



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118654** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 47/14 (2017.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

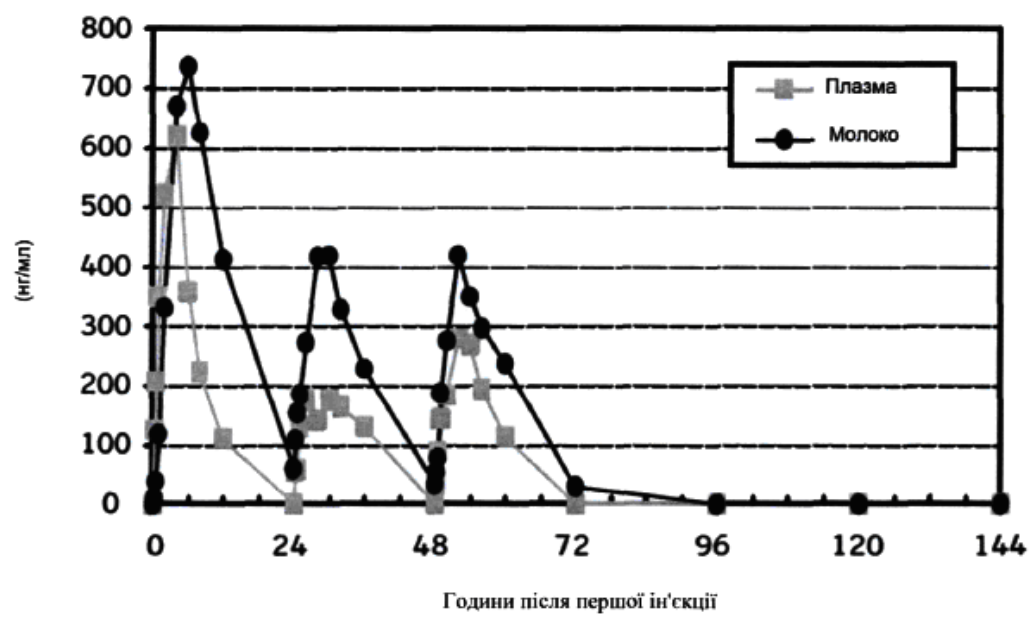
(21) Номер заявки:	а 2015 01302	(72) Винахідник(и):	Алаві Фаділ Ал (NZ), Борк Олаф (NZ), Джаїн Рохіт (NZ), Наньян Картігеян (NZ), Такер Іан Джордж (NZ)
(22) Дата подання заявки:	16.07.2013	(73) Власник(и):	БАЙЄР НЬЮ ЗІЛЕНД ЛІМІТЕД, С/- Level 12, KPMG Centre, 85 Alexandra Street, 3204 Hamilton, New Zealand (NZ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.02.2019	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	601299, 610175, 613138	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 4 446 144 A, 01.05.1984 CN 1 517 090 A, 04.08.2004 GB 2 087 236 A, 26.05.1982 US 4 594 246 A, 10.06.1986
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	17.07.2012, 03.05.2013, 12.07.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	NZ, NZ, NZ		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.03.2015, Бюл.№ 6		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.02.2019, Бюл.№ 4		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/NZ2013/000123, 16.07.2013		

(54) ІН'ЄКТОВАНІ СКЛАДИ АНТИБІОТИКІВ І СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується композиції, яка включає пенетамат (PNT) або його фармацевтичний еквівалент і щонайменше один масляний носій.

UA 118654 C2



Фіг. 1

ТЕХНІЧНА ГАЛУЗЬ

Даний винахід стосується ін'єктованих складів антибіотиків і способів їх застосування, і зокрема, але не спеціально для лікування і попередження маститу у дійних тварин.

ПЕРЕДУМОВИ ВИНАХОДУ

5 Мікробні інфекції у тварин, такі, як мастит молочних корів, як правило, лікують або попереджають у період лактації шляхом інтрамамарної (IMM) інфузії, внутрішньом'язової (IM) або підшкірної (SC) ін'єкції.

Як правило, антибіотики, такі, як пеніциліни або проліки бензилпеніциліну (BP), такі, як пенетемат (PNT), були використані як активні речовини для лікування маститу великої рогатої худоби. PNT являє собою діетиламіноетиловий складний ефір бензилпеніциліну. У складах, 10 призначених для застосування у ветеринарії, використання PNT включається в форми гідройодиду (HI). PNT HI використовується в інтрамамарних продуктах під час лактації (UBRO YELLOW™, Boehringer Ingelheim) і протягом сухого періоду (UBRO RED™, Boehringer Ingelheim), а також як ін'єктована суспензія в період лактації (Mamyzin™, Boehringer Ingelheim і 15 Penethaject™, Bayer Animal Health) для лікування маститу у корів.

PNT є проліками, з яких бензилпеніцилін і діетиламіноетанол вивільняються шляхом гідролізу. Антимікробна активність сполуки стосується виключно бензилпеніциліну. Гранично допустима концентрація (MRL) для молока великої рогатої худоби, наприклад, в Європі і Новій Зеландії, становить 4 нг/кг (EMA, BP).

20 Як проліки бензилпеніциліну, гідройодид пенетамату ефективний при лікуванні мастопатії внаслідок особливості його фармакокінетики. Після внутрішньом'язового введення гідройодид пенетамату всмоктується з ділянки ін'єкції і при потрапленні в кров частково дисоціює шляхом гідролізу на бензилпеніцилін і діетиламіноетанол. При pH крові (7,2) встановлюється рівновага, при якій 91,8 % активної речовини присутня в своїй гідролізованій формі (бензилпеніцилін) із 25 залишком, що являє собою пенетамат. Рівновага підтримується за рахунок повторної асоціації бензилпеніциліну і діетиламіноетанолу. Пікові рівні сироватки (що вимірюються як дисоційований пеніцилін G) швидко досягаються через 3,76 годин після ін'єкції (Friton 2003).

Недисоційована форма пенетамату легко проходить через бар'єр кров-молоко через градієнт pH між молоком (pH 6,6-6,8) і плазмою (pH 7,2) і її слабо основним станом (pKa=8,4). 30 Ліпофільний характер пенетамату також полегшує його проходження через ліпопротеїновий бар'єр кров-молоко. Пенетамат починає дисоціювати після проходження через бар'єр кров-молоко, і це продовжується під час дифузії препарату через вим'я, з вивільненням бензилпеніциліну. Бензилпеніцилін швидко іонізується у вимені (pKa=2,8), внаслідок низького рівня pH молока, із затримкою активної речовини у вимені при збільшених концентраціях.

