexandra Street, Hamilton, 3204, New Zealand

(72) AL ALAWI, Fadil (NZ); BORK, Olaf (DE); TUCKER, Ian, George (AU).

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

(54) CHẾ PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ CHỨNG VIÊM VÚ VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm, trong đó chế phẩm này chứa ít nhất một hoạt chất với lượng hữu hiệu để điều trị, và nền bao gồm lượng silic oxit keo; ít nhất một dầu; và ít nhất một chất hoạt động bề mặt, trong đó độ nhớt của chế phẩm này thấp hơn 1000mPas với tốc độ trượt 100 1/s và ở nhiệt độ 20°C.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm giải phóng có kiểm soát để điều trị chứng viêm vú và phương pháp bào chế chế phẩm này, và chế phẩm giải phóng có kiểm soát có độ nhớt thấp được sử dụng điều trị chứng viêm vú ở các động vật có tiết sữa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chế phẩm kháng sinh thường được dùng để điều trị cho động vật có tiết sữa mắc chứng viêm vú hoặc chứng nhiễm vi khuẩn khác. Có nhiều chế phẩm kháng sinh có sẵn trên thị trường được dùng để điều trị chứng viêm trong vú cho động vật trong giai đoạn tiết sữa.

Tuy nhiên, một trong các vấn đề quan trọng khi điều trị bằng chất kháng sinh là khả năng giải phóng hoạt chất kiểm soát kém trong giai đoạn điều trị. Điều này dẫn tới vấn đề duy trì nồng độ hoạt chất lớn hơn nồng độ ức chế tối thiểu, trong đó 90% vi khuẩn bị diệt (được gọi là MIC90). Ví dụ, nếu chất kháng sinh được giải phóng quá nhanh, thì chất kháng sinh có thể đi ra cùng lượng sữa vắt được ngay sau khi dùng. Tiếp đó, nồng độ chất kháng sinh có thể quá thấp trong giai đoạn còn lại trước khi nhận liều dùng tiếp theo, thường là sau 12 giờ. Điều này khiến không điều trị chứng nhiễm khuẩn một cách hữu hiệu, giai đoạn điều trị dài hơn, và/hoặc sau cùng làm tăng hiện tượng kháng chất kháng sinh.

Để giải quyết các vấn đề này, các chế phẩm như NitroClox™ (Long Action) LA và Orbenin™ LA thường được bào chế để có độ nhớt cao hơn, là kỹ thuật đã biết để làm chậm biên dạng giải phóng hoạt chất ra khỏi chế phẩm. Thực vậy, đây là cách áp dụng cho liệu pháp điều trị bò mắc chứng viêm vú ở giai đoạn tiết sữa và không sản xuất sữa đã biết là dạng chế phẩm tác dụng kéo dài, trong đó hoạt chất được giải phóng từ từ ra khỏi bột đặc thông thường trong khoảng thời gian kéo dài. Ví dụ, nếu chất kháng sinh được dùng 48 giờ một lần trong giai đoạn tiết sữa, thì chất kháng sinh được giải phóng từ từ ở nồng độ lớn hơn MIC90 trong khoảng thời gian 36 giờ sau khi

điều trị. Tiếp đó, nồng độ của chất kháng sinh quá thấp trong giai đoạn còn lại trước khi nhận liều dùng tiếp theo, thường sau 12 giờ. Điều này cũng khiến không điều trị chứng nhiễm khuẩn một cách hữu hiệu.

Các lý do khác để các nhà hóa học phát triển chế phẩm có độ nhớt cao là do nó có thể nâng cao độ ổn định vật lý của chế phẩm.

Tuy nhiên, trong quá trình điều trị nhiều tình trạng bệnh lý như chứng viêm vú trong giai đoạn tiết sữa, độ nhớt cao có thể gây ra nhiều vấn đề khác. Ví dụ, độ nhớt cao có thể kéo dài thời gian duy trì chất kháng sinh trong sữa ở nồng độ thấp và sữa này sẽ không được bán ra thị trường. Giai đoạn ngăn chặn dài (with-holding period - WHP) sẽ làm giảm doanh thu.

Hơn thế nữa, chế phẩm có độ nhớt cao đòi hỏi lực mạnh hơn để truyền hoặc tiêm chế phẩm này. Điều đó gây khó khăn hơn khi truyền (trong bản mô tả này được gọi là khả năng tiêm truyền) qua xi lanh tới bầu vú.

Đối với việc điều trị chứng viêm vú, độ nhớt cao của chế phẩm còn có thể dẫn đến sự phân bố kém hơn trong bầu vú.

Nhu cầu về chất làm đặc hoặc tá dược khác để làm tăng độ nhớt của chế phẩm này còn có thể làm cho quá trình sản xuất tốn thời gian hơn và chi phí nhiều hơn. Cũng như vậy, trong công nghiệp thường thấy rằng độ nhớt của chế phẩm càng cao thì càng khó xử lý trong quá trình sản xuất.

Vấn đề khác gặp phải đối với nhiều huyền phù đã được dùng cho chế phẩm điều trị chứng viêm vú là hiện tượng lắng cặn huyền phù trong khi bảo quản. Tuy nhiên, độ nhớt cao của chế phẩm có thể giúp làm ổn định huyền phù về mặt vật lý nhưng độ nhớt cao thường không ngăn cản được quá trình lắng cặn, mà chỉ làm chậm quá trình lắng cặn. Do đó, kể cả huyền phù nhớt cuối cùng cũng sẽ lắng cặn và sau đó cặn này sẽ tạo thành bánh, thường gây khó khăn trong việc phân tán lại trước khi dùng. Chế phẩm có độ nhớt cao có thể cản trở khả năng phân tán lại cặn.

Do đó, trong công nghiệp từ lâu đã cần phát triển chế phẩm cải thiện để điều trị các tình trạng bệnh lý như chứng viêm vú trong giai đoạn tiết sữa ở động vật. Trong trường hợp điều trị chứng viêm vú, các tính chất mong muốn của chế phẩm như vậy có thể bao gồm:

- biên dạng giải phóng hoạt chất dễ kiểm soát;
- giai đoạn ngăn chặn (WHP) ngắn – ví dụ, để điều trị các tình trạng bệnh lý như chứng viêm vú ở động vật trong giai đoạn tiết sữa;
- khả năng phân tán lại tốt sau bảo quản, hoặc trước khi dùng;
- dễ tiêm truyền hoặc dễ dùng qua đường dùng khác;
- phân phối tốt chế phẩm vào vùng cần điều trị;
- nền của chế phẩm cần phù hợp với việc sử dụng với các hoạt chất khác nhau để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ, mà vẫn giải phóng hoạt chất kiểm soát và/hoặc giải phóng hoạt chất kéo dài;
- nền của chế phẩm cần phù hợp để đáp ứng với các phác đồ điều trị khác nhau (tức là biên dạng giải phóng có kiểm soát khác nhau); và/hoặc
- dễ sản xuất, và sử dụng tá dược được dụng.

Mục đích của sáng chế nhằm đến các vấn đề nêu trên hoặc ít nhất để tạo ra lựa chọn có lợi cho công chúng.

Trong toàn bộ bản mô tả này, từ “gồm”, hoặc các dạng biến đổi của nó như “bao gồm” hoặc “chứa”, được hiểu là nhằm ngụ ý bao hàm các yếu tố, các số nguyên hoặc các bước đã nêu, hoặc nhóm nguyên tố, số nguyên hoặc bước, nhưng không loại trừ yếu tố, số nguyên hoặc bước bất kỳ khác, hoặc nhóm bất kỳ khác gồm nguyên tố, số nguyên hoặc bước.

Các khía cạnh và lợi ích khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng dựa vào phần mô

tả được thể hiện chỉ bằng ví dụ dưới đây.

Phạm vi của sáng chế được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ. Bất kỳ sự tham chiếu nào trong phần mô tả đến phương pháp điều trị đều tham chiếu đến các hợp chất, chế phẩm được và được phẩm của sáng chế này để sử dụng trong việc điều trị cơ thể người (hoặc động vật) bằng liệu pháp (hoặc chẩn đoán).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm, chế phẩm để điều trị chứng viêm vú và như được thể hiện trong yêu cầu bảo hộ, trong đó chế phẩm này chứa hoạt chất hoặc các hoạt chất với lượng hữu hiệu để điều trị, và

nền bao gồm,

lượng silic oxit keo kỵ nước ít nhất một đầu; và

ít nhất một chất hoạt động bề mặt, trong đó hoạt chất là chất kháng sinh;

trong đó độ nhớt của chế phẩm thấp hơn 1000mPas với tốc độ trượt 100 1/s và ở nhiệt độ 20°C.

Các tác giả sáng chế bất ngờ phát hiện ra rằng chế phẩm là đặc biệt hữu hiệu trong trường hợp điều trị chứng viêm vú do nó có thể giúp tạo ra:

- biên dạng giải phóng chất kháng sinh dễ kiểm soát, ví dụ, mà có thể được sử dụng để duy trì nồng độ hoạt chất lớn hơn MIC₉₀ trong giai đoạn điều trị;
- độ nhớt thấp để giúp dễ tiêm truyền, phân tán lại và/hoặc phân bố tốt vào bầu vú, và/hoặc
- WHP ngắn hơn so với các chế phẩm khác dùng để điều trị chứng viêm vú hiện có trên thị trường.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các khía cạnh khác theo sáng chế trở nên rõ ràng dựa vào phần mô tả dưới đây, được đưa ra chỉ nhằm mục đích làm ví dụ và viện dẫn tới các hình vẽ kèm theo, trong đó:

- Hình 1 thể hiện sự so sánh độ nhót động lực giữa các chế phẩm điều trị chứng viêm vú (điều trị giai đoạn tiết sữa);
- Hình 2 thể hiện ảnh hưởng của chất hoạt động bề mặt đến tỷ lệ thu hồi hoạt chất (*in vitro*);
- Hình 3 thể hiện ảnh hưởng của chất hoạt động bề mặt đến tỷ lệ thu hồi hoạt chất (*in vitro*);
- Hình 4 thể hiện ảnh hưởng của nồng độ silic oxit keo đến tỷ lệ thu hồi hoạt chất (*in vitro*);
- Hình 5 thể hiện ảnh hưởng của silic oxit keo loại (dạng kị nước với ưa nước) đến tỷ lệ thu hồi hoạt chất (*in vitro*);
- Hình 6 thể hiện ảnh hưởng của dầu đến tỷ lệ thu hồi hoạt chất (*in vitro*);
- Hình 7 minh họa bằng ví dụ độ sinh khả dụng của cloxaxilin ở các mô 2 giờ sau điều trị (*in vivo*);
- Hình 8 thể hiện ảnh hưởng của loại hoạt chất đến nồng độ hoạt chất trong sữa (*in vivo*);
- Hình 9 thể hiện ảnh hưởng của loại hoạt chất đến nồng độ hoạt chất trong sữa (*in vivo*);
- Hình 10 thể hiện ảnh hưởng của đặc tính chế phẩm đến WHP (*in vivo*);
- Hình 11 thể hiện ảnh hưởng của số lần điều trị bằng chế phẩm Ví dụ 1 đến WHP (*in vivo*);
- Hình 12 thể hiện việc xác định WHP của chế phẩm Ví dụ 1 dựa theo hướng dẫn

ACVM (*in vivo*);

- Hình 13 thể hiện việc so sánh tác dụng điều trị giữa chế phẩm Ví dụ 1 và NitroClox™ LA (*in vivo*);
- Hình 14 thể hiện việc so sánh WHP giữa chế phẩm Ví dụ 1 và NitroClox™ LA (*in vivo*);
- Hình 15 thể hiện việc so sánh tác dụng điều trị giữa chế phẩm Ví dụ 1 và Orbenin™ LA (*in vivo*);
- Hình 16 thể hiện việc so sánh WHP giữa chế phẩm Ví dụ 1 và Orbenin™ LA (*in vivo*).

Mô tả chi tiết sáng chế

Như sẽ được bàn luận dưới đây, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra tầm quan trọng đặc biệt của sáng chế là chất kháng sinh điều trị chứng viêm vú. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này mong muốn rằng ý tưởng sáng tạo này về chế phẩm đã được bộc lộ sẽ được áp dụng cho biên dạng giải phóng để kiểm soát của hầu hết hoạt chất hoặc hợp chất bất kỳ cần để điều trị các tình trạng bệnh lý khác.

Không muốn bị giới hạn ở cách thức hoạt động, tin rằng khả năng giải phóng để kiểm soát này có thể do chất hoạt động bề mặt tương tác với silic oxit keo kỵ nước, kết quả là sự thay đổi ở biên dạng giải phóng hoạt chất ra khỏi chế phẩm.

Quan trọng là việc kiểm soát biên dạng giải phóng chất kháng sinh này có thể đạt được mà không làm thay đổi quá mức độ nhớt của chế phẩm, và cụ thể là không làm tăng đáng kể độ nhớt của chế phẩm.

Ví dụ, trên Hình 2, các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng các tác giả sáng chế có thể làm giảm mức độ thu hồi thuốc (tương đương với biên dạng giải phóng *in vivo* giảm) trong môi trường hòa tan từ khoảng 50% xuống 5% khối lượng trong khoảng thời gian 180 phút. Tác dụng có lợi này có thể đạt được khi độ nhớt của chế phẩm chỉ

tăng giới hạn trong khoảng từ 90mPas đến 118mPas (với tốc độ trượt bằng 100 1/s ở nhiệt độ 20°C). Như được thể hiện trên Hình 2, tỷ lệ thu hồi 5% khối lượng là tương đương với tỷ lệ đạt được ở sản phẩm cạnh tranh Orbenin™ LA. Tuy nhiên, Orbenin™ LA có độ nhớt 1080mPas, cao hơn khoảng 10 lần so với chế phẩm trong Ví dụ của sáng chế này.

Rõ ràng là, nếu cần chế phẩm có độ nhớt cao, thì có thể đạt được bằng cách sử dụng chất làm đặc như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ, khi điều trị chứng viêm vú trong giai đoạn tiết sữa, chế phẩm có độ nhớt thấp có thể được điều chế để tạo ra nhiều đặc tính có lợi như dễ phân tán lại, tiêm truyền, sản xuất và/hoặc WHP ngắn hơn. Các đặc tính như vậy có thể được tạo ra, đồng thời làm thay đổi được biên dạng giải phóng hoạt chất của chế phẩm để đáp ứng được các yêu cầu mong muốn. Trong quá trình điều trị chứng viêm vú chẳng hạn, khả năng giải phóng kiểm soát này có thể được áp dụng để đảm bảo hoạt chất được giữ ở nồng độ cao hơn MIC90 trong suốt quá trình điều trị.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sơ bộ như được nêu trong phần mô tả nhằm mục đích minh họa các lợi ích đáng kể của sáng chế.

Các phương án ưu tiên của chế phẩm

Hoạt chất

Hoạt chất là chất kháng sinh, dạng kết hợp của các chất kháng sinh hoặc chất kháng sinh được kết hợp với hoạt chất không phải chất kháng sinh. Các tác giả sáng chế xác nhận rằng chất kháng sinh được ưu tiên là cloxaxilin do hiệu lực của nó trong việc điều trị chứng viêm vú.