35 Сучасні PNT-продукти, доступні на ринку для внутрішньом'язової (IM) або підшкірної (SC) ін'єкції, представлені в формі порошку для відновлення розчину або суспензії стерильною водою під час застосування (наприклад, Mamyzin™ Boehringer Ingelheim або Penethaject™ Bayer Animal Health). Типове дозування цих продуктів включає три щоденні дози 5 г PNT, або одну дозу 10 г з подальшою дозою 5 г на наступний день.

40 Застосування водного засобу доставки дозволяє PNT швидко розчинятися в ділянці ін'єкції і при цьому швидко всмоктуватися. Особливо бажані властивості для лікування маститів у період лактації включають швидку абсорбцію активної речовини, швидку терапевтичну дію і короткий період утримання. Здатність пенетамату долати бар'єр кров-молоко і концентруватися у вимені забезпечує ефективну терапевтичну дію і достатньо короткий період утримання.

45 Незважаючи на свою ефективність як терапевтичних активних речовин, недоліком композицій, що є зараз, як ін'єкцій, які містять пеніцилін або PNT, є їх обмежений термін придатності (часто тільки 2-3 дні) після відновлення з порошку у вигляді водного розчину. Це незручно для користувача, який повинен відновлювати порошок в рідкій формі, наприклад, шляхом відбору стерильного водного носія з одного флакона, додавати рідину у другий флакон, 50 що містить порошок, і перемішувати до утворення розчину або однорідної суспензії. Після розбавлення продукт повинен бути використаний протягом обмеженого періоду стабільності, або ж він повинен бути викинутий.

Сьогодні не існує комерційно доступного, готового до застосування IM/SC ін'єктованого складу PNT для лікування маститу великої рогатої худоби або інших захворювань. Істотною 55 проблемою при розробці готового до застосування ін'єктованого складу є недостатня стабільність при зберіганні PNT у водних носіях. Від застосування неводних носіїв для PNT-складів відмовляються, оскільки носії на основі масла, зокрема, як правило, надають набагато більш повільне вивільнення активної речовини після IM/SC-ін'єкції. Уповільнене вивільнення активної речовини продовжило б період утримання для дійних корів, що особливо небажано, і, 60 ймовірно, запобігло би комерціалізації продукту.

В опублікованому патентному документі США 4446144 зазначається, що PNT може застосовуватися в суспензіях або розчинах у придатному носії, який може бути виготовлений на водній або масляній основі. Зазначається, що неводні носії забезпечують велику стабільність. Склади, описані в патентному документі США 4446144 для парентерального застосування, наприклад, ін'єкцій, приводяться у вигляді водного розчину або суспензії. Немає ніякої згадки про бажаність отримання швидкого вивільнення активної речовини або біоеквівалентності з водними складами.

Існує обмежена кількість досліджень для розробки PNT-композиції для IM/SC ін'єкції за допомогою неводного носія. У Edwards, S. J. (1964), Veterinary Record, Vol. 78, No. 17, 583-5, документуються дослідження рівнів пеніциліну в молоці після внутрішньом'язової ін'єкції.

Продукти попереднього рівня техніки, що вимагають відновлення PNT у водному носії, забезпечують компроміс переваги швидкого поглинання активної речовини при введенні з невеликим обмеженою стабільністю при зберіганні відновленої композиції.

Вже давно відчувається необхідність в готовій до застосування PNT-композиції, яка має хорошу стабільність при зберіганні і швидке вивільнення активної речовини.

Предметом даного винаходу є вирішення вказаних вище проблем або, щонайменше, надання громадськості корисного вибору.

Всі посилання, включаючи будь-які патенти або патентні заявки, що цитуються в даній специфікації, включаються в цей документ за допомогою посилання. Не робиться ніякого допущення, що будь-яке посилання представляє попередній рівень техніки. Обговорення посилань встановлює, що їх автори затверджують, і заявники залишають за собою право оспорювати точність і релевантність документів, які цитуються. Потрібно чітко розуміти, що, хоча ряд публікацій попереднього рівня техніки згадується в цьому документі, це посилання не є визнанням того, що будь-який з цих документів є частиною загального попереднього рівня знань у галузі, що розглядається, в Новій Зеландії або в будь-якій іншій країні.

В описі винаходу слово "включати" або його варіації, такі, як "включає" або "що включає", потрібно розуміти як такі, що мають на увазі включення заявленого елемента, числа або стадії, або групи елементів, чисел або стадій, але не виключення будь-якого іншого елемента, числа або стадії, або групи елементів, чисел або стадій.

Інші аспекти і переваги даного винаходу стануть очевидними з подальшого опису, який наводиться виключно для прикладу.

РОЗКРИТТЯ ВІНАХОДУ

Відповідно до одного аспекту даного винаходу надається композиція, яка включає пенетамат (PNT) або його фармацевтичний еквівалент; і, щонайменше, один масляний носій.

Переважно, в'язкість композиції становить менше, ніж 3000 мПа·с при температурі 20°C і швидкості зсуву 1/с, визначеної способом чашоподібного циліндра.

Масляний носій в цьому документі також включає неводні носії, які тільки частково розчиняються у воді, наприклад, переважним масляним носієм є триацетин. Триацетин має в'язкість приблизно 23 мПа·с при 20°C і густину 1,16 г/см³.

Переважно, пенетамат (PNT) або його фармацевтичний еквівалент становить 55 % мас./об. композиції або менше.

Переважно композиція включає, щонайменше, один засіб, який запобігає злежуванню.

Згідно з наступним аспектом даного винаходу, надана композиція, яка включає пенетамат (PNT) або його фармацевтичний еквівалент;

щонайменше, один масляний носій; і,

щонайменше, одну незагушувальну речовину, що запобігає злежуванню.

Згідно з наступним аспектом даного винаходу, надана композиція, яка включає:

пенетамат (PNT) або фармацевтичний еквівалент;

і масляний носій низької в'язкості.

Переважно, композиція містить суспензію пенетамату (PNT) або

його фармацевтичного еквівалента.

Згідно з наступним аспектом даного винаходу, надана композиція, яка включає:

пенетамат (PNT) або його фармацевтичний еквівалент;

і, щонайменше, один масляний носій, який має в'язкість в діапазоні від 2,0 до 100,0 мПа при 25°C.

Автори винаходу розробили PNT-композиції, в яких подолано багато недоліків PNT-композиції попереднього рівня техніки.

Даний винахід представляє готову до застосування ін'єктовану PNT-композицію, яка може забезпечити біодоступність або біоеквівалентність, схожі з такими ін'єктованих композицій на водній основі.

У композиції за винаходом успішно відвернений гідроліз активної речовини за допомогою масляного носія. Первинні дослідження показали відсутність в істотній мірі деградації PNT-активної речовини або інших проблем зі стабільністю навіть після зберігання протягом 180 днів при 30°C.

Це є очевидною перевагою порівняно зі складами попереднього рівня техніки, такими, як Penethaject™, які мають термін придатності приблизно тільки два дні після розбавлення і зберігання при температурі 25°C (або лише одного тижня при зберіганні при 2-8°C). Користувачі можуть зберігати композицію за даним винаходом в готовому до застосування рідкому препараті, наприклад, у заздалегідь підготовленому шприці. У великих молочних господарствах, і особливо під час сезону доїння, цей винахід є значним внеском в галузь техніки, що розглядається, порівняно з іншими композиціями, які застосовуються в цей час в промисловості.

Різні композиції на основі масла вже відомі в галузі техніки, що розглядається, для доставки антибіотиків у вигляді рідини для ін'єкцій. Масло використовується, щоб уникнути гідролізу (тобто деградації і, отже, низької стабільності) активної речовини, який може виникати внаслідок застосування на водній основі. Однак застосування масел було використане для забезпечення профілю пролонгованого вивільнення активної речовини протягом відносно тривалого періоду часу.

Дивно, даний винахід забезпечує швидке вивільнення PNT і короткий час утримання (WHP). Обидві ці переважні особливості надаються композицією на водній основі Penethaject™ для лікування/профілактики маститу в період лактації. Це суперечить тому, що очікувалося.

Раніше доступні масляні ін'єктовані складки мають профілі значно більш довгого підтримуваного вивільнення.

Таким чином, даний винахід може мати особливе застосування для лікування або профілактики станів, таких, як мастит у дійних тварин, при яких бажані швидке вивільнення, коротка персистенція і короткий WHP.

Крім того, несподівано встановлено, що застосування даного винаходу також має профіль біодоступності, схожий і потенційно кращий, ніж для складів на водній основі попереднього рівня техніки, таких, як Penethaject™. Попередній рівень техніки був сконцентрований на наданні PNT-складів на основі водних систем, зважаючи на вимоги біодоступності. При цьому також очікувалося, що масляний склад приведе до уповільненого вивільнення і більш тривалого періоду утримання.

Внаслідок цього автори винаходу визначили рішення, направлене на поточну проблему низьких стабільності і терміну придатності придатних PNT-композицій або SC/IM ін'єкції для лікування маститу. Даний винахід також надає засоби для поліпшення характеристик WHP і біодоступності порівняно з іншими ветеринарними композиціями, які звичайно застосовуються при лікуванні або профілактиці маститу під час лактаційного періоду тварин.

Крім того, незважаючи на те, що масляні носії були використані з бензилпеніциліном (пеніциліном G) і/або прокаїнпеніциліном (див. китайський патент № 1517090), проведені авторами винаходу тести показали, що вони хімічно нестабільні при зберіганні. Таким чином, довготривала стабільність PNT з триацетином (або іншими масляними носіями) є вельми несподіваною.

Зокрема, перевірки авторів винаходу визначили, що при заміні прокаїнпеніциліну на пенетамат в переважному складі за даним винаходом композиція, що вийшла, є хімічно нестабільною. Після одного місяця при прискореній стабільності компоненти композиції, як виявилось, швидко деградували із зміною в результаті кольору від брудно-білого до темно-жовтого з утворенням темно-бурого осаду. Компоненти деградації, як з'ясувалося, включали газ, що приводило до здуття контейнера від тиску, що утворився. Відповідно, про складки, описані в CN 1517090, не відомо, чи є вони стабільними при зберіганні.

Застосування триацетину надало склад, стабільний при зберіганні, як хімічно, так і фізично. Триацетин сам по собі успішно запобігає проблемі спікання інших складів з масляними носіями. Додавання поверхнево-активних речовин додатково поліпшує здатність композиції до ресуспендування при зберіганні.

Було виявлено, що час утримання еквівалентний такому відомого, але нестабільного продукту під назвою Mamyzin, і він являв собою біоеквівалент.

У даній специфікації термін пенетамат (PNT) потрібно приймати як такий, що означає діетиламіноетилефірні проліки бензилпеніциліну (BP). Саме BP є антибактеріальною активною речовиною, на якій ґрунтується даний винахід, і вони також добре відомі в промисловості.

Встановлено, що масляний носій дає бажані результати в плані WHP і профілю біодоступності, порівнянні з доступними в цей час композиціями пенетамату на водній основі.

Тип і кількість масляного носія можна вибирати з будь-якого придатного масляного носія і його кількості, яка забезпечує бажану швидкість вивільнення лікарського засобу і/або періоду утримання.

Переважно, співвідношення PNT до масляного носія становить від 1:1 до 1:4 мас./об.

5 Однак композиція за даним винаходом може також використовуватися для лікування інших бактеріальних інфекцій, схожих на ті, які піддавали дії Penethaject™, наприклад, метриту, респіраторних інфекцій і копитної гнилі великої рогатої худоби і коней.

Переважно масляний носій являє собою етилолеат, середньоланцюжкові тригліцериди або триацетин.

10 Під час первинного випробування етилолеат був прикладом демонстрації переважних характеристик даного винаходу, а саме — підвищення стабільності, і підтримки (якщо не поліпшення) WHP і біодоступності порівняно Penethaject™.

15 У документі CN 101822637 попереднього рівня техніки розкривається застосування етилолеату як носія для β-лактамних антибіотиків. Композиції включають 2-5 % активних речовин, 2 % суспендуючих засобів, 0,1-3 % загусників і консерванти, такі, як бензиловий спирт. Суспендуючі засоби включають стеарат алюмінію, що приводить до збільшення в'язкості, а загусники, згідно з повідомленнями, включають Tween 80.

20 Даний винахід відрізняється від цього документа тим, що в ньому спеціально використовується гідройодидпенетамат, який як ефір β-лактаму, як може очікуватися, має відмінні властивості і вимоги до носія. Кількість антибіотика істотно відрізняється, оскільки, щонайменше, 20 % PNT в сучасних складах ставить різні проблеми в 2-5 % документів попереднього рівня техніки. При використанні етилолеату як носія даний винахід не використовує загусник як суспендуючий агент, а він ґрунтується на поверхнево-активних речовинах для забезпечення повторного ресуспендування композиції, а не спробі запобігання осіданню суспензії. При використанні етилолеату було виявлено, що даний винахід має довготривалу стабільність до трьох місяців.

Проте, подальші випробування показали, що триацетин є набагато кращим носієм, що придатний для ін'єкцій і з меншою імовірністю приводить до злежування суспендованого PNT.

30 Однак потрібно розуміти, що може використовуватися ряд різних масляних носіїв, які все ще забезпечують вимоги, які приводять до сприятливих результатів, як описано в цьому документі.