Tốt hơn, nếu cloxaxilin là cloxaxilin natri. Tuy nhiên, các dạng khác của cloxaxilin, như cloxaxilin benzathin, cũng có thể được sử dụng.

Các hoạt chất được ưu tiên khác bao gồm các chất kháng sinh beta-lactam, penixilin, xephalosporin, aminoglycosit, quinolon, fosfomycin, sulphonamit,

tetracyclin và macrolit.

Dạng kết hợp hoạt chất được ưu tiên bao gồm amoxicilin và axit clavulanic; hoạt chất penicilin và aminoglycosit; cloxacilin và tylosin; và chất kháng sinh và thuốc kháng viêm không steroid.

Tuy nhiên, hầu hết mọi chất kháng sinh, hoạt chất không phải là kháng sinh bất kỳ, hoặc chất dẫn xuất chức năng của nó có thể được sử dụng trong sáng chế.

Ví dụ, các tác giả sáng chế đã minh họa bằng ví dụ rằng sáng chế có thể được thực hiện theo cách tương tự khi hoạt chất là tylosin bazơ, chất kháng sinh xephapirin natri hoặc xephapirin benzathin.

Bất ngờ nhận thấy rằng tốc độ giải phóng có thể thay đổi tùy thuộc vào loại hoạt chất được sử dụng. Khi loại/lượng silic oxit và chất hoạt động bề mặt được giữ không đổi, thì việc thay đổi hoạt chất từ xephapirin sang cloxacilin (đều ở nồng độ khoảng 4,5% khối lượng) tạo ra tốc độ giải phóng rất khác nhau. Xephapirin được giải phóng chậm hơn nhiều so với cloxacilin. Điều này minh họa rằng bằng cách điều chỉnh loại hoạt chất và có lẽ cả nồng độ hoạt chất (silic oxit và chất hoạt động bề mặt, nếu thích hợp), thì có thể đạt được sự giải phóng mong muốn đối với mọi hoạt chất bất kỳ.

Tốt hơn, nếu hoạt chất được tạo cỡ micron. Thuật ngữ được tạo cỡ micron cần được hiểu là hạt có đường kính khối trung bình d_{50} nằm trong khoảng từ 1 μm đến 20 μm . Việc tạo cỡ micron giúp làm giảm tốc độ lắng cặn. Ngoài ra, các hạt lớn hơn có thể tạo cầu ở phía trước vòi xi lanh, có thể ảnh hưởng tới khả năng bơm của xi lanh.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ có thể tiêm hoặc có thể bơm xi lanh cần được hiểu là khả năng dễ dùng thuốc cho động vật bằng xi lanh. Điều này thường bị ảnh hưởng bởi độ nhớt, cũng như cỡ hạt thuốc hoặc tá dược, đôi khi gây bít một phần hoặc toàn bộ đầu của ống dẫn xi lanh trong quá trình dùng thuốc.

Silic oxit keo kỵ nước

Trong bản mô tả này, thuật ngữ silic oxit keo kỵ nước cần được hiểu là hạt silic oxit sinh nhiệt vô định hình có đường kính hạt silic oxit lớn nhất nằm trong khoảng từ 1nm đến 1000nm (1 μ m).

Các đặc điểm đã biết và sử dụng silic oxit keo kỵ nước được bàn luận tiếp dưới đây trong bản mô tả này. Điều này nhằm minh họa rằng việc sử dụng silic oxit keo theo sáng chế là rất khác các loại đã biết trước đây được sử dụng làm chất làm đặc và/hoặc chất chống tạo bánh.

Tốt hơn, nếu silic oxit keo kỵ nước là silic đioxit keo sinh nhiệt.

Nhiều loại silic oxit keo sinh nhiệt khác nhau hiện có trên thị trường. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu được rằng toàn bộ các loại silic oxit keo sinh nhiệt hiện có trên thị trường và sau này đều tạo ra các ưu điểm như đã được nêu trong bản mô tả này. Như được minh họa bằng ví dụ trong bản mô tả này, nhận thấy rằng silic đioxit keo sinh nhiệt có hiệu quả đặc biệt.

Tốt hơn, nếu silic oxit keo sinh nhiệt có tính chất kỵ nước.

Các tác giả sáng chế đã xác định được rằng silic oxit keo kỵ nước có thể hiệu quả đáng kể hơn silic oxit keo ưa nước trong việc làm thay đổi biên dạng giải phóng hoạt chất, nhưng vẫn giữ được độ nhớt tương đối thấp và/hoặc hầu như không thay đổi.

Kết quả này là đáng ngạc nhiên do các chế phẩm sử dụng silic oxit keo kỵ nước có độ nhớt thấp hơn chế phẩm sử dụng phân tương ứng ưa nước của nó. Đã biết rằng silic oxit keo ưa nước được dùng làm chất làm đặc, khiến cho biên dạng giải phóng chậm hơn do chế phẩm bị đặc.

Thực vậy, khi các tác giả sáng chế sử dụng silic oxit ưa nước, việc đưa chất hoạt động bề mặt vào có khuynh hướng làm tăng độ nhớt của chế phẩm nhiều hơn so với khi sử dụng silic oxit kỵ nước. Kết quả này là đặc biệt đáng ngạc nhiên, do việc sử dụng silic oxit kỵ nước thay cho silic oxit ưa nước theo sáng chế có khuynh hướng làm

tăng mức độ kiểm soát sự giải phóng hoạt chất.

Silic đioxit keo kỵ nước sẵn có trên thị trường được ưu tiên là Aerosil® R972 (do Aerosil cung cấp).

Tốt hơn, nếu nồng độ silic oxit keo nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng. Nhận thấy rằng lượng này là đặc biệt hiệu quả khi được dùng để điều trị chứng viêm vú trong giai đoạn tiết sữa, theo phác đồ dùng liều được ưu tiên được nêu trong bản mô tả.

Tốt hơn nữa, nếu nồng độ silic oxit keo kỵ nước nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 3% khối lượng. Đặc biệt tốt hơn, nếu lượng silic oxit keo là khoảng 1,75% khối lượng. Ví dụ, thấy rằng lượng này cho phép giải phóng hoạt chất phù hợp trong giai đoạn điều trị (thông thường là 24 giờ) để duy trì nồng độ cloxaxilin cao hơn MIC90, đồng thời rút ngắn WHP theo cách có lợi so với sản phẩm cạnh tranh tham chiếu. Đây chỉ là một ví dụ về cơ chế giải phóng được kiểm soát theo sáng chế có thể được áp dụng một cách hữu hiệu.

Như đã nêu trên, lượng silic oxit keo kỵ nước được dùng có thể bị thay đổi một phần theo loại hoạt chất được dùng, và tốc độ giải phóng mong muốn. Ví dụ, nhận thấy rằng xephapirin có khả năng giải phóng ra khỏi nền của chế phẩm chậm hơn đáng kể so với cloxaxilin.

Vì lý do này, tác giả sáng chế quyết định giảm lượng silic oxit keo để đạt được tốc độ giải phóng tương đương so với khi sử dụng cloxaxilin, nếu muốn.

Các quy trình *in vivo* là đã biết trong công nghiệp và là thử nghiệm đơn giản để xác định nồng độ hoạt chất tạo ra trong sữa từ chế phẩm nhất định. Từ các nghiên cứu này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng điều chỉnh được lượng silic oxit keo (hoặc nhằm mục đích đó, điều chỉnh hoạt chất, hoặc lượng/loại chất hoạt động bề mặt) để đạt được tốc độ giải phóng mong muốn của hầu như mọi chế phẩm.

Nhìn chung, các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng nồng độ silic oxit keo kỵ nước trong nền của chế phẩm càng cao thì tốc độ giải phóng hoạt chất càng chậm. Quan trọng là, tốc độ giải phóng chậm này có thể đạt được mà không làm ảnh hưởng quá mức tới độ nhớt của chế phẩm. Trong các chế phẩm cạnh tranh, như NitroClox™ LA hoặc Orbenin™ LA, tốc độ giải phóng tương đương chỉ có thể đạt được khi độ nhớt cao hơn rất nhiều, mà có nhiều nhược điểm như đã nêu.

Chất hoạt động bề mặt

Trong toàn bộ bản mô tả này, thuật ngữ chất hoạt động bề mặt cần được hiểu là hợp chất bất kỳ làm giảm sức căng bề mặt của chất lỏng, hợp chất bất kỳ làm giảm sức căng bề mặt chung giữa hai chất lỏng, hoặc hợp chất bất kỳ làm giảm sức căng bề mặt chung giữa chất lỏng và chất rắn. Chất hoạt động bề mặt cũng có thể đóng vai trò làm chất nhũ hóa, chất tẩy, chất thấm ướt và vân vân.

Tốt hơn, nếu chất hoạt động bề mặt là chất hoạt động bề mặt không ion.

Tuy nhiên, các tác giả sáng chế cho rằng các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, anion hoặc cation cũng hoạt động tốt.

Tốt hơn, nếu chất hoạt động bề mặt không ion có khoảng cân bằng ưa nước-ưa béo (hydrophilic-lipophilic balance - HLB) nằm trong khoảng từ 0,5 đến 30.

Tốt hơn nữa, nếu chất hoạt động bề mặt không ion có HLB nằm trong khoảng từ 4 đến 16.

Tốt hơn nữa, nếu chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm được chọn từ este sorbitan, este polyoxyetylen sorbitan của axit béo, chất dẫn xuất polyoxyetylen của dầu thầu dầu, polyoxyetylen stearat, và polyetylen oxit monooleat, và các dạng kết hợp chúng.

Đáng ngạc nhiên là, một số chất hoạt động bề mặt hoạt động tốt hơn so với các chất hoạt động bề mặt khác trong việc kiểm soát tốc độ giải phóng hoạt chất đã chọn.

Ví dụ, PEG12-oleat ở nồng độ 0,1% khối lượng có tác dụng trong việc làm chậm tốc độ giải phóng cloxaxilin tốt hơn so với Span 80 ở nồng độ 0,1% khối lượng, trong khi toàn bộ các biến số khác được giữ không đổi.

Tốt hơn, nếu chất hoạt động bề mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 10% khối lượng.

Các tác giả sáng chế nhận thấy rằng càng nhiều chất hoạt động bề mặt trong nền của chế phẩm thì tốc độ giải phóng hoạt chất càng chậm.

Vì lý do này, lượng/loại chất hoạt động bề mặt và/hoặc tỷ lệ chất hoạt động bề mặt so với silic oxit keo có thể là cách kiểm soát tốc độ giải phóng hoạt chất.

Tốt hơn, nếu tỷ lệ giữa silic oxit keo và chất hoạt động bề mặt nằm trong khoảng từ 1:100 đến 500:1.

Tốt nhất nếu, tỷ lệ giữa silic oxit keo và chất hoạt động bề mặt nằm trong khoảng từ 1:5 đến 6:1.

Tùy ý, nền có thể bao gồm nhiều hơn một loại chất hoạt động bề mặt. Có thể kỳ vọng rằng biên dạng giải phóng của chế phẩm tạo ra (và các đặc điểm khác như WHP) có thể được kiểm soát tốt hơn bằng cách sử dụng dạng kết hợp các chất hoạt động bề mặt ở chế phẩm đơn lẻ, và/hoặc ở các chế phẩm khác nhau được dùng trong quá trình điều trị.

Dầu

Trong nhiều chế phẩm, dầu là cần thiết để làm chất dẫn. Ví dụ, các chế phẩm kháng sinh chứa hoạt chất như cloxaxilin hoặc xephapirin thường dựa trên chất dẫn là dầu. Ví dụ, nó giúp cho chế phẩm cần dùng ở dạng truyền qua ống cao su hoặc dạng tiêm và/hoặc thu được độ ổn định hóa học thích hợp trong thời gian sử dụng của nó.

Tốt hơn, nếu dầu có độ nhớt thấp.

Việc sử dụng dầu có độ nhớt thấp nhằm đảm bảo chế phẩm tạo ra duy trì được

độ nhớt thấp. Điều này có thể đảm bảo chế phẩm có mức độ phân bố tốt trong bầu vú, phân tán lại sau bảo quản một cách dễ dàng, và dễ dùng qua xi lanh.

Tốt hơn, nếu độ nhớt của dầu nằm trong khoảng từ 1mPas đến 100mPas ở 20°C.

Tốt hơn nữa, nếu độ nhớt của dầu thấp hơn 40mPas ở 20°C.

Tốt hơn nữa, nếu dầu được chọn từ nhóm gồm triglyxerit mạch trung bình (ví dụ, Miglyol 812 hoặc Miglyol 840), etyl oleat, parafin lỏng nhẹ, dầu vừng và dầu lạc. Tuy nhiên, nhận thấy rằng các dầu tương tự khác có độ nhớt thấp có thể được sử dụng cho sáng chế.

Tốt hơn, nếu dầu có tỷ trọng thấp nằm trong khoảng từ 0,80g/cm³ đến 0,99g/cm³.

Như được thể hiện trên Hình 6, các tác giả sáng chế nhận thấy rằng các dầu khác nhau được sử dụng làm thay đổi tỷ lệ thu hồi hoạt chất. Tác dụng này là không rõ ràng so với mức thay đổi về loại/lượng của chất hoạt động bề mặt, silic oxit keo hoặc hoạt chất sử dụng. Do đó, thay đổi này có thể chỉ là do độ nhớt của dầu, và độ nhớt của chế phẩm tạo ra. Do đó, theo phương án ưu tiên, dầu có độ nhớt thấp được sử dụng để duy trì độ nhớt thấp của chế phẩm.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế còn cho rằng dầu có thể tương tác với một hoặc nhiều hợp phần trong nền của chế phẩm để tác động đến tỷ lệ thu hồi hoạt chất theo cách riêng rẽ so với sự giải phóng có kiểm soát liên quan tới độ nhớt.

Độ nhớt của thành phẩm

Rõ ràng là, độ nhớt của chế phẩm có thể được điều chỉnh theo các yêu cầu cụ thể. Đối với một số chế phẩm, độ nhớt tương đối cao có thể được sử dụng. Đối với các chế phẩm khác, độ nhớt thấp có thể được duy trì bằng cách không bổ sung tá dược như chất làm đặc hoặc dầu có độ nhớt cao vào. Các chất điều chỉnh độ nhớt này còn có thể góp phần, nếu cần, vào biên dạng giải phóng hoạt chất.

Các khoảng và trị số độ nhớt được ưu tiên bàn luận dưới đây là các khoảng và trị số mà các tác giả sáng chế nhận thấy là đặc biệt có lợi để điều trị chứng viêm vú trong giai đoạn tiết sữa.

Nếu không có chỉ dẫn nào khác, độ nhớt của chế phẩm trong bản mô tả này được xác định bằng cách áp dụng phương pháp hình trụ đồng tâm với tốc độ trượt 100 1/s và ở nhiệt độ 20°C. Độ nhớt của các chế phẩm theo sáng chế thấp hơn 1000mPas khi đo được ở các tình trạng bệnh lý này.

Tốt hơn nữa, nếu thành phẩm có độ nhớt thấp hơn 300mPas.

Tốt nhất, nếu chế phẩm có độ nhớt thấp hơn 150mPas.