Абсолютно очевидно, що фахівець в галузі, що розглядається, зможе визнати, без зайвих експериментів, що інші масляні носії можуть використовуватися як заміна етилолеату, середньоланцюжкові тригліцериди, триацетин або комбінації, щонайменше, двох масляних носіїв.

35 Інші приклади носіїв, які вважаються придатними для застосування, включають соєву олію, бавовняну олію, кукурудзяну олію, соняшникову олію, арахісову олію, кунжутну олію і парафінову олію. Інші масляні носії розглядаються в межах об'єму винаходу.

Переважно, концентрація PNT в композиції становить від 15-55 % мас./об.

Найбільш переважно, концентрація PNT в композиції становить від 20 % до 35 % мас./об.

40 Автори винаходу визначили, що цих переважних кількостей PNT в складі може бути достатньо для надання близько 5 г активної речовини тварині в заданому дозуванні. У попередніх дослідженнях, ця кількість PNT була ідентифікована, щоб забезпечити терапевтичний ефект, аналогічний такому для Penethaject™.

Переважно, діаметр частинок d_{50} PNT становить від 1 до 100 мкм.

45 Найбільш переважно діаметр частинок d_{50} PNT становить від 8 до 30 мкм, з 95 % < 50 мкм.

Це приблизний розмір частинок PNT в поточному доступному складі Penethaject™. Ця особливість може бути важливою, щоб допомогти забезпечити або поліпшити профілі біодоступності складу.

50 В особливо переважному варіанті здійснення винаходу композиція містить, щонайменше, одну допоміжну речовину, яка перешкоджає злежуванню.

Дивно, включення додаткової допоміжної речовини, такої, як деякі поверхнево-активні речовини, може значно поліпшити фізичну стабільність неводних суспензій PNT. Наприклад, полісорбат 80 працює особливо добре в переважному варіанті здійснення.

55 Як правило, суспензії фізично стабілізують шляхом додавання стандартної речовини, яка перешкоджає злежуванню, або загусника, такого, як колоїдний діоксид кремнію або стеарат алюмінію. У той час як колоїдний діоксид кремнію не треба призначати парентерально (Довідник фармацевтичних допоміжних речовин), стеарат алюмінію загущує суспензію, що сповільнює вивільнення лікарської речовини з носія. Ці речовини не дають практичного рішення фізичної стабілізації PNT-суспензій.

Було встановлено, що триацетин являє собою носій, який значно поліпшує фізичну стабільність PNT-суспензії, але в той же час дозволяє досягати задовільну хімічну стабільність. Це дивно, враховуючи, що триацетин частково розчиняється у воді, (хоча досі вважається масляним носієм), що могло б, як очікується, приводити до гідролізу активної речовини.

З іншого боку, немасляні носії, такі, як вода і пропіленгліколь, дозволяють досягати хорошої фізичної стабільності PNT-суспензій, але такі PNT-суспензії хімічно стабільні тільки протягом декількох днів (наприклад, Mamuzin на водній основі) або менше 2 місяців при зберіганні в пропіленгліколі. Знову ж, це не дає практичного вирішення проблеми готової до застосування PNT-композиції з прийнятним терміном придатності.

На здивування, було також виявлено, що масляні носії, такі, як етилолеат або середньооланцюжкові тригліцериди в поєднанні з конкретними допоміжними речовинами, підвищують фізичну стабільність PNT-суспензії без шкоди для хімічної стабільності.

Значення гідрофобно-ліпофільного балансу (HLB) вказує на розчинність поверхнево-активної речовини. Що нижче значення HLB, то більш ліпофільною або маслорозчинною є поверхнево-активна речовина. Що вище значення HLB, то більш водорозчинною або гідрофільною є поверхнево-активна речовина. Значення HLB використовуються тільки для неіоногенних поверхнево-активних речовин.

У складах, в яких не використовується триацетин як масляний носій (наприклад, етилолеат замість цього), поверхнево-активні агенти, такі, як емульгатори і поверхнево-активні речовини, необхідні для запобігання спіканню (масової агломерації частинок).

Span 80 (сорбітанмоноолеат) з відносно низьким значенням HLB (4,3) є розчинним в масляному носії, але за умови невеликого поліпшення фізичної стабільності PNT-суспензії. Tween 80 (полісорбат 80) з відносно високим значенням HLB 15,0 практично не розчиняється в масляному носії, а також значно поліпшена стабільність PNT-суспензії. Нерозчинна поверхнево-активна речовина PEG12Oleate (HLB 13,7) в масляному носії також значно поліпшувала фізичну стабільність.

Дивно, але було виявлено, що певні типи лецитину можуть значно поліпшувати фізичну стабільність PNT-суспензій, в той час як інші типи лецитину не можуть. Наприклад, практично нерозчинний (при кімнатній температурі) гідрований соєвий лецитин в масляному носії здійснює позитивний вплив на фізичну стабільність PNT-суспензій, однак солюбілізований соєвий лецитин в масляному носії не здійснює.

Було також виявлено, що додавання Span 80 до масляного носія, що складається з середньооланцюжкового тригліцериду і гідрованого соєвого лецитину, не впливало негативного чином на фізичну стабільність PNT-суспензій, але може збільшувати біодоступність PNT.

Однак потрібно розуміти, що ряд різних поверхнево-активних речовин можуть бути замінені наведеними вище, але, проте, забезпечувати фізично стабільну PNT-суспензію, без шкоди хімічній стабільності, яка приводить до сприятливих результатів, як описано в цьому документі. Фахівець в галузі, що розглядається, зможе легко переконатися в здатності будь-якої конкретної поверхнево-активної речовини для стабілізації PNT-суспензії.

Крім того, включення поверхнево-активної речовини не здійснює шкідливого впливу ні на корисну стабільність, ні на короткий WHP композиції.

Всупереч очікуванням і характерним властивостям вивільнення лікарського засобу з масляного носія було встановлено, що вивільнення PNT з масляного носія, відповідно до даного винаходу, може бути таким же швидким або навіть швидше, ніж контрольні склади на водній основі.

Цей профіль швидкого вивільнення з масляного носія може бути важливим, оскільки сприяє швидкому поглинанню PNT, і, отже, забезпечує швидкий терапевтичний ефект.

Для складів не на основі триацетину бажано, щоб поверхнево-активна речовина була вибрана зі сполуки з гідрофобно-ліпофільним балансом (HLB) приблизно 7-16.

Більш переважно поверхнево-активна речовина має HLB вище, ніж 12.

У переважних варіантах здійснення з триацетином як масляним носієм поверхнево-активна речовина є гідрованим соєвим лецитином. Потрібно зазначити, що оскільки лецитин містить іонні компоненти, система HLB не може бути правильно застосована.