NitroClox™ LA và Orbenin™ LA có độ nhớt cao hơn 1000mPas với tốc độ trượt 100 1/s và nhiệt độ 20°C. Tương tự, việc điều trị chứng viêm vú ở bò không ở giai đoạn tiết sữa hoặc các chế phẩm khác bao gồm silic oxit keo thường có độ nhớt cao hơn giới hạn trên này.

Các tác giả sáng chế nhận thấy rằng tốt hơn nếu chế phẩm để điều trị chứng viêm vú trong giai đoạn tiết sữa có độ nhớt thấp hơn 1000mPas (và tốt hơn nữa là thấp hơn 300mPas), có thể tạo ra được các đặc tính tốt hơn như dễ dùng bằng xi lanh, phân tán lại, phân bố vào bầu vú và/hoặc WHP ngắn hơn so với các chế phẩm cạnh tranh như NitroClox™ LA và Orbenin™ LA. Các đặc tính có lợi này có thể được duy trì đồng thời vẫn đảm bảo được biên dạng giải phóng hoạt chất được kiểm soát một cách thích hợp để cho phép hoạt chất duy trì ở nồng độ cao hơn MIC90 trong suốt quá trình điều trị.

Phương pháp điều trị được ưu tiên

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế được sử dụng để điều trị chứng viêm vú ở dạng truyền vào trong vú trong giai đoạn tiết sữa.

Trong trường hợp chứng viêm vú xuất hiện trong giai đoạn tiết sữa, chế phẩm có thể được dùng ở bò, cừu hoặc các động vật khác thường được sử dụng để sản xuất

sữa thương mại.

Điều này giúp phân biệt ứng dụng được ưu tiên theo sáng chế với việc điều trị chứng viêm vú không phải ở giai đoạn tiết sữa (tức là điều trị ngoài giai đoạn tiết sữa).

Hơn nữa, nhận thấy rõ ràng rằng sáng chế có thể được áp dụng để điều trị hầu như mọi tình trạng bệnh lý hoặc bệnh bất kỳ tùy theo hoạt chất đã được chọn. Chế phẩm theo sáng chế không chỉ bị giới hạn ở các chế phẩm để điều trị chứng viêm trong vú.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị chứng nhiễm vi khuẩn ở động vật cần điều trị bằng chế phẩm cơ bản như được nêu trong bản mô tả, trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng chế phẩm bằng cách truyền trong vú.

Thông thường, phương pháp dùng chế phẩm có thể được thực hiện bằng cách truyền thông qua ống cao su.

Tốt hơn, nếu phương pháp này bao gồm phác đồ dùng liều gồm từ 1 đến 12 liều với lượng 1g đến 10g chế phẩm cùng với phác đồ điều trị dùng cứ cách nhau 12, 24 hoặc 48 giờ.

Tốt hơn nữa, nếu phương pháp bao gồm phác đồ dùng liều gồm 3 hoặc 6 liều với lượng 5g chế phẩm với phác đồ điều trị 24 giờ trong quá trình điều trị từ 48 giờ (3 liều) đến 120 giờ (6 liều).

Phác đồ dùng liều này có thể là đủ để điều trị thành công cho động vật mắc chứng viêm vú tiền lâm sàng hoặc lâm sàng trong giai đoạn tiết sữa.

Sau WHP đã tính, quá trình sản xuất sữa bình thường có thể tiếp tục lại. Ngoài ra, các tác giả sáng chế lại nhận thấy rằng WHP theo sáng chế có thể cơ bản ngắn hơn so với các chế phẩm khác hiện có trên thị trường, như NitroClox™ LA khi các giai đoạn điều trị giống nhau được so sánh.

Hình 14 minh họa một chế phẩm theo sáng chế có WHP bằng 72 giờ so với

NitroClox™ LA có WHP bằng 108 giờ (phác đồ điều trị ba liều cách nhau khoảng thời gian 24 giờ). Dựa vào các giả định nêu trong đoạn dưới đây, trị số này tương đương với mức lợi nhuận tăng 24 đô la trên mỗi con bò do rút ngắn được WHP 36 giờ. Khi tác dụng này được nhân rộng trong nông trại sản xuất sữa quy mô lớn, hoặc thực tế trên quy mô cả nước, thì có thể dễ dàng nhận thấy được tầm quan trọng của sáng chế.

Mức lợi nhuận tăng 24 đô la trên mỗi con bò giả định thường được hiểu trong ngành công nghiệp sản xuất sữa Niu-di-lân, như nêu dưới đây. Mỗi lần vắt sữa thường cho khoảng 10l sữa (tương đương với 1kg sữa rắn), và người nông dân bán 1kg sữa rắn cho công ty như Fonterra được 8 đô la. Ngoài ra, mỗi con bò thường cho sữa 12 giờ một lần.

Việc áp dụng sáng chế theo cách đặc biệt có lợi có thể là việc điều trị kết hợp các chế phẩm khác nhau có biên dạng giải phóng khác nhau trong giai đoạn điều trị.

Để minh họa cho sự kết hợp này, việc điều trị chứng viêm vú có thể bao gồm việc sử dụng ban đầu chế phẩm giải phóng hoạt chất tương đối chậm trong phần đầu tiên của giai đoạn điều trị, tiếp theo giai đoạn điều trị sau có thể sử dụng chế phẩm giải phóng hoạt chất nhanh hơn.

Điều này có nghĩa là việc điều trị có thể cần hướng tới giai đoạn ban đầu của quá trình điều trị. Nó cũng có thể giúp đảm bảo giữ hoạt chất ở nồng độ cao hơn MIC90. Đối với giai đoạn cuối của quá trình điều trị, chế phẩm giải phóng nhanh hơn có thể được sử dụng chủ yếu để đạt nồng độ lớn hơn nồng độ hoạt chất. Ngoài ra, do hoạt chất được giải phóng nhanh hơn, nên giai đoạn WHP có thể vẫn được duy trì ngắn hơn.

Phương pháp sản xuất được ưu tiên

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm về cơ bản như được nêu trên bao gồm các bước:

- a) trộn dầu và chất hoạt động bề mặt trong vật chứa để tạo ra hỗn hợp dầu đồng

nhất;

b) phân tán hoạt chất vào hỗn hợp dầu này; và

c) tiếp đó bổ sung silic oxit keo kỵ nước vào hỗn hợp dầu này.

Tùy ý, ít nhất một chất bảo quản được trộn với dầu và chất hoạt động bề mặt ở bước a). Ví dụ, metyl paraben và propyl paraben có thể được sử dụng làm chất bảo quản.

Tốt hơn, nếu hỗn hợp dầu thu được ở bước a) được tiệt trùng bằng nhiệt. Ví dụ, các tác giả sáng chế tiến hành ủ ba giờ ở 140°C, và tiếp đó để nguội hỗn hợp này.

Tốt hơn, nếu bước b) và bước c) sử dụng thiết bị phân tán có lực trượt cao.

Tốt hơn, nếu silic oxit keo ở bước c) cũng được tiệt trùng bằng nhiệt trước khi được bổ sung vào hỗn hợp dầu.

Tốt hơn, nếu hỗn hợp dầu thu được ở bước c) được trộn đồng nhất.

Các tác giả sáng chế nhận thấy rằng độ nhớt thấp được ưu tiên của chế phẩm cũng giúp cho quy trình sản xuất. Không giống các chế phẩm khác, không cần bước gia nhiệt phụ để trộn trong chất làm đặc (ví dụ, hydroxystearin).

Cũng như vậy, độ nhớt thấp có thể giúp khi xi lanh cần được nạp sau khi sản xuất chế phẩm và trước khi dùng.

Việc ưu tiên sử dụng hoạt chất đã được tạo cỡ micron có thể giúp ngăn ngừa quá trình lắng cặn nhanh chế phẩm. Ngoài ra, các tác giả sáng chế cho rằng quá trình giải phóng hoạt chất đã được tạo cỡ micron sẽ dễ kiểm soát hơn so với các loại chất tương đương không được tạo cỡ micron, có thể là do mức phân bố cỡ hạt phù hợp hơn. Cũng như vậy, nhận thấy rằng tương tác bất kỳ với các thành phần khác trong chế phẩm có thể được gia tăng với diện tích bề mặt rộng hơn của các hạt đã được tạo cỡ micron nhỏ hơn.

Cơ sở bổ sung silic oxit keo

Silic oxit keo sinh nhiệt, như silic đioxit keo, thường được sử dụng làm chất điều chỉnh độ nhớt, và cụ thể hơn, được sử dụng làm chất làm đặc trong chế phẩm lỏng. Một số ví dụ về cách sử dụng silic oxit keo kỵ nước được nêu dưới đây. Theo cách hiểu thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, đã biết rằng silic oxit keo kỵ nước được dùng để giúp làm thay đổi việc giải phóng hoạt chất ra khỏi chế phẩm, nhưng chỉ có nghĩa nếu nó có vai trò là chất làm đặc. Như đã nêu trên, thông thường chế phẩm càng đặc thì biên dạng giải phóng hoạt chất càng chậm, và ngược lại. Đây là ý tưởng hoàn toàn khác biệt của sáng chế.

NZ523128 bộc lộ thuốc dùng cho thú y chứa hoạt chất đã được hòa tan vào dung môi, sau đó được hấp thụ vào môi trường hấp thụ như silic oxit sinh nhiệt Aerosil R972, tiếp đó phân tán dung môi này vào chất lỏng chứa hoạt chất khác đã được hòa tan hoặc phân tán vào đó.

WO 03070155 bộc lộ chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hoạt chất đã được tạo huyền phù trên nền dầu, với chất hoạt động bề mặt và silic đioxit keo. Chế phẩm được tạo thành dung dịch nhớt bằng cách bổ sung dầu thực vật đã được hydro hóa, bao gồm sáp ong màu vàng làm chất tạo huyền phù, lexitin, vào. Silic đioxit được dùng làm chất hỗ trợ phân tán và pseudoephedrin HCl, để sử dụng trong nang gelatin.

WO0160409 bộc lộ chế phẩm dạng bột nhào bao gồm hoạt chất, silic oxit sinh nhiệt, chất điều chỉnh độ nhớt, chất hấp thụ, chất tạo màu, và chất mang. Chất điều chỉnh độ nhớt bao gồm PEG 200-600, monoethylamin, glyxerol, và propylen glycol.

WO9824436 bộc lộ chế phẩm gel chứa silic đioxit keo và triaxetin.

JP 3153623 (dựa trên bản dịch tiếng Anh phần Tóm tắt) bộc lộ dược phẩm bán rắn để dùng qua đường miệng. Dược phẩm này chứa dược chất, chất lỏng chấp nhận được về mặt sinh lý, dầu thực phẩm, silic đioxit keo, nhôm stearat hoặc polyetylen glycol có khối lượng phân tử lớn.

US 4980175 bộc lộ các chế phẩm lỏng để dùng qua đường miệng, chứa thành phần antaxit (nhôm hydroxit, v.v.) và silic đioxit keo đã tạo huyền phù trong triglycerit mạch trung bình. Chất nhũ hóa (hexaglycerol monooleat) cũng được đưa vào để làm giảm mùi vị của dầu.

US 4781920 bộc lộ miếng dán qua da trừ giun sán chứa dầu khoáng, chất hoạt động bề mặt polysorbate 20, silic oxit sinh nhiệt và tetramisol resinat.

WO2011/150481 bộc lộ chế phẩm chống viêm vú với một loại thuốc kháng sinh, dầu và chất hoạt động bề mặt, và có một loại silic oxit keo trong danh sách.

Các tài liệu này không hề bộc lộ rằng việc kết hợp các thành phần (và đặc biệt là chất hoạt động bề mặt và silic oxit keo) sẽ tương tác để tạo ra cơ chế giải phóng hoạt chất theo cách có kiểm soát. Ngoài ra, các chế phẩm mà chứa cả chất hoạt động bề mặt lẫn silic oxit keo được mô tả là chế phẩm lỏng nhớt hoặc bột nhão không thuộc phạm vi của sáng chế (chế phẩm có độ nhớt thấp hơn 1000mPas). Silic oxit keo kỵ nước được sử dụng trong các chế phẩm này thường được dùng làm chất điều chỉnh độ nhớt (chất làm đặc) để trực tiếp gây giải phóng có kiểm soát.

Trong các trường hợp khác, silic oxit keo sinh nhiệt được sử dụng cho viên nén hoặc chế phẩm bột dưới làm tác nhân chảy tự do. AEROSIL bàn luận về các ứng dụng thông thường khác của silic oxit keo trên trang điện tử của họ, như chất chống tạo bánh và chất làm ổn định (www.aerosil.com).

Silic oxit keo sinh nhiệt tồn tại ở dạng hạt (được gọi là các hạt bậc một, bậc hai hoặc bậc bốn tùy thuộc vào mức độ kết tụ và/hoặc tích tụ của chúng).

Trong điều kiện ứng suất cơ học, cấu trúc silic oxit bậc bốn bị phá vỡ thành dạng kết tụ bậc một hoặc bậc hai, hệ này trở nên lỏng hơn, và độ nhớt giảm. Ngay khi trở lại trạng thái nghỉ, cấu trúc bậc bốn của hạt silic oxit đã tích tụ được hình thành trở lại, và độ nhớt trở về trị số ban đầu của nó.

Như đã nêu trong Thông tin kỹ thuật 1279, Aerosil, Degussa, AEROSIL® (“R”)

loại kị nước được xử lý trong quá trình sản xuất để tạo ra bề mặt kị nước. Trong quá trình này, các nhóm silanol được cho phản ứng. Thụ vị là, loại AEROSIL® kị nước thường thể hiện tác dụng làm đặc kém hơn so với loại ưa nước.

Do đó, đối với các dạng liều lỏng, silic oxit sinh nhiệt ưa nước được khuyến dùng để kiểm soát độ nhớt và từ đó làm chậm quá trình giải phóng hoạt chất và silic oxit sinh nhiệt kị nước được khuyến dùng để làm ổn định nhằm ngăn ngừa cặn cứng (tức là tạo bánh) trong quá trình hình thành, cụ thể trong quá trình bảo quản (www.aerosil.com).

Nguyên lý chung như được ứng dụng trong hóa học điều chế là tăng nồng độ chất làm đặc trong chế phẩm, độ nhớt càng cao thì việc giải phóng hoạt chất ra khỏi chế phẩm tạo ra càng chậm.

Do đó, bất ngờ nhận thấy rằng việc thay đổi các thành phần của chế phẩm theo sáng chế về cơ bản làm ảnh hưởng tới biên dạng giải phóng hoạt chất mà không làm ảnh hưởng quá mức tới độ nhớt. Điều này được minh họa rõ ràng bởi các ví dụ trong bản mô tả này.

Như được minh họa trên Hình 10, việc giải phóng cloxaxilin ra khỏi chế phẩm được ưu tiên có thể được kiểm soát tốt và mở rộng với nồng độ của nó trong sữa cao hơn MIC₉₀=0,5mg/l (đối với Cloxaxilin ở Niu-di-lân, thông số này lấy từ Salomon et al, 1998 J Dairy Sci 81:570–578) trong thời gian hơn 48 giờ sau khi điều trị (Ví dụ 17). Điều này không thể đạt được bởi các sản phẩm hiện có trên thị trường với phác đồ điều trị 48 giờ, như NitroClox™ LA (Hình 13) và Orbenin™ LA (Hình 15) mặc dù độ nhớt cao hơn nhiều.