Ця поверхнево-активна речовина, як було показано, істотно поліпшує вивільнення PNT з масляної основи після введення (див. приклад 3 в розділі Кращі способи). Враховуючи результати, наведені як приклад в цьому документі, фахівець в галузі, що розглядається, чекав би, що поверхнево-активна речовина або поверхнево-активні речовини на зразок гідрованого соєвого лецитину, наприклад, віднесені до діапазону HLB 7-16, також надали б аналогічний сприятливий вплив на сучасний склад.

Однак Tween 80 показав значно кращі результати з триацетином як носієм. Він добре працює як сполука, що перешкоджає спіканню, плюс не має загущувальних властивостей.

У переважних варіантах включений, щонайменше, один консервант. Наприклад, метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат або бензиловий спирт можуть бути використані як консерванти.

Бензиловий спирт є переважним в складах на основі триацетину, оскільки він добре змішується з триацетином, зберігає свою активність в масляних носіях, а також є придатним для ін'єкцій.

Для корисності продукту консервант є важливим, оскільки він дозволяє готовий до застосування склад використовуватися по декілька разів. Дослідження було проведене з метою перевірки стабільності і стерильності продукту за даним винаходом після відбору дози з контейнера.

У даному дослідженні суспензію пенетамату (відповідно до переважного складу), розфасовану в 100-мл флакони з прозорого пентаеритролу, що зберігаються при кімнатній температурі, проколювали з використанням 10 мл стерильного одноразового шприца з підшкірною голкою 16G, кожний тиждень протягом чотирьох тижнів. У кожному випадку відбирали відповідну кількість зразка, і після дня 28, зразок, що залишився, аналізували на фізичні, хімічні і мікробіологічні характеристики. Результати показують, що суспензія пенетамату залишається фізично і хімічно стабільною після багаторазового проколювання протягом 28 днів при кімнатній температурі.

Далі, стерильність зразків не була порушена шляхом багаторазового проколювання після 28-денного періоду випробувань стабільності при використанні.

Спосіб лікування

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу наданий спосіб лікування тварини композицією, в істотній мірі як описано в цьому документі, для лікування або профілактики мікробної інфекції, де спосіб включає внутрішньом'язову або підшкірну ін'єкцію складу тварині, яка потребує цього.

Переважно мікробна інфекція являє собою доклінічний або клінічний мастит.

Переважно спосіб лікування включає режим дозування 5 г PNT в день з повтором протягом приблизно трьох днів.

Альтернативний режим дозування може включати доставку 10 г PNT як першої дози в перший день, з подальшою іншою дозою 5 г PNT на другий день. Такі дозування є тими ж, що і рекомендовані зараз для PenthajeTM.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу забезпечується застосування, при виготовленні композиції в істотній мірі як описано в цьому документі, для лікування або профілактики мікробної інфекції у тварини.

Спосіб виготовлення

Згідно з наступним аспектом даного винаходу наданий спосіб виготовлення композиції, в істотній мірі описаної вище, який включає стадії:

- a) підготовка масляного носія шляхом або (i) надання масла, або (ii) змішування масла і поверхнево-активної речовини(речовин) в контейнері з утворенням однорідної масляної суміші;
- b) диспергування активного агента в масляному носії.

Додатково, щонайменше, один консервант додається до масляного носія на стадії a). Переважно, масляний носій зі стадії a) стерилізують шляхом фільтрації.

Переважно, на стадії b) використовують обладнання для високої дисперсії зсуву.

Додатковою перевагою переважної низької в'язкості композиції є сприятливість, що позначається на виробничому процесі.

Крім того, більш низька в'язкість полегшує заповнення контейнерів, таких, як ампули або шприци, після виготовлення композиції.

Переважні активні агенти є мікронізованими. Застосування мікронізованих активних агентів може допомогти запобігти швидкому осадженню твердих речовин у композиції.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Подальші аспекти даного винаходу стануть очевидними з подальшого опису, який наводиться виключно для прикладу і з посиланням на прикладені креслення, в яких:

Фіг. 1 Середні концентрації бензилпеніциліну в плазмі і молоці після внутрішньом'язового введення Mamyzin;

Фіг. 2 Концентрації бензилпеніциліну в молоці після внутрішньом'язового введення PNT від Edwards 1965;

Фіг. 3 Концентрації бензилпеніциліну в молоці після внутрішньом'язового введення різних PNT-композицій;

Фіг. 4 Концентрації бензилпеніциліну в плазмі після внутрішньом'язового введення різних PNT-композицій;

Фіг. 5 Концентрації бензилпеніциліну в молоці після внутрішньом'язового введення Mamuzin і композиції OT11PNTRTU-d;

5 Фіг. 6 Інгібуюча концентрація речовини в молоці після внутрішньом'язового введення композицій OT11PNTRTU-e, -f і -g;

Фіг. 7 Інгібуюча концентрація речовини в молоці після внутрішньом'язового введення композицій OT11PNTRTU-f і h;

10 Фіг. 8 Інгібуюча концентрація речовини в молоці після внутрішньом'язового введення композицій OT11PNTRTU-l, i -j;

Фіг. 9 Концентрація бензилпеніциліну в молоці після внутрішньом'язового введення Penethaject і композицій OT11PNTRTU-e і k;

Фіг. 10 Концентрація бензилпеніциліну в молоці після внутрішньом'язового введення різних режимів дозування композиції OT11PNTRTU-e;

15 Фіг. 11 Концентрація бензилпеніциліну в плазмі крові після внутрішньом'язового введення Penethaject і композицій OT11PNTRTU-e і k;

Фіг. 12 Відносна біодоступність бензилпеніциліну після внутрішньом'язового введення композицій OT11PNTRTU-e і k відносно Penethaject;

20 Фіг. 13 Відносна біодоступність бензилпеніциліну після внутрішньом'язового введення композицій OT11PNTRTU-l, -d, -a і -b відносно Penethaject;

Фіг. 14 Процент відновлення PNT із композицій OT11PNTRTU-l, -d і -n під час випробувань стабільності;

Фіг. 15 Процент відновлення PNT із композицій OT11PNTRTU-o, -p під час випробувань стабільності.

25 Фіг. 16 Виснаження бензил/пеніциліну в молоці з Прикладу 6

НАЙКРАЩІ СПОСОБИ ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

Ряд складів, які ілюструють даний винахід, наведені нижче.

Приклад 1: Ілюстрація складів за даним винаходом, всі проценти в прикладі 1 являють собою % мас./мас.