Silic oxit keo được dùng trong chế phẩm Orbenin™ LA, do Pfizer sản xuất, chỉ nhằm mục đích sử dụng thông thường, như làm chất làm đặc và/hoặc chất chống tạo bánh. Chất làm đặc khác như hydroxystearin, được bổ sung vào với silic oxit keo để làm tăng độ nhớt của chế phẩm đã dùng nhằm giải phóng hoạt chất chậm. Không giống như sáng chế, chế phẩm Orbenin™ LA không chứa chất hoạt động bề mặt.

Kết quả của việc sử dụng chất làm đặc sử dụng trong chế phẩm Orbenin™ LA, nó có độ nhớt cao hơn rất nhiều so với độ nhớt đạt được theo sáng chế (như được nêu trong các ví dụ). Như đã nêu trên, điều này có thể gây ra các vấn đề về khả năng tiêm. Do đó, các tác giả sáng chế tiến hành xem xét sáng chế, có thể đạt được độ nhớt thấp đồng thời vẫn có thể kiểm soát được việc giải phóng hoạt chất một cách hữu hiệu, là các ưu điểm đáng kể so với Orbenin™ LA.

WO 87/03876 cũng bộc lộ chế phẩm để điều trị/phòng ngừa chứng viêm vú trong giai đoạn không tiết sữa. WO 87/03876 bộc lộ việc sử dụng silic oxit keo cùng với các chất làm đặc bổ sung khác để tạo ra chế phẩm nhớt. Hơn nữa, kết quả của chế phẩm có độ nhớt cao này là làm giải phóng hoạt chất một cách có kiểm soát trong giai đoạn điều trị kéo dài (trong trong giai đoạn không tiết sữa so với giai đoạn tiết sữa). Điều này khác việc sử dụng silic oxit keo theo sáng chế.

WO 03/063877 cũng bộc lộ việc sử dụng silic oxit keo để điều trị chứng viêm vú trong giai đoạn không tiết sữa. Ngoài ra, mục đích là nhằm tạo ra chế phẩm có độ nhớt cao bằng cách sử dụng silic oxit keo làm chất làm đặc để giải phóng chậm chất kháng sinh.

US 4,401,674 bộc lộ chế phẩm dùng trong vú chứa penixilin và rây lọc phân tử. Silic oxit keo khác với rây lọc phân tử. Rây lọc phân tử thường có đường kính vài micron (μm), khiến cho chúng lớn hơn đáng kể so với hạt silic oxit keo. Không giống như silic oxit keo, rây lọc phân tử không có tính chất làm đặc, và do đó thường không được dùng làm chất làm đặc.

Cột 1, các dòng từ 54 đến 58 của US 4,401,674 mô tả rằng nếu chế phẩm cần được sử dụng cho bò đang tiết sữa, thì chất nhũ hóa (hoặc theo cách khác, dầu dừa) có thể được bổ sung vào chế phẩm để “tăng cường quá trình trộn chế phẩm với chất tiết nước trong bầu vú.” Đây là ý tưởng khá khác biệt so với sáng chế, trong đó chất hoạt động bề mặt sẽ tương tác về mặt hóa học với cấu trúc silic oxit để làm thay đổi tốc độ giải phóng. Ví dụ, tốc độ giải phóng hoạt chất bị giảm xuống bằng cách tăng nồng độ chất hoạt động bề mặt. Tùy thuộc vào loại/lượng chất hoạt động bề mặt, silic oxit

và/hoặc hoạt chất, tốc độ giải phóng hoạt chất ra khỏi chế phẩm có thể thay đổi, và quan trọng là không làm ảnh hưởng quá mức tới độ nhớt.

Tương tự, US 4,401,674 không hề bộc lộ hay đề cập tới chất nhũ hóa làm thay đổi tốc độ giải phóng hoạt chất. Nó chỉ nhằm để thúc đẩy quá trình trộn chế phẩm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

PHẦN 1: Chế phẩm ví dụ

Ví dụ 1		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxacilin natri	231	4,62%
Metyl paraben	3,75	0,075%
Propyl paraben	1,25	0,025%
Aerosil R972 Pharma	87,5	1,75%
Span 80	25	0,50%
Miglyol 812	4651,5	93,03%
Tổng	5000	100,00%

Ví dụ 2		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Xephapirin natri	220,9	4,42%
Metyl paraben	3,75	0,075%
Propyl paraben	1,25	0,025%
Aerosil R972 Pharma	87,5	1,75%
Span 80	25	0,50%
Miglyol 812	4651,5	93,03%
Tổng	5000	100,00%

Ví dụ 3		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxacilin natri	231	4,62%
Aerosil R972 Pharma	100	2,00%
Span 80	25	0,50%
Miglyol 812	4644	92,88%
Tổng	5000	100,00%

Ví dụ 4		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxacilin natri	231	4,62%
Aerosil R972 Pharma	150	3,00%
Span 80	100	2,00%
Miglyol 812	4519	90,38%
Tổng	5000	100,00%

Ví dụ 5		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxacilin natri	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	87,5	1,75%
Span 80	100	2,00%
Miglyol 812	4354	87,07%
Tổng	5000	100,00%

Ví dụ 6		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxacilin natri	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
PEG12Oleate	5	0,10%
Miglyol 812	4423,5	88,47%
Tổng	5000	100,00%

Ví dụ 7		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxacilin natri	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
PEG12Oleate	2,5	0,05%
Miglyol 812	4426	88,52%
Tổng	5000	100,00%

Ví dụ 8		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxacilin natri	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
Span 80	2,5	0,05%
Miglyol 812	4426	88,52%
Tổng	5000	100,00%

Ví dụ 9		
	mg	khối lượng/khối

		lượng-%
Cloxacilin natri	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
Span 80	5	0,10%
Miglyol 812	4423,5	88,47%
Tổng	5000	100,00%

Ví dụ 10		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxacilin natri	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
Span 80	25	0,50%
Miglyol 812	4403,5	88,07%
Tổng	5000	100,00%

Ví dụ 11		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxacilin natri	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
Span 80	50	1,00%
Miglyol 812	4378,5	87,57%
Tổng	5000	100,00%

Ví dụ 12		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxacilin natri	459	9,18%

Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
Span 80	100	2,00%
Miglyol 812	4328,5	86,57%
Tổng	5000	100,00%

Ví dụ 13		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxacilin natri	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	150	3,00%
Span 80	100	2,00%
Miglyol 812	4291	85,82%
Tổng	5000	100,00%

Ví dụ 14		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxacilin natri	459	9,18%
Aerosil 200 Pharma	150	3,00%
Span 80	100	2,00%
Miglyol 812	4291	85,82%
Tổng	5000	100,00%

Ví dụ 15		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxacilin natri	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	150	3,00%
Span 80	100	2,00%

Dầu lạc	4291	85,82%
Tổng	5000	100,00%

Ví dụ 16		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxacilin natri	200	2,00%
nền tylosin	250	2,50%
Aerosil R972 Pharma	400	4,00%
Span 80	200	2,00%
Metyl paraben	0,4	0,004%
Propyl paraben	0,2	0,002%
Miglyol 812	8949,4	89,49%
Tổng	10000	100,00%

Ví dụ 17		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxacilin natri	437	8,74%
Aerosil R972 Pharma	150	3,00%
Span 80	100	2,00%
Metyl paraben	0,4	0,008%
Propyl paraben	0,2	0,004%
Miglyol 812	4312,4	86,25%
Tổng	5000	100,00%

Lưu ý rằng cloxacilin natri được sử dụng trong các Ví dụ 1 đến 17 (và trong cả Ví dụ 18 nêu dưới đây) ở dạng đã được tạo cỡ micron.

PHẦN 2: Minh họa tốc độ giải phóng hoạt chất có kiểm soát

Hình 1 minh họa độ nhớt tương đối thấp của chế phẩm được ưu tiên theo sáng chế so với các sản phẩm tham chiếu hiện có trên thị trường. Các tác giả sáng chế cho rằng tỷ lệ thu hồi trong môi trường hòa tan (thể hiện trên các Hình 2 đến 6) là chỉ báo về tốc độ giải phóng *in vivo*.

Hình 2 minh họa rõ ràng một trong số các ưu điểm chính của sáng chế. So với Orbenin™ LA, hai chế phẩm thử nghiệm trên Hình 2 có độ nhớt rất thấp (nằm trong khoảng từ 90mPas đến 150mPas so với 1080mPas). Orbenin™ LA có thể duy trì tốc độ giải phóng cloxaxilin tương đối chậm (khoảng 5%) bằng cách sử dụng chất làm đặc (hydroxystearin). Có thể thấy Hình 1 minh họa độ nhớt này của Orbenin™ LA so với các chế phẩm hiện nay.

Hai chế phẩm thử nghiệm thể hiện trên Hình 2 không chứa chất làm đặc góp phần vào việc làm chậm biên dạng thu hồi. Thay vào đó, việc lựa chọn cẩn thận chất hoạt động bề mặt (Span80 và PEG12-oleat) có thể được sử dụng làm thay đổi đáng kể biên dạng thu hồi cloxaxilin mà không làm tăng độ nhớt đáng kể. Chế phẩm thử nghiệm chứa PEG12-oleat có biên dạng thu hồi về cơ bản là giống (nếu không chậm hơn) với Orbenin™ LA, mà vẫn giữ được độ nhớt theo cách có lợi ở mức tương đối thấp (180mPas).

Hình 3 minh họa tỷ lệ thu hồi hoạt chất có thể bị ảnh hưởng không chỉ bởi loại chất hoạt động bề mặt được chọn, mà còn bởi nồng độ của nó. Điều này được minh họa bởi sự gia tăng nồng độ Span80 (HLB=4,3) từ 0,05% lên 1% (Ví dụ từ 8 đến 11). Nhận thấy rằng chỉ tăng nhẹ độ nhớt, nhưng lại làm giảm tỷ lệ thu hồi hoạt chất không theo tỷ lệ.

Tương tự, sự thay đổi nồng độ PEG12-Oleat (HLB=13,7) (Ví dụ 6 và Ví dụ 7) được thể hiện, với các thay đổi tương ứng ở biên dạng thu hồi. Do đó, điều này minh họa rằng các loại và nồng độ chất hoạt động bề mặt khác nhau có thể được sử dụng để kiểm soát biên dạng giải phóng của các chế phẩm *in vivo*.

Hình 4 minh họa nồng độ silic oxit keo cũng ảnh hưởng đến tỷ lệ thu hồi hoạt

chất. Nhận thấy rằng khi nồng độ silic oxit keo (trong trường hợp Aerosil R972 này) tăng từ 1,75% đến 3% khối lượng, thì tỷ lệ thu hồi giảm xuống.

Cũng như vậy, mặc dù biên dạng thu hồi giảm một cách đột ngột khi nồng độ silic oxit tăng từ 1,75% đến 3%, độ nhớt chỉ tăng nhẹ từ 90mPas đến 127mPas.

Hình 5 minh họa rằng loại silic oxit keo cũng có thể ảnh hưởng tới tỷ lệ thu hồi hoạt chất. Trên hình này, nhận thấy rằng silic oxit keo kỵ nước (Aerosil R972) làm giảm đáng kể tỷ lệ thu hồi so với silic oxit keo ưa nước (Aerosil 200). Điều này xảy ra cho dù silic oxit kỵ nước có độ nhớt thấp trong chế phẩm so với cùng loại chế phẩm sử dụng silic oxit ưa nước. Điều này là trái ngược với hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hình 6 minh họa rằng loại dầu được sử dụng cũng có thể ảnh hưởng tới tỷ lệ thu hồi hoạt chất.

Hình 7 minh họa sự phân bố cloxaxilin trong các mô khác nhau hai giờ sau khi điều trị. Trong trường hợp này, mô được xác định là phần bầu vú còn lại ngay sau khi tiết sữa, bao gồm dịch lỏng ngoại bào, mạch máu, và lượng sữa có thể còn dư không được tiết ra.

Hình 8 và Hình 9 minh họa các hoạt chất khác nhau cũng có thể ảnh hưởng tới biên dạng giải phóng của chính hoạt chất như thế nào, tất cả chúng về cơ bản là giống nhau. Trên Hình 8, khi cloxaxilin trong chế phẩm ví dụ 1 được thay bằng xephapirin (như được thể hiện trong chế phẩm ví dụ 2), thì biên dạng giải phóng về cơ bản bị chậm lại. Trên Hình 9, cũng nhận thấy sự khác biệt giữa cloxaxilin và tylosin. Đây là kết quả đáng ngạc nhiên và gợi ý rằng sự giải phóng hoạt chất có thể bị ảnh hưởng bởi tương tác với mạng lưới cấu trúc có thể đã được tạo ra với một vài hoặc toàn bộ các tá dược trong nền của chế phẩm.

Các Hình 10 đến 14 minh họa WHP của chế phẩm có thể bị ảnh hưởng ra sao bởi các đặc tính của chế phẩm.

Hình 10 minh họa mức tăng lượng silic oxit keo từ 1,75% đến 3,00% khối lượng có thể làm thay đổi đáng kể WHP như thế nào.

Hình 11 minh họa số lần điều trị không làm ảnh hưởng tới WHP. WHP là gần bằng nhau cho dù động vật được điều trị bằng phác đồ 6 X 24 giờ hay phác đồ 3 X 24 giờ.

Hình 12 minh họa WHP theo tính toán của chế phẩm Ví dụ 1 theo hướng dẫn ACVM (Hợp chất dùng trong nông nghiệp & Thuốc thú y).

Hình 13 minh họa hiệu lực của chế phẩm Ví dụ 1 so với NitroClox™ LA. Đặc biệt là sau mỗi lần điều trị, lượng hoạt chất khi dùng chế phẩm Ví dụ 1 là cao hơn so với NitroClox™ LA, từ đó gợi ý rằng mức sinh khả dụng của chế phẩm ví dụ 1 cao hơn 24 giờ sau khi điều trị. Tương tự như NitroClox™ LA, chế phẩm Ví dụ 1 không làm giảm nồng độ hoạt chất thấp hơn MIC90 (đường liền nét) 24 giờ sau khi điều trị, mà được loại bỏ nhanh hơn ra khỏi sữa sau lần điều trị cuối cùng tại thời điểm giờ thứ 0.

Hình 14 phản ánh các kết quả được thể hiện trên Hình 13. Chế phẩm Ví dụ 1 được tính có WHP chỉ 72 giờ so với 108 giờ đối với NitroClox™ LA.

Hình 15 so sánh chế phẩm Ví dụ 1 với Orbenin™ LA, mặc dù với phác đồ điều trị khác nhau (lần lượt là 6 X 24 giờ so với 3 X 48 giờ). Có thể nhận thấy rằng mặc dù phác đồ điều trị sử dụng chế phẩm Ví dụ 1 tạo ra nồng độ hoạt chất trong sữa ổn định và kéo dài hơn so với phác đồ điều trị sử dụng Orbenin™ LA, hoạt chất được giải phóng ra khỏi sữa nhanh hơn nhiều sau lần điều trị cuối cùng. Nhận thấy rằng, lần điều trị cuối cùng bằng Orbenin™ LA tại thời điểm 96 giờ, trong khi đó lần điều trị cuối cùng bằng chế phẩm Ví dụ 1 tại thời điểm 120 giờ; từ đó làm cho thời gian điều trị kéo dài hơn. Hình 16 minh họa WHP theo tính toán là ngắn hơn 12 giờ và 24 giờ trong phác đồ điều trị 6 x 24 giờ bằng chế phẩm Ví dụ 1 so với phác đồ điều trị bằng Orbenin lần lượt là 3 x 48 giờ và 5 x 24 giờ.

PHẦN 3: Phương pháp sản xuất

- a) Trộn đều Miglyol 812, metyl paraben, propyl paraben và Span 80 để tạo ra hỗn hợp dầu đồng nhất;
- b) Tiệt trùng hỗn hợp này ở 140°C trong thời gian 3 giờ và tiếp đó làm nguội tới nhiệt độ trong phòng;
- c) Trong vật chứa riêng rẽ, đưa lượng Aerosil R972 Pharma cần thiết vào;
- d) Tiệt trùng ở 140°C trong thời gian 3 giờ và tiếp đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng;
- e) Phân tán và nghiền đồng nhất cloxaxilin natri thành hỗn hợp dầu đã tiệt trùng;
- f) Phân tán Aerosil R972 Pharma đã tiệt trùng vào huyền phù dầu đã tiệt trùng;
- g) Nghiền hỗn hợp đồng nhất

PHẦN 3: Nghiên cứu trên động vật

Đây là phần nghiên cứu được bắt đầu vào tháng 11 năm 2011, chế phẩm Ví dụ 18, như được mô tả chi tiết dưới đây, được thử nghiệm về hiệu lực trong việc điều trị chứng viêm vú ở bò.

Ví dụ 18		
	mg	khối lượng/khối lượng-%
Cloxaxilin natri	229,2	4,584*
Metyl paraben	3,75	0,075
Propyl paraben	1,25	0,025
Sorbitan mono-oleat (Span 80)	25	0,5
Silic oxit kỵ nước (Aerosil R972 Pharma)	87,5	1,75
Dầu dừa đã phân đoạn (Miglyol 812N)	4653,3	93,066
Tổng	5000	100

* lượng dư 5% được bổ sung

Các động vật được sử dụng trong nghiên cứu này là các con bò sữa đã được chẩn đoán mắc chứng viêm vú lâm sàng. Vào ngày 0, các mẫu sữa được lấy để phân tích vi khuẩn học và các con bò này được điều trị bằng cách truyền vào trong vú chế phẩm Ví dụ 18 ba lần, mỗi lần điều trị cách nhau 24 giờ. Liều đối với mỗi lần điều trị là 200mg cloxaxilin ở dạng muối natri.

Vào ngày 28 và ngày 35, các mẫu sữa khác được lấy để phân tích vi khuẩn học để xác định mức độ khỏi bệnh. Việc chữa bệnh thành công về mặt vi khuẩn đòi hỏi con vật này khỏi chứng viêm vú về mặt lâm sàng, và đối với mầm bệnh được xác định vào ngày 0 thì các vi khuẩn trong mẫu phải không có vào ngày 28 và ngày 35.

Các kết quả tạm thời có từ ngày 1 tháng 11 năm 2012, cho thấy tỷ lệ chữa khỏi bệnh về mặt vi khuẩn là 69,6% khi được điều trị bằng chế phẩm Ví dụ 18, từ ~100 con bò mắc chứng viêm vú lâm sàng được tuyển vào, và có vi khuẩn gam dương tại thời điểm tuyển.

Nghiên cứu so sánh được báo cáo bởi MD Wraight, New Zealand Veterinary Journal 51(1), 26-32, 2003 “A comparative efficacy trial between cefuroxime and cloxacillin as intramammary treatments for clinical mastitis in lactating cows on commercial dairy farms”. Trong nghiên cứu này, 200mg cloxaxilin trong chế phẩm tác dụng kéo dài được dùng ở dạng trong vú cách nhau 48 giờ trong ba lần điều trị, dẫn đến tỷ lệ chữa khỏi bệnh về mặt vi khuẩn là 64,3%.

Kết quả nghiên cứu tạm thời theo Ví dụ 18 cho thấy hiệu lực cao của chế phẩm theo sáng chế, ngay cả khi so sánh với việc điều trị tác dụng kéo dài và tích cực hơn bằng cách sử dụng cùng loại hoạt chất. Điều đó chứng tỏ rằng việc đạt được giai đoạn ngăn chặn ngắn hơn có ưu điểm hơn bằng cách sử dụng chế phẩm theo sáng chế không làm giảm hoặc ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị bệnh.

PHẦN 4: Độ ổn định của chế phẩm

Nghiên cứu độ ổn định được tiến hành trên ba mẻ chế phẩm Ví dụ 18. Các mẻ này được bao gói trong các xi lanh polyetylen loại 5ml và được bảo quản ở nhiệt độ bảo quản và tình trạng độ ẩm xác định bằng 25°C/độ ẩm tương đối 60%, 30°C/độ ẩm tương đối 65% và 40°C/độ ẩm tương đối 75%. Các đặc tính vật lý và hóa học của các mẻ này được ghi trong các khoảng đều đặn như được khuyến nghị bởi ACVM. Dựa trên dữ liệu về độ ổn định, ở nhiệt độ bảo quản 25°C, có thể kỳ vọng thời gian sử dụng ít nhất 18 tháng.

YÊU CẦU BẢO HỘ**1. Chế phẩm để điều trị chứng viêm vú,**

chế phẩm này chứa ít nhất một hoạt chất với lượng hữu hiệu để điều trị, và

nền để giải phóng có kiểm soát ít nhất một hoạt chất, nền này bao gồm,

một lượng silic oxit keo kỵ nước;

ít nhất một dầu; và

ít nhất một chất hoạt động bề mặt,

trong đó hoạt chất là chất kháng sinh;

trong đó độ nhớt của chế phẩm này thấp hơn 1000mPas với tốc độ trượt 100 1/s và ở nhiệt độ 20°C.

trong đó silic oxit keo kỵ nước và hoạt chất được phân tán trong dầu.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hoạt chất là chất kháng sinh

a. được chọn từ nhóm gồm beta-lactam, penixilin, xephalosporin, aminoglycosit, quinolon, sulphonamit, chất kháng sinh tetracyclin và chất kháng sinh vòng lớn; và/hoặc

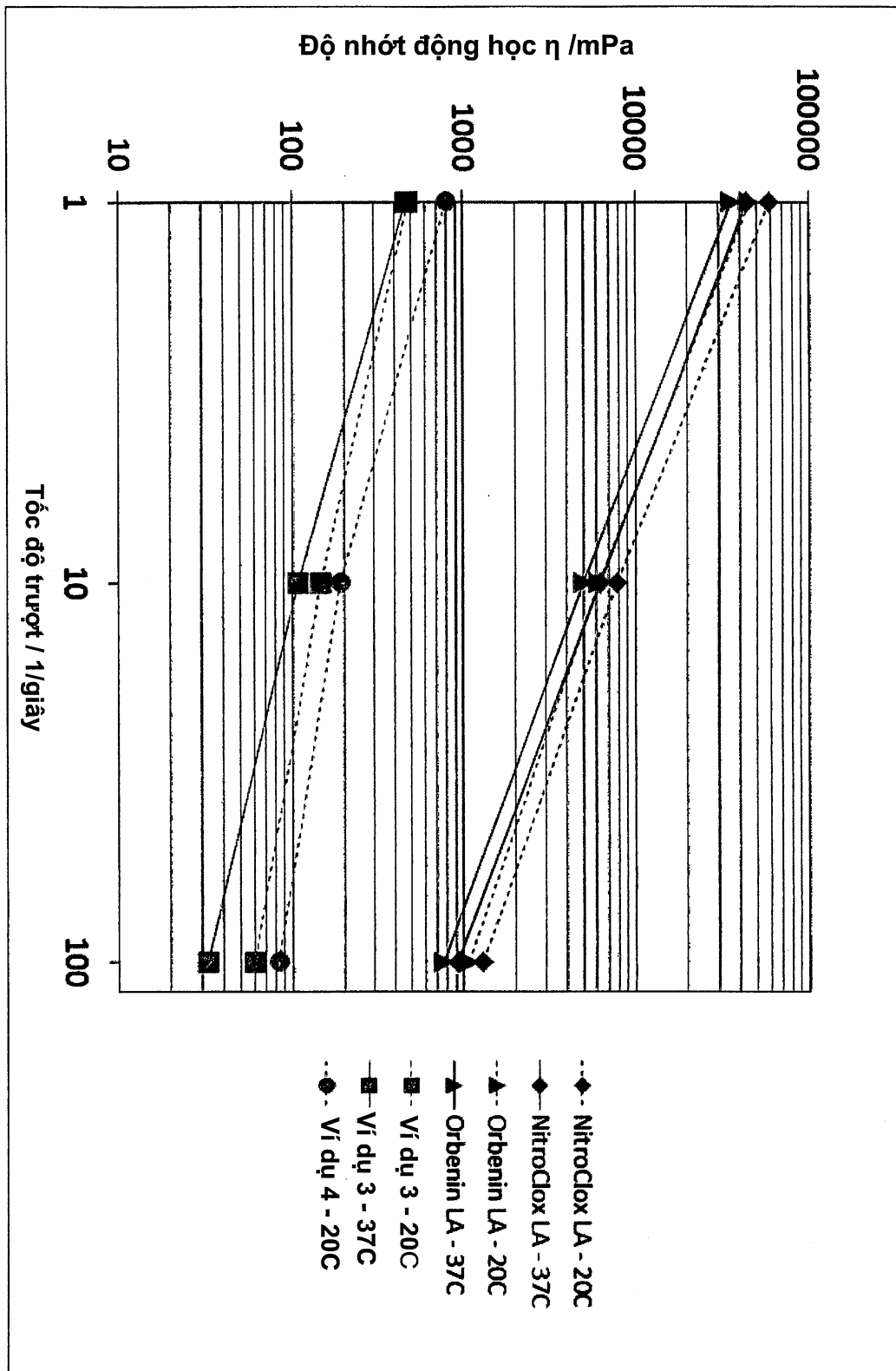
b. được chọn từ nhóm gồm cloxacilin, tylosin, xephapirin, và sự kết hợp chúng.

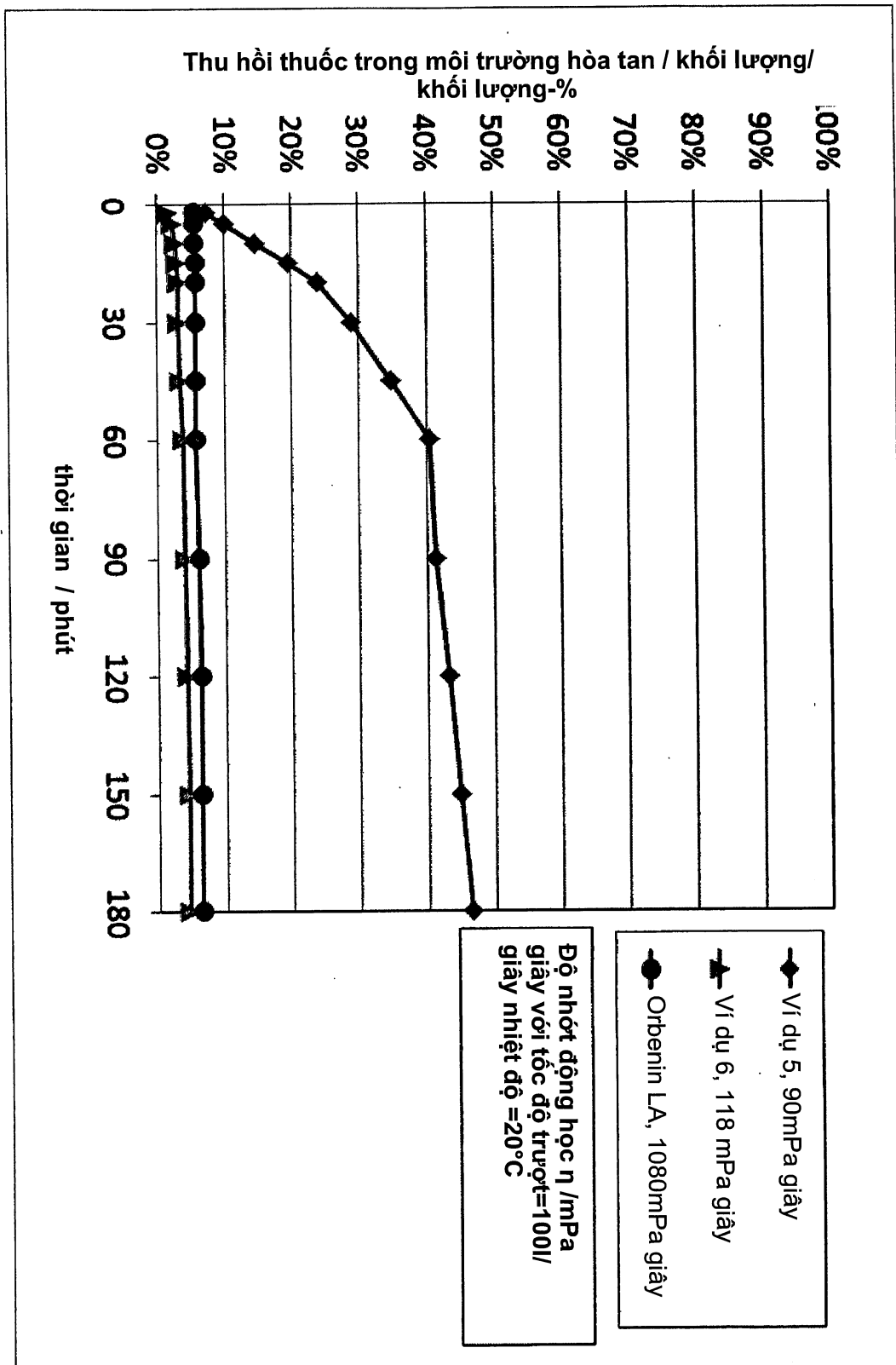
3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa ít nhất hai hoạt chất, và sự kết hợp hoạt chất được chọn từ:

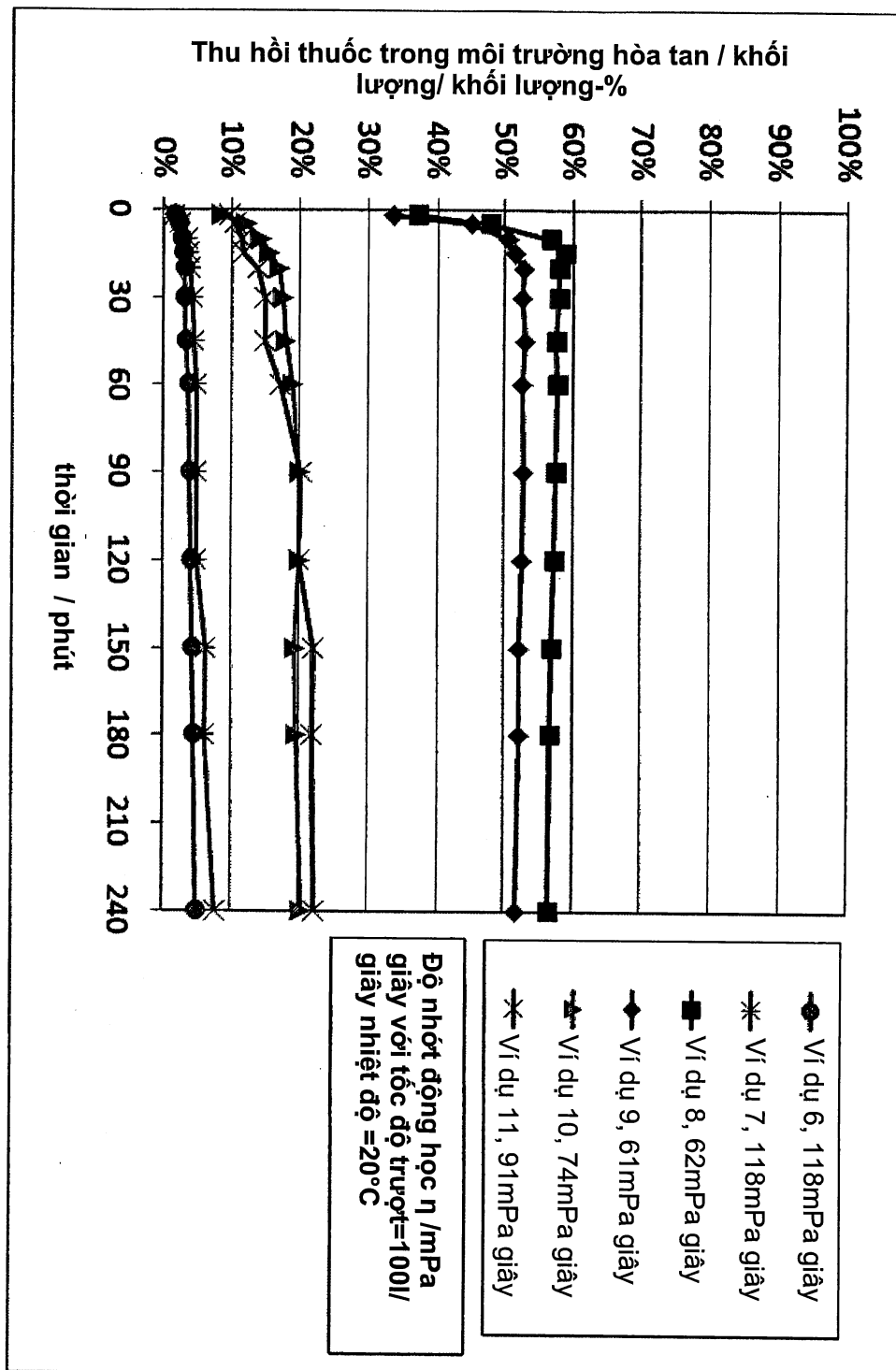
- amoxicilin và axit clavulanic;
- hoạt chất penixilin và aminoglycosit;
- cloxacilin và tylosin;

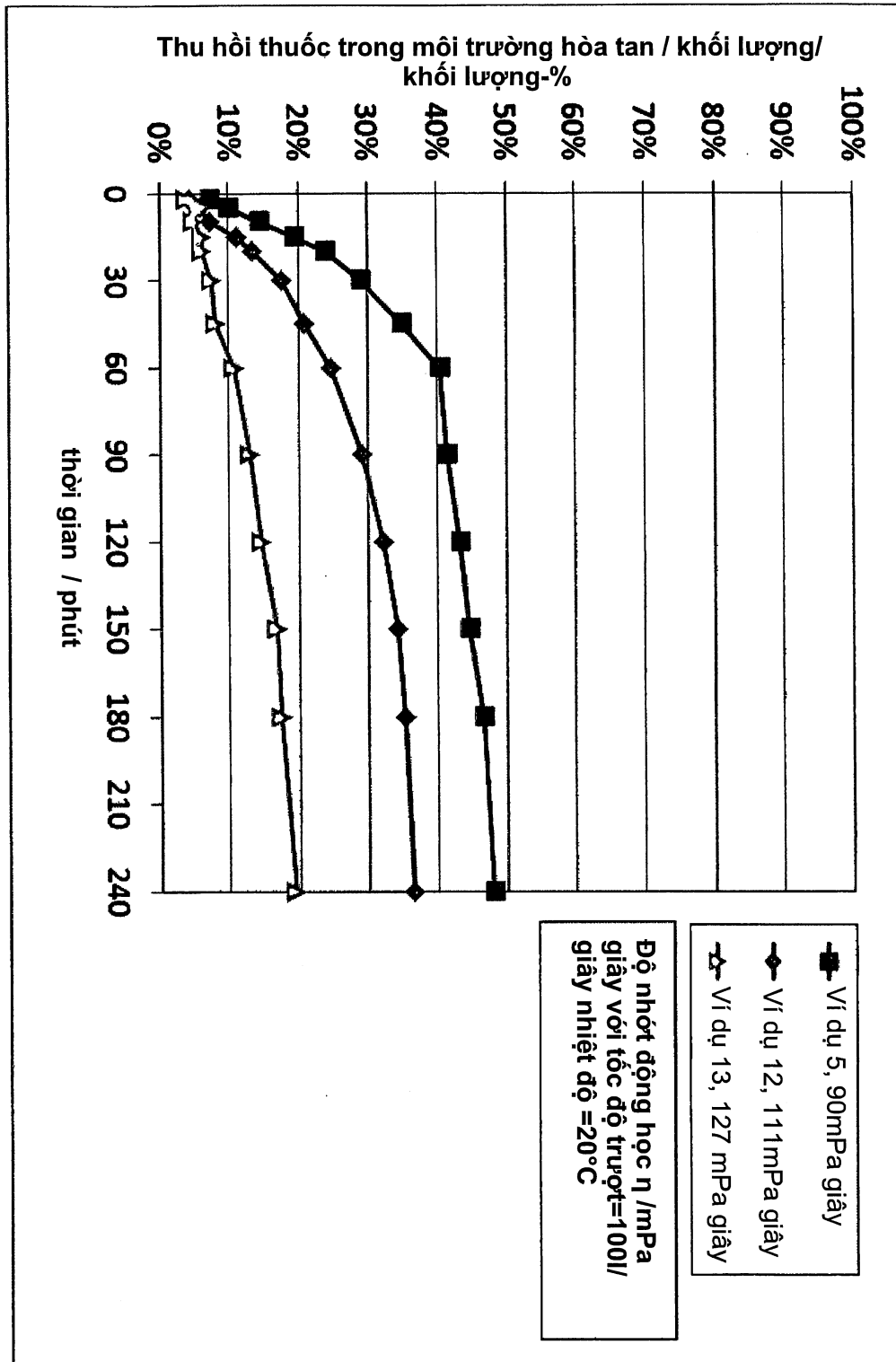
- chất kháng sinh và thuốc kháng viêm không steroid.
4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó silic oxit keo kỵ nước là silic đioxit keo sinh nhiệt.
 5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó nồng độ silic oxit keo kỵ nước nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% khối lượng, hoặc trong khoảng 1 đến 3% khối lượng.
 6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chất hoạt động bề mặt có HLB nằm trong khoảng từ 0,5 đến 30, hoặc có HLB nằm trong khoảng từ 4 đến 16.
 7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chất hoạt động bề mặt là
 - a. chất hoạt động bề mặt anion, cation, lưỡng tính hoặc không ion; hoặc
 - b. chất hoạt động bề mặt không ion và được chọn từ nhóm gồm este sorbitan, este polyoxyetylen sorbitan của axit béo, chất dẫn xuất polyoxyetylen của dầu thầu dầu, polyoxyetylen stearat, polyetylen oxit monooleat và sự kết hợp của chúng.
 8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó nồng độ chất hoạt động bề mặt nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% khối lượng.
 9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó tỷ lệ giữa silic oxit keo kỵ nước và chất hoạt động bề mặt trong nền nằm trong khoảng từ 1:100 đến 500:1, hoặc trong khoảng từ 1:5 đến 6:1
 10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó nền này bao gồm nhiều hơn một chất hoạt động bề mặt.
 11. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó độ nhớt của dầu là

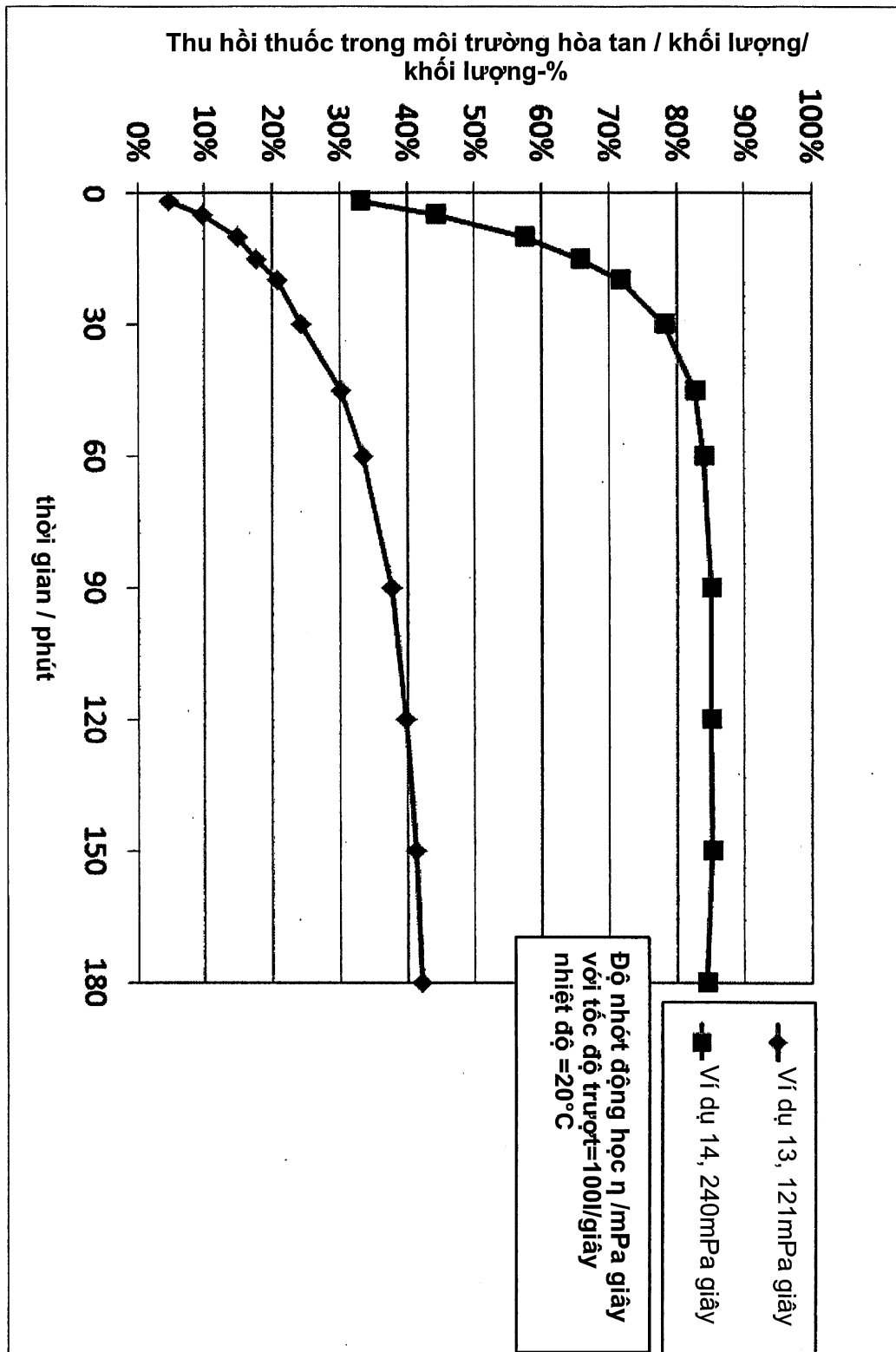
- a. nằm trong khoảng từ 1mPas đến 100mPas ở 20°C, và/hoặc
- b. thấp hơn 40mPas ở 20°C.
12. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó dầu này được chọn từ nhóm gồm triglyxerit mạch trung bình, parafin lỏng nhẹ, etyl oleat và dầu vùng.
13. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó tỷ trọng của dầu nằm trong khoảng từ 0,80g/cm³ đến 0,99g/cm³.
14. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó chế phẩm này có độ nhớt thấp hơn 300mPas với tốc độ trượt 100 1/s và nhiệt độ 20°C, hoặc có độ nhớt thấp hơn 150mPas với tốc độ trượt 100 1/s và nhiệt độ 20°C.
15. Phương pháp bào chế chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, bao gồm các bước:
- a) trộn dầu và chất hoạt động bề mặt trong vật chứa để tạo ra hỗn hợp dầu đồng nhất;
- b) phân tán hoạt chất trong hỗn hợp dầu này; và
- c) tiếp đó bổ sung silic oxit keo kỵ nước vào hỗn hợp dầu này.