30

OT11PNTRTU-a		
	г	%
Гідройодид пенетамату	5,0	31,3
Span 80	0,080	0,50
Пропілпарабени	0,003	0,02
Метилпарабени	0,013	0,08
Етилолеат	3,271	20,45
Кунжутна олія	7,63	47,71
Разом	16,00	100,0 %

OT11PNTRTU-b		
	г	%
Гідройодид пенетамату	5,0	31,3
Span 80	0,080	0,50
Пропілпарабени	0,003	0,02
Метилпарабени	0,013	0,08
Етилолеат	10,90	68,15
Кунжутна олія	16,00	100,0 %
Разом	5,0	31,3

OT11PNTRTU-c		
	г	%
Гідройодид пенетамату	5,0	31,3
PEG12Oleate	0,048	0,30
Пропілпарабени	0,003	0,02
Метилпарабени	0,013	0,08
Aerosil R972	0,160	1,00
Miglyol 812	10,78	67,35
Разом	16,00	100,0 %

OT11PNTRTU-d		
	г	%
Гідроїодид пенетамату	5,0	33,3
PEG12Oleate	0,075	0,50
Пропілпарабени	0,003	0,02
Метилпарабени	0,012	0,08
Етилолеат	9,91	66,07
Разом	15,00	100,0 %

OTPNTRTU-e		
	г	%
Гідроїодид пенетамату	5,0	35,0
Tween 80	0,022	0,15
Етилолеат	9,28	64,89
Разом	14,30	100,0 %

OTPNTRTU-f		
	г	%
Гідроїодид пенетамату	5,0	34,96
Span 80	0,022	0,15
Етилолеат	9,28	64,89
Разом	14,30	100,0 %

OTPNTRTU-g		
	г	%
Гідроїодид пенетамату	5,0	35,0
Tween 80	0,022	0,15
Span 80	0,022	0,15
Етилолеат	9,26	64,74
Разом	14,30	100,0 %

5

OTPNTRTU-h		
	г	%
Гідроїодид пенетамату	5,0	35,0
Span 80	1,430	10,00
Етилолеат	7,87	55,03
Разом	14,30	100,0 %

OTPNTRTU-i		
	г	%
Гідроїодид пенетамату	5,0	35,0
Tween 80	0,143	1,00
Етилолеат	9,16	64,0
Разом	14,30	100,0 %

OTPNTRTU-j		
	г	%
Гідроїодид пенетамату	5,0	35,0
Tween 80	1,430	10,0
Етилолеат	7,87	55,0
Разом	14,30	100,0 %

OTPNTRTU-k		
	г	%
Гідроїодид пенетамату	5,0	35,0
Етилолеат	9,30	65,0
Разом	14,30	100,0 %

OTPNTRTU-I		
	г	%
Гідроїодид пенетамату	5,0	22,7
Tween 80	0,110	0,50
Пропілпарабени	0,004	0,02
Метилпарабени	0,018	0,08
Поліпропіленгліколь	16,87	76,67
Разом	22,00	100,0 %

OTPNTRTU-m		
	г	%
Гідроїодид пенетамату	5,0	31,3
Span 80	0,080	0,50
Пропілпарабени	0,003	0,02
Метилпарабени	0,013	0,08
Migliol 840	10,90	68,15
Разом	16,00	100,0 %

OTPNTRTU-n		
	г	%
Гідроїодид пенетамату	5,0	22,7
Tween 80	0,077	0,35
Span 80	0,033	0,15
Пропілпарабени	0,004	0,02
Метилпарабени	0,018	0,08
Етилолеат	16,87	76,67
Разом	22,00	100,0 %

OTPNTRTU-q		
	г	%
Гідроїодид пенетамату	5	20,5
Бензиловий спирт	0,2443	1
Tween 80	1,222	5,00
Span 80	0,024	0,10
Триацетин	17,94	73,43
Разом	24,43	100 %

5

OTPNTRTU-r		
	г	%
Гідроїодид пенетамату	5,0	23,9
Бензиловий спирт	0,20	1,0
Tween 80	0,073	0,35
Span 80	0,031	0,15
Lipoid 90H	0,076	0,36
Miglyol 812	15,50	74,23
Разом	20,88	100 %

OTPNTRTU-s		
	г	%
Гідроїодид пенетамату	5,0	24,4
Бензиловий спирт	0,2	1,0
Tween 80	0,072	0,35
Span 80	0,031	0,15
Етилолеат	12,1	59,0
Триацетин	3,1	15,1
Разом	20,503	100,0 %

OTPNTRTU-t		
	г	%
Гідроїодид пенетамату	3,4	34,00
Бензиловий спирт	0,1	1,00
Полісорбат 80	0,01	0,10
Лецитин (фосфоліпан 90Н)	0,036	0,36
Триацетин	6,454	64,54
Разом	10,0	100,0 %

Приклад 2: Ілюстрація короткого періоду утримання

Несподівано було виявлено, що шляхом регулювання в'язкості композицій OT11PNTRTU-a і -b, вивільнення лікарського засобу з композицій в ділянці ін'єкції є досить швидким, щоб досягнути WHP в молоці такого, що дорівнює або менше, ніж 60 годин, або з урахуванням довірчих інтервалів, як вимагається регулюючими органами, до 72 годин, як показано на Фігурі 3.

Обидві композиції давалися у вигляді дози 10 г PNT. WHP (період утримання) визначається як якщо концентраційна крива розрізає лінію MRL, з подальшим множенням на 12. Наприклад, WHP, що обчислюється, 52 години надає зареєстрований WHP 60 годин. Це також включає, що деякі реєструючі органи в усьому світі вимагають розгляду довірчого інтервалу для визначення WHP. Ці результати особливо дивні, якщо порівняти результати, показані на Фіг. 3, з даними Edwards, S. J. (1964), Veterinary Record, Vol. 78, № 17, 583-5, як показано на Фіг. 2 для складу на масляній основі 5 MioU (еквівалент 5 г PNT).

Дані Edwards передбачали б набагато більш тривалий WHP, ніж 84 години тільки з половиною дози (5 г PNT). Композиція масляного носія, що використовується Edwards, не була розкрита в опублікованому документі, однак висновки Edwards знаходяться відповідно до загальних відомостей про носії на основі масла, що вивільнення активних речовин, як очікується, буде більш повільним.

Швидкість всмоктування PNT є важливим компонентом для лікування маститу у дійних корів. Композиції на основі масла, як ін'єкції, як правило, вважаються лікарськими формами з повільним вивільненням. Як правило, швидкість всмоктування ін'єктованих композицій є високою для водних розчинів, що містять препарат з гідрофільними властивостями, і низькою для масляних розчинів, що містять препарат з ліпофільними властивостями. Прогноз швидкості всмоктування ліків із масляної суспензії, як правило, ґрунтується на властивостях препарату.

Композиція OT11PNTRTU-c з набагато більш високою в'язкістю порівняно з OT11PNTRTU-a і -b, має WHP довше, ніж 96 годин. У Таблиці 1 перераховані в'язкості перевірених композицій. Фіг. 4 показує, що OT11PNTRTU-c більш повільно всмоктується в кров після дози 10 г PNT порівняно з усіма іншими композиціями на Фіг. 4 і має все ще підвищені концентрації через 36 годин і 48 годин BP у плазмі крові після останнього лікування, що сприяє збільшенню WHP порівняно з іншими композиціями.

Таблиця 1

В'язкість тестованих композицій -a, -b, -c і Penethaject

Композиція	В'язкість мПа·с при 20°C, Швидкість зсуву 1/с
Penethaject	280
OT11PNTRTU-a	380
OT11PNTRTU-b	770
OT11PNTRTU-c	3270

Очікується, що PNT-композиції, розкриті в US 4446144 як приклади від 51 до 53, також буде мати таке ж повільне вивільнення і довгий період утримання через значну кількість загусника, у вигляді 12-гідроксистеарину і моностеарату алюмінію.

Надалі було встановлено для дози 10 г PNT, що WHP в молоці композиції на основі масла OT11PNTRTU-d практично ідентичний композиції на водній основі Mamyzin™ (після відновлення), як показано на Фігурі 5. Це дивно, враховуючи, що склади на масляній основі, як правило, вважаються складами з повільним вивільненням, і особливо відносно ліпофільного характеру PNT.

Було також виявлено, що із збільшенням концентрації поверхнево-активної речовини WHP може додатково меншати. Як показано на Фіг. 7, порівняння проводиться між OT11PNTRTU-f,

який містить 0,15 % Span 80, і OT11PNTRTU-h, який містить 10 % Span 80. Аналогічно на Фіг. 8 порівнюються OT11PNTRTU-l, який містить 1,00 % Tween 80, з OT11PNTRTU-j, який містить 10 % Tween 80. Зрозуміло, що збільшення поверхнево-активної речовини відповідає зменшенню в періоді утримання.

Фіг. 9 показує концентрацію ВР у молоці для композицій за даним винаходом з часом після трьох ін'єкцій (відповідно до запропонованого режиму дозування), з порівнянням між OT11PNTRTU-e, OT11PNTRTU-k і Penethaject™. Як можна бачити, розрахований WHP після ACVM-рекомендацій перевірених композицій схожий (приблизно 42-46 годин) з Penethaject™, яка в цей час доступна на ринку. Несподівано було виявлено, що цей короткий період утримання можливий для композиції на основі етилолеату без якої-небудь поверхнево-активної речовини (OT11PNTRTU-k).

Далі було несподівано виявлено, що розрахований WHP як для режиму дозування 10 г з подальшим 5 г PNT на наступний день, так і для режиму дозування 3×5 г PNT добових доз знаходиться нижче 48 годин і, отже, мав би WHP 48 годин після розрахунків по ACVM-рекомендаціях Нової Зеландії, як показано на Фіг. 10. Це дивно ефективно для водної суспензії Mamyzin™, яка після режиму дозування 10 г + 5 г PNT має 60-годинний WHP.

Приклад 3. Ілюстративний приклад біодоступності

На Фіг. 3 показана концентрація ВР у молоці для різних тестованих композицій, Mamyzin™ і Penethaject™, після дози 10 г PNT. Знову ж, можна бачити, що композиції OT11PNTRTU-a і -b істотно вирівняні з профілем вивільнення Mamyzin™.

Біоеквівалентність у цьому документі визначається як різниця площі під кривою між еталонним продуктом (PNT-композиція на водній основі) і тестованим продуктом (PNT-композиція на масляній основі), кожна з яких, даних як однакова доза (відносна біодоступність), становить не більш ніж на 20 % (біоеквівалент=1; в межах від 0,9 до 1,1) (РЕЄСТРАЦІЙНІ ACVM-СТАНДАРТИ І РЕКОМЕНДАЦІЇ З ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ТОРГОВОГО НАЙМЕНУВАННЯ ПРОДУКЦІЇ).

На Фіг. 4 показана концентрація ВР у плазмі для композицій OT11PNTRTU-a, -b і -c, порівняно Penethaject™ після дози 10 г PNT. Знову ж, можна бачити, що композиції OT11PNTRTU-a і -b істотно вирівняні з профілем вивільнення Penethaject™.

Результати відносної біодоступності для ВР плазми показані в Таблиці 2. Композиції OT11PNTRTU-a і -b задовольняють вимогам біоеквівалентності або навіть більш високій біодоступності, як визначено вище, в той час як склад з високою в'язкістю OT11PNTRTU-c показує відсутність біоеквівалентності.

Таблица 2

Відносна біодоступність тестованих композицій -a, -b і -c

Композиція	Відносна біодоступність AUC _{24год., масло} /AUC _{24год., водн.}
OT11PNTRTU-a	0,93
OT11PNTRTU-b	1,11
OT11PNTRTU-c	0,78

AUC_{24h} масло на основі PNT композицій досліджені Edwards був значно нижче, ніж на водній основі PNT композиції в еквівалентних дозах, як показано в таблиці 3. В'язкий склад OT11PNTRTU-c порівняний за результатами відносної біодоступності з масляним складом 5 MioU у Edwards. Незважаючи на те, що дані Edwards представлені для молока, а Фіг. 4 показує дані в плазмі крові, проте доречно порівнювати відносні біодоступності, оскільки існує пряма кореляція між концентраціями ВР у плазмі і молоці, що стосується площі під кривою, як показано на Фігурі 1.

Таблиця 3

Відносна біодоступність композицій Edwards

Композиція	доза	AUC _{24год.} IU/ мл*год.	Відносна біодоступність AUC _{24год., масло} /AUC _{24год., водн.}
на основі масла	1	4,0	0,68
на водній основі	1	5,9	
на основі масла	2	5,9	0,86
на водній основі	2	6,9	
на основі масла	5	18,2	0,77
на водній основі	5	23,7	

Крім того, було виявлено, що різні поверхнево-активні речовини з різними значеннями HLB (Span 80 і Tween 80) або їх поєднання приводять до схожих концентрацій ВР у молоці (Фіг. 6).

5 Несподівано було виявлено, що при застосуванні режиму дозування з трьох щоденних доз 5 г PNT, композиції на основі масла OT11PNTRTU-e і -k мають майже такі ж концентрації ВР у молоці, як і Penethaject™ на основі водного розчину (після відновлення), як показано на фіг. 9.