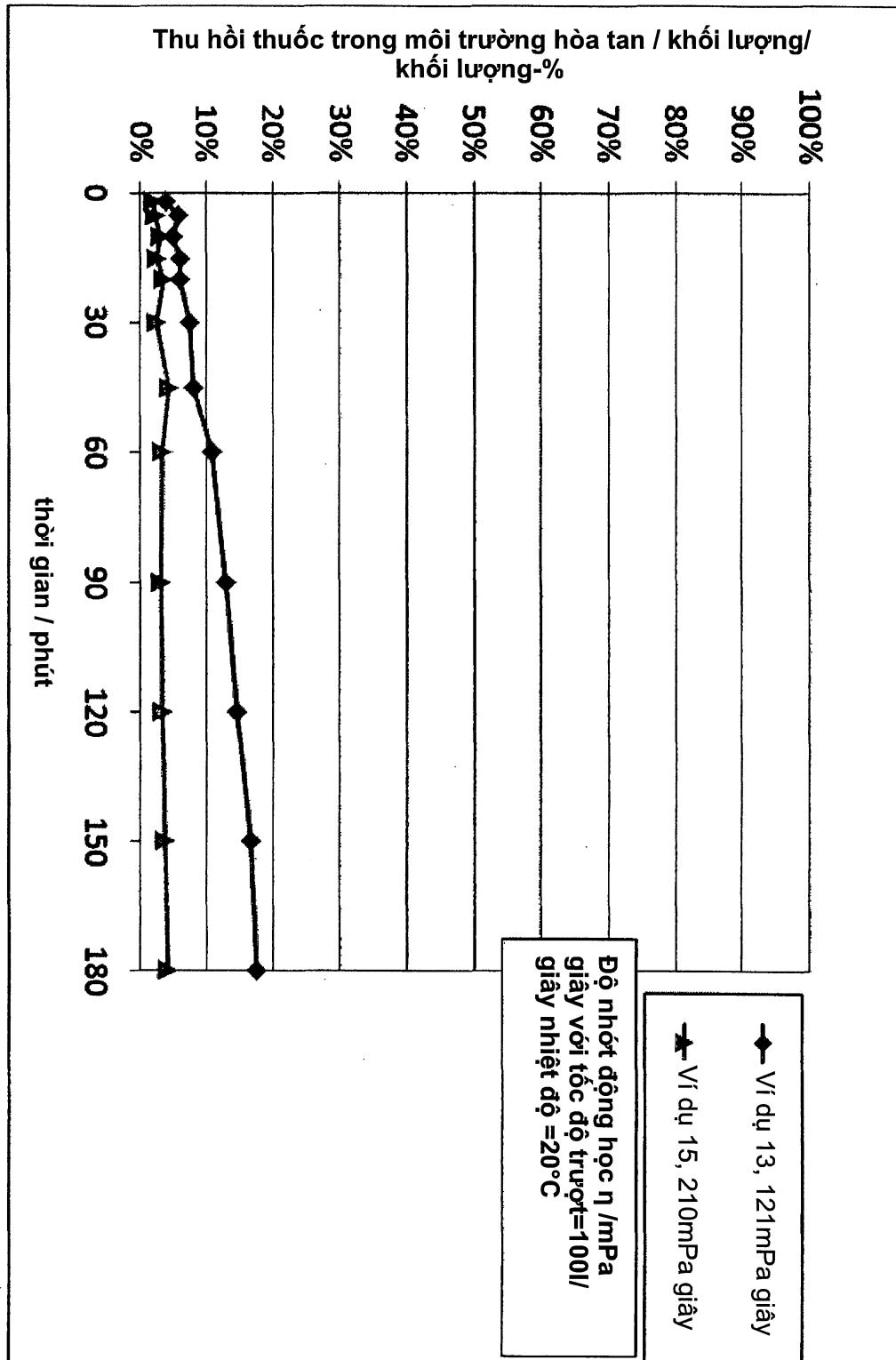
HÌNH 1

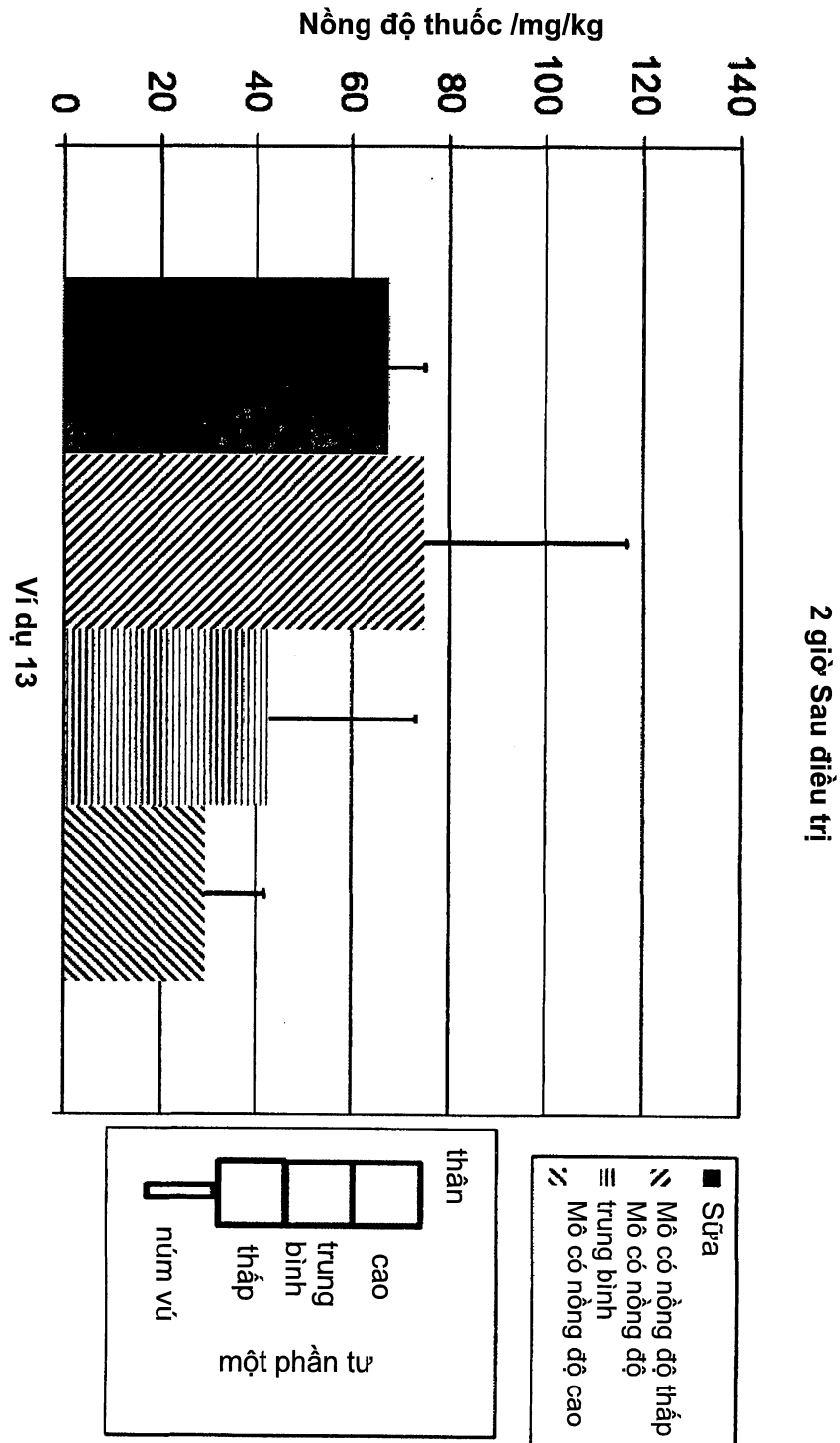
HÌNH 2

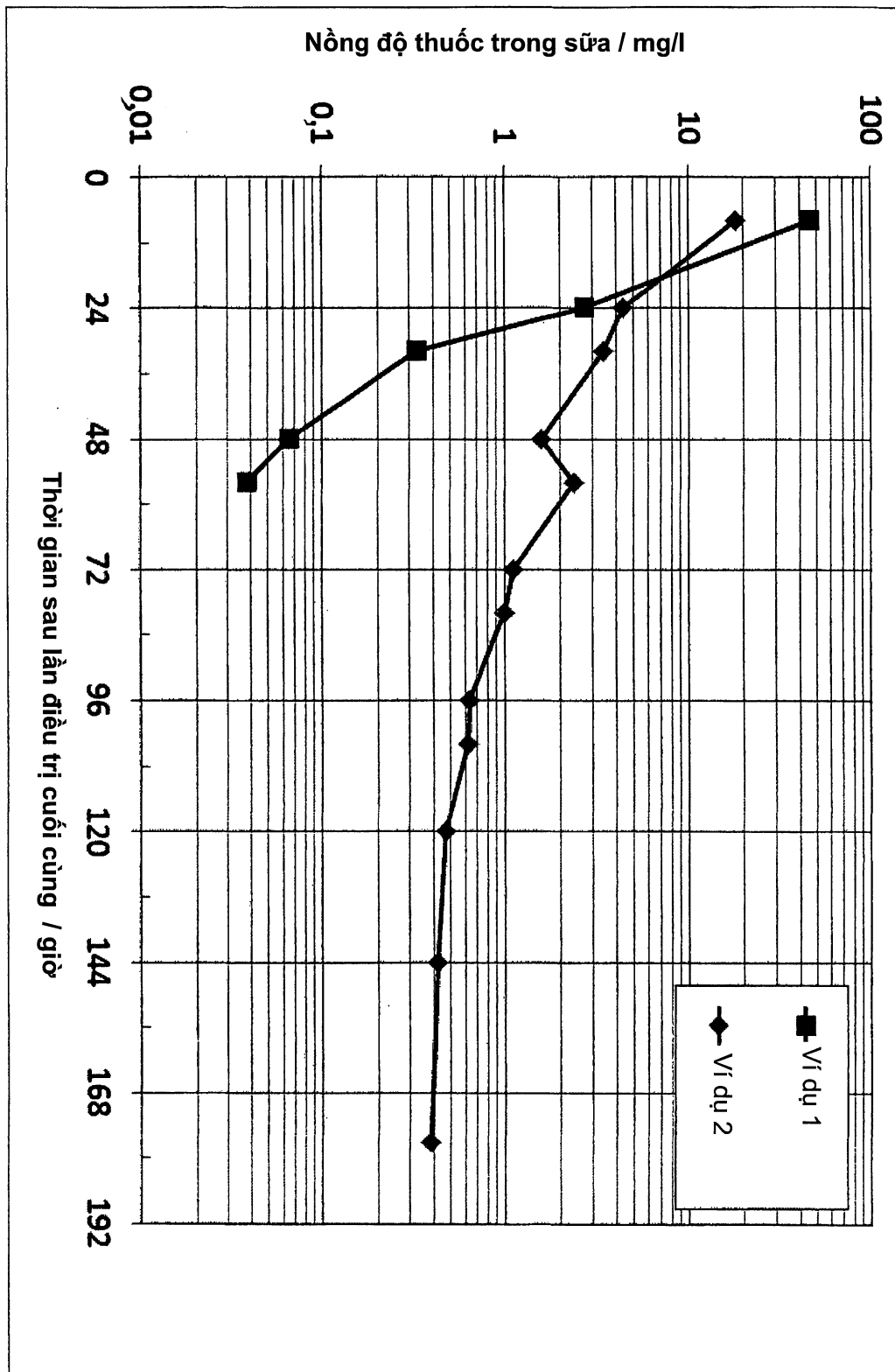
HÌNH 3

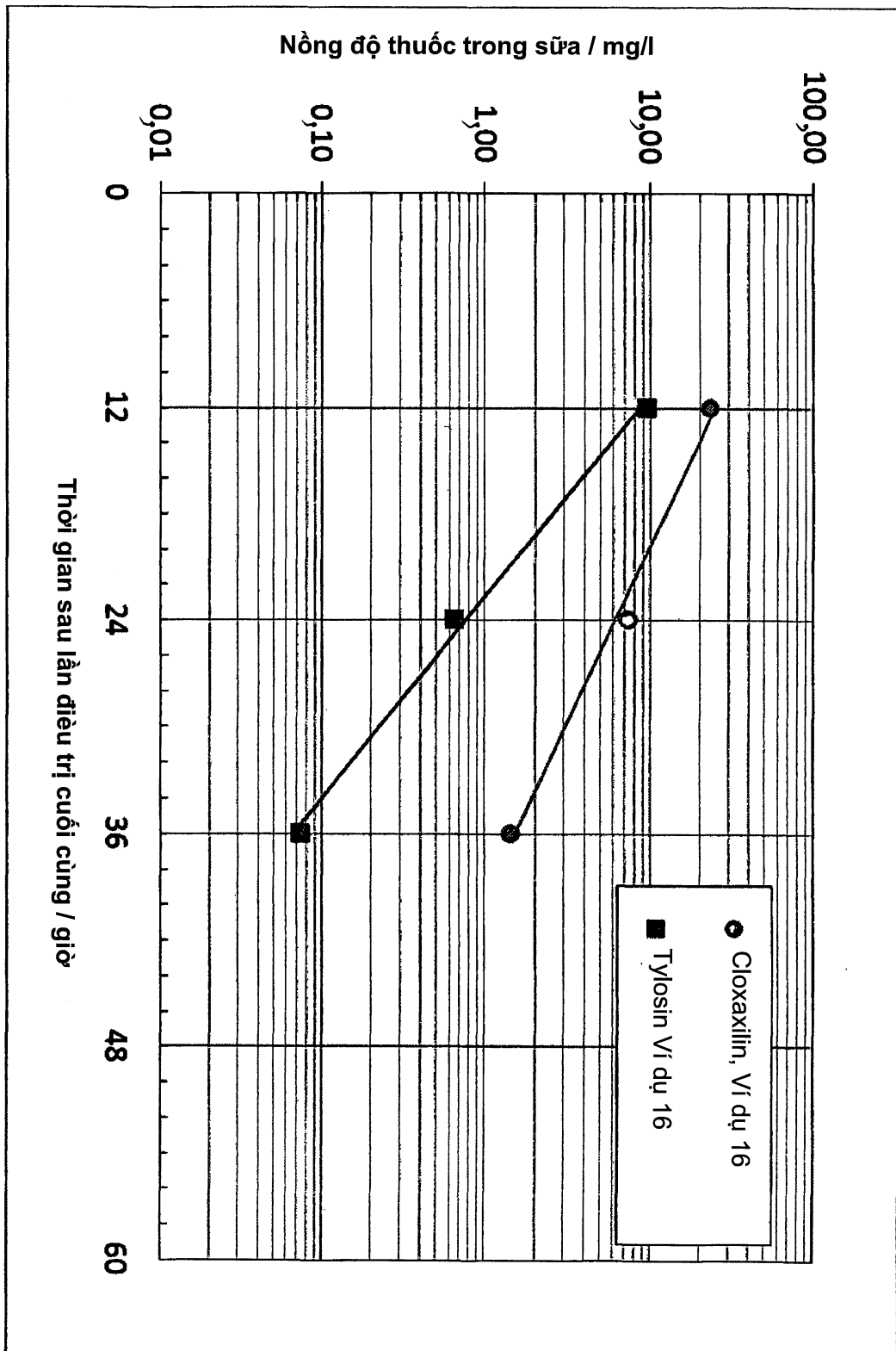
HÌNH 4

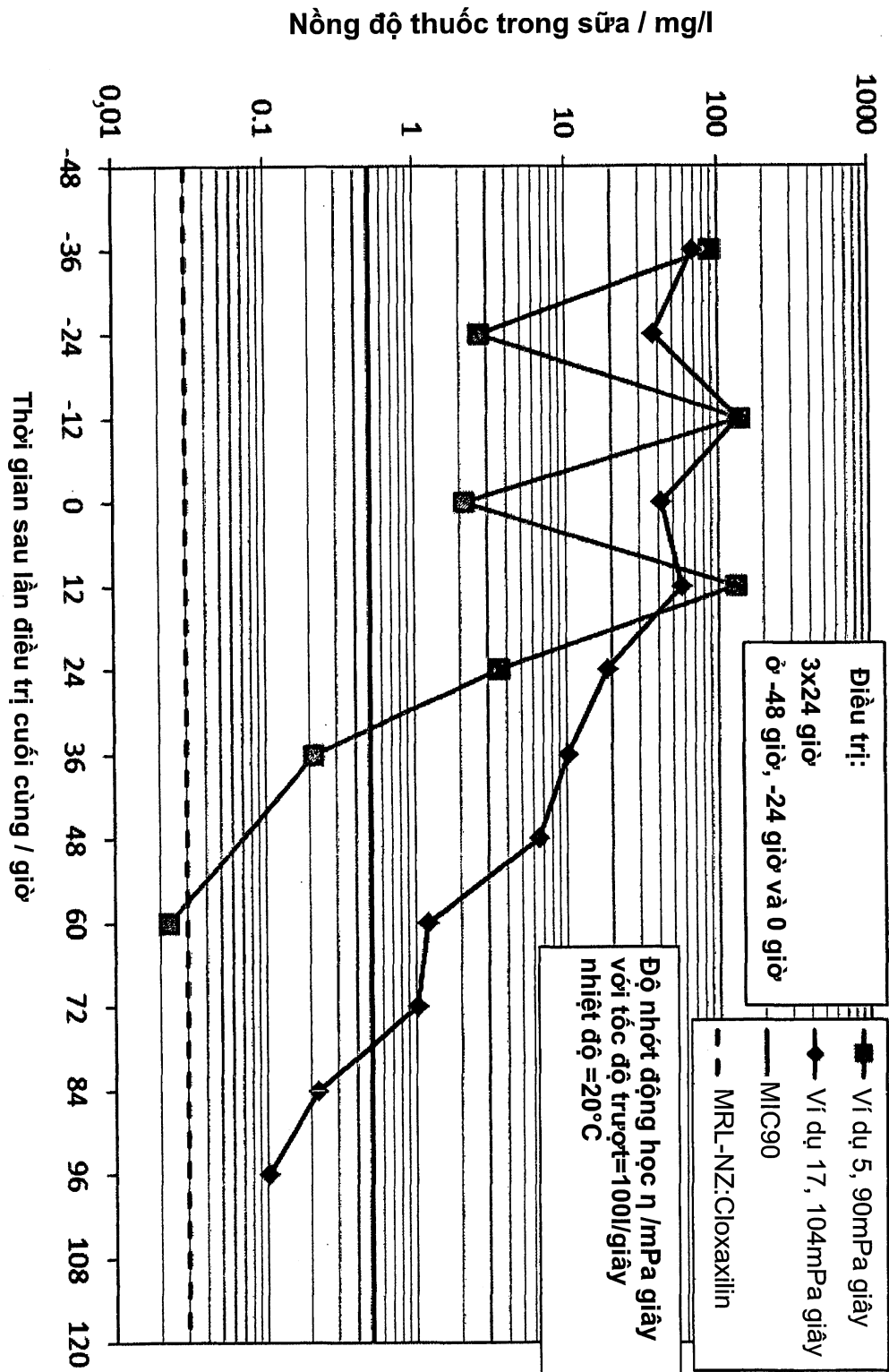
HÌNH 5

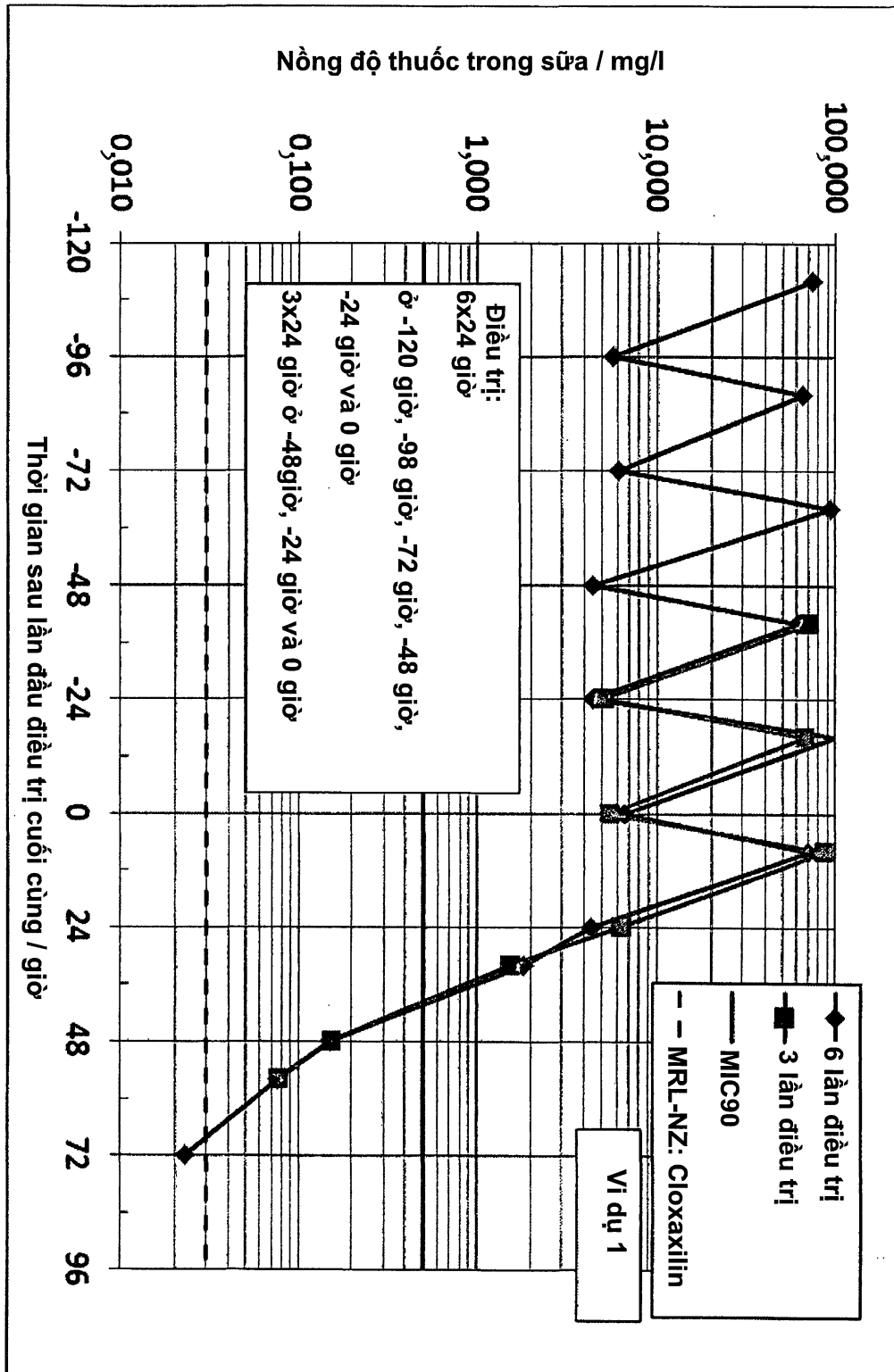
HÌNH 6

HÌNH 7

HÌNH 8

HÌNH 9

HÌNH 10

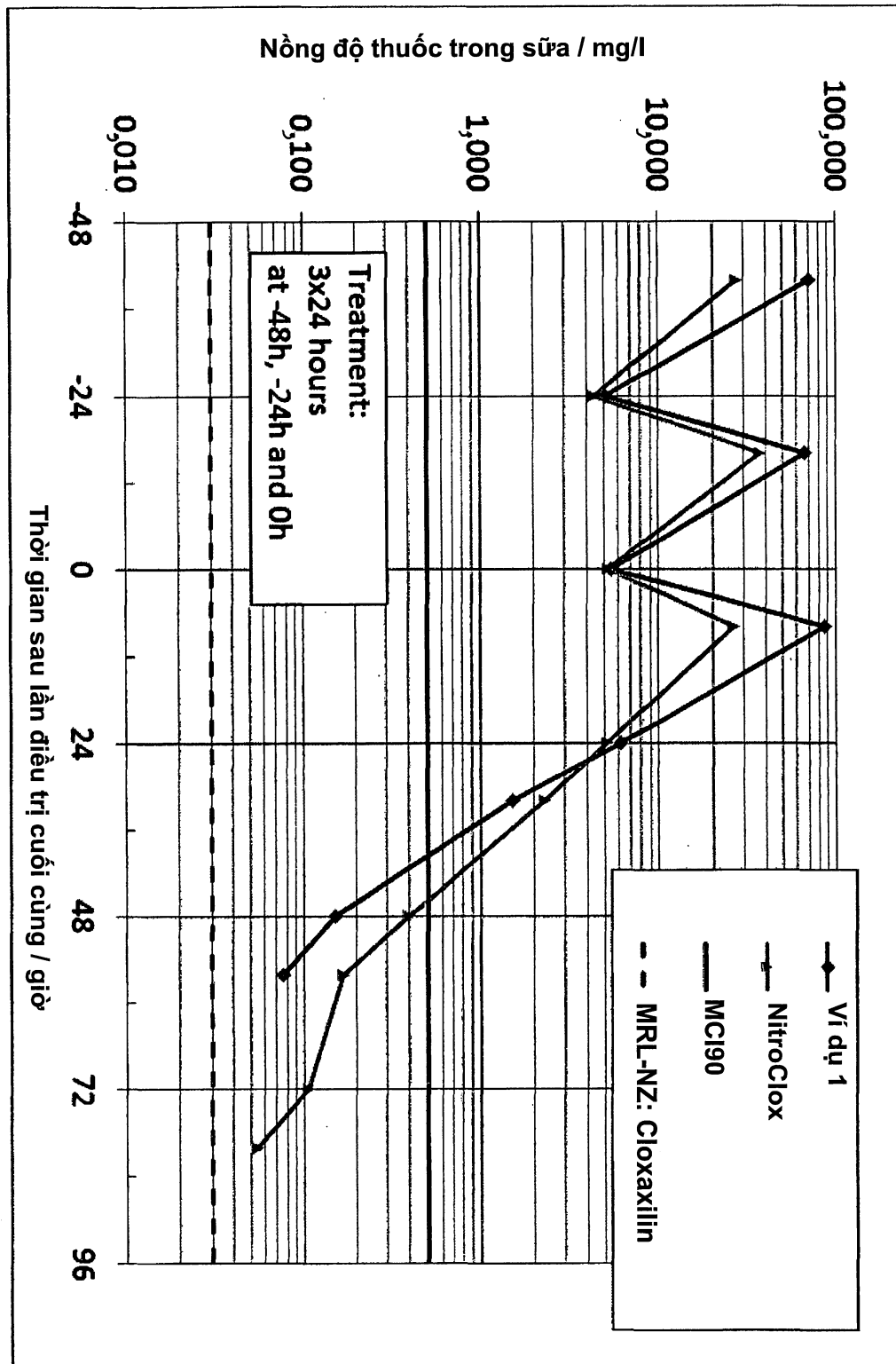
HÌNH 11

HÌNH 12

Ví dụ 1: WHP được xác định theo hướng dẫn ACVM

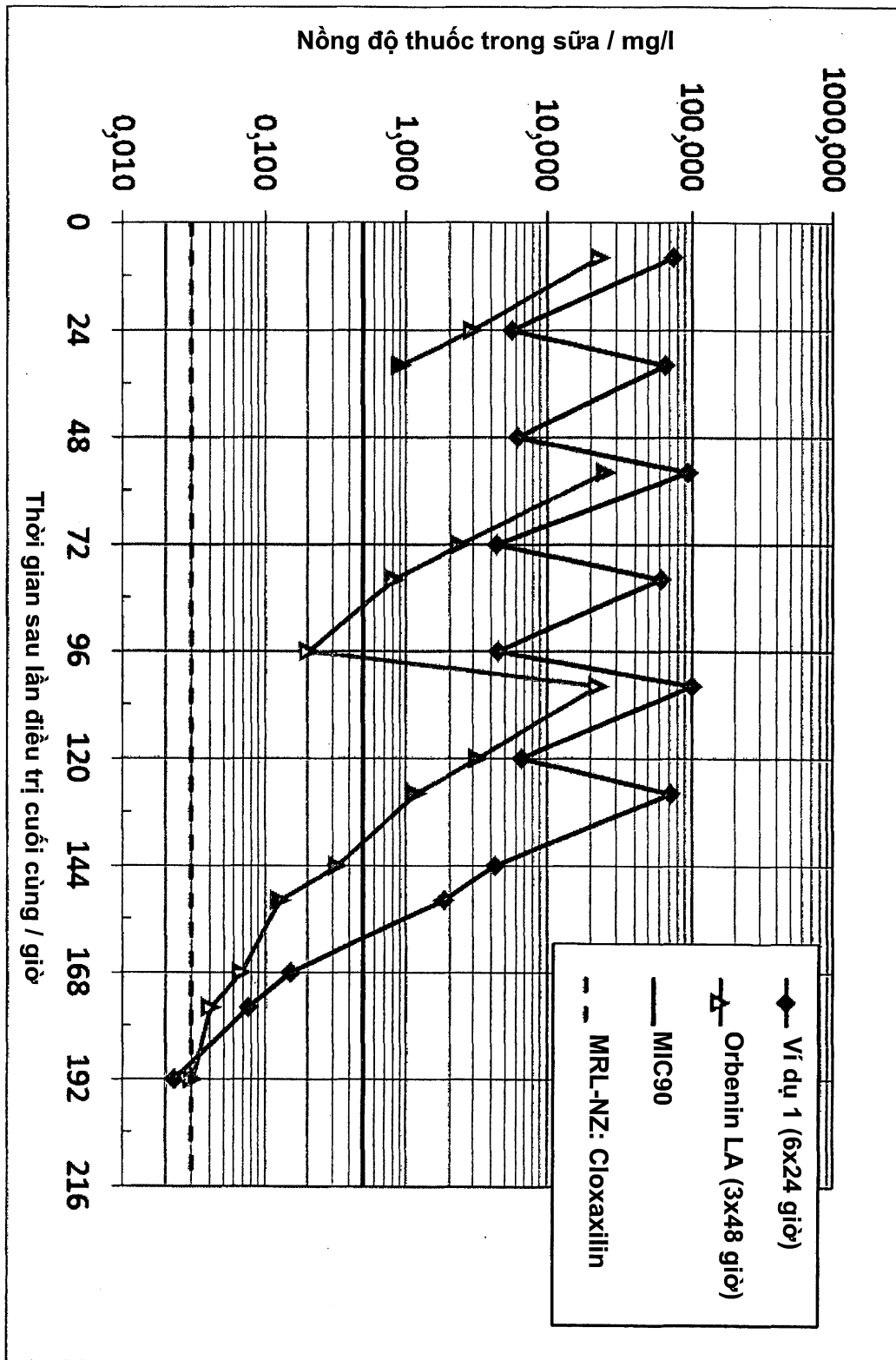
	MRL	3 lần điều trị / 24 giờ	6 lần điều trị / 24 giờ
	Clox.	WHP	WHP
	mg/l	Giờ	Giờ
NZ (EU)	0.03	72	72

Tiêu chuẩn và hướng dẫn đăng ký ACVM để xác định
giai đoạn ngăn chặn còn lại đối với các thuốc thú y
ISBN 0-478-07709-2;
39 ACVM 03/03

HÌNH 13

HÌNH 14

	<u>Điều trị</u>	<u>Giai đoạn điều trị</u>	<u>WHP</u>
<u>NitroClox</u>	<u>3x24 giờ</u>	<u>48 giờ</u>	<u>108 giờ</u>
<u>Ví dụ 1</u>	<u>3x24 giờ</u>	<u>48 giờ</u>	<u>72 giờ</u>

HÌNH 15

HÌNH 16

	<u>Điều trị</u>	<u>Giai đoạn điều trị</u>	<u>WHP</u>
<u>Orbenin LA</u>	<u>3x48 giờ</u>	<u>96 giờ</u>	<u>84 giờ</u>
<u>Orbenin LA</u>	<u>5x24 giờ</u>	<u>96 giờ</u>	<u>96 giờ</u>
<u>Ví dụ 1</u>	<u>6x24 giờ</u>	<u>120 giờ</u>	<u>72 giờ</u>