Додатковий несподіваний результат полягає в тому, що середня максимальна концентрація Стах ВР у плазмі крові після останнього лікування трьома щоденними дозами по 5 г PNT для композицій на основі масла OT11PNTRTU-e і -k була більшою, порівняно з Penethaject, як показано на Фіг. 11. Далі було знайдено, що відносна біодоступність композицій на основі масла OT11PNTRTU-e і -k була більшою, ніж 1,0, що означає, що ці композиції на основі масла мають більш високу біодоступність протягом 24 годин і загалом, ніж Penethaject™, як показано на Фіг. 12.

15 Відносна біодоступність у плазмі композицій на основі масла OT11PNTRTU-l, -d, -a, -b після дози 10 г PNT показана на Фіг. 13. Результати показують, що композиції є, щонайменше, біоеквівалентними, або мають навіть більш високу біодоступність, ніж Penethaject™.

20 Було дуже дивно виявити, що біодоступність масляних композицій була вищою, або, щонайменше, відповідала нижній межі біодоступності для досягнення біоеквівалентності, порівняно з PNT-композицією на водній основі. Отже, це також вплине позитивний чином на концентрації ВР в молоці через пряму кореляцію між кров'ю і молоком, як показано на Фігурі 1. Це може дозволити знизити дози PNT, при досягненні такої ж біодоступності і ефективності. Зниження дози PNT може також привести до більш короткого періоду утримання.

Приклад 4. Ілюстративний приклад характеристик стабільності при зберіганні

25 Було встановлено, що PNT не є хімічно стабільним у всіх неводних складах, незважаючи на твердження, зроблене в патентному документі США 4,446,144. Фіг. 14 показує, що PNT в пропіленгліколі (OT11PNTRTU-l) розкладається на близько 30 % мас./мас. після приблизно двох місяців, в той час як PNT хімічно стабільний протягом приблизно шести місяців у складах OT11PNTRTU-d і -m, при температурі 40°C і в умовах вологості, яка не контролюється.

30 Далі, було зі здивуванням виявлено, що OT11PNTRTU-d і -n хімічно стабільні протягом не менше трьох місяців при 40°C і відносній вологості 75 %, хоча PNT може гідролізуватися в присутності води/вологи. Відновлення PNT після двох місяців показане в Таблиці 4

Таблиця 4

Стабільність PNT в композиціях OT11PNTRTU-d і -n

Композиція	Відновлення PNT %
OT11PNTRTU-d	100,5
OT11PNTRTU-n	100,2

35 Скляні контейнери, як правило, дають кращий захист від вологи. Незважаючи на те, що порошок PNT стабільний у флаконах з пентаеритритолу, дивно, що неводні суспензії PNT також є стабільними, оскільки коефіцієнт дифузії у рідин значно вище, ніж у порошоків.

Очевидно, що даний винахід показує дуже хорошу хімічну стабільність PNT при зберіганні протягом тривалого періоду часу.

40 Приклад 5: Ілюстративний приклад фізичної стабільності неводних PNT-суспензій

Для лікування маститу великої рогатої худоби концентрація PNT в ін'єктованій композиції може становити 20 % мас./об. або більше. Незважаючи на те, що такі суспензії PNT і масла без яких-небудь додаткових допоміжних речовин можуть виявляти фізичну стабільність у контрольованих лабораторних умовах або під час зберігання, при типових умовах транспортування і поводження суспензії можуть демонструвати властивості злежування.

Первинне тестування характеристик седиментації і/або спікання проводилося шляхом впливу на зразки реальних умов перевезення. Більш контрольоване і зручне тестування проводилося за допомогою спеціально побудованого механічного приладу для перемішування. Було виявлено, що контрольовані лабораторні експерименти узгоджуються з результатами, отриманими в реальних умовах.

Встановлено, що для деяких композицій суспендовані PNT-частинки осідають на дні флакона або іншої ємності, утворюючи осад. Незважаючи на те, що для суспензії є звичайним відстоюватися і утворювати осад, щоб бути корисним в практичному продукті, такий осад повинен відносно легко повторно суспендуватися, і потрібно уникати злежуваності. У документі US 4446144 попереднього рівня техніки робиться припущення, що рослинні олії повинні забезпечувати найвищий ступінь стабільності. Однак суспензії PNT в масляному носії, такому, як кунжутна олія, наприклад, OT11PNTRTU-b повторно не суспендуються шляхом струшування в реальні терміни.

Час, необхідний для повторного суспендування спечених композицій, в деяких випадках перевищував 30 хвилин. Переважний час, необхідний для повторного суспендування осілих частинок композиції, становить близько декількох хвилин. Найбільш переважно, якщо ресуспендування необхідне, то це повинно займати менше 1 хвилини.

Відповідно, бажано включати агент, який перешкоджає злежуванню, в композицію за винаходом.

Щоб уникнути тривалих періодів утримання і низької біодоступності, в складах за винаходом використовуються речовини, які перешкоджають злежуванню, які не приводять до істотного збільшення в'язкості композиції.

Без обмежень, такі незагущувальні речовини, які перешкоджають злежуванню, включають розчинники, поверхнево-активні речовини і емульгатори. Ці речовини можуть мати незначний ефект на в'язкість композиції, але це не істотно порівняно з речовинами, які перешкоджають злежуванню, — колоїдним кремнеземом і стеаратом алюмінію, якими, як відомо, є загусниками.

Було виявлено, що поверхнево-активні речовини, такі, як Tween 80 (полісорбат 80) і PEG12Oleate, забезпечують більш стабільну суспензію, яка більш легко повторно ресуспендується.

Дивно, але було виявлено, що при використанні носія, який має низьку розчинність у воді, такого, як триацетин, фізична стабільність суспензії PNT є значно поліпшеною під час зберігання і транспортування. В одному випробуванні композиція 100 мл PNT-суспензії OT12PNTRTU-q містилася в 100 мл флаконі з пентаеритритолу.

Другий дивний приклад дає OT12PNTRTU-r, яка ґрунтується на носії середньоланцюжкових тригліцеридів. Додавання гідрованого соєвого лецитину до суспензії PNT значно поліпшувало фізичну стабільність.

Переважаюча композиція являє собою OT12PNTRTU-s, яка включає триацетин як носій і речовину, що перешкоджає злежуванню, і Tween-80 як речовину, що перешкоджає злежуванню, нарівні з бензиловим спиртом, який, як було також знайдено, є корисним для стабільності і повторного суспендування.

Приклад 6:

Переважаючий склад наведений нижче:

Інгредієнт	Кількість (г/л)	Функція
Пантематгідродид (мікронізований)	333,3 г	Активний інгредієнт
Бензиловий спирт	10,0 г	Консервант
Полісорбат 80 (Tween 80)	1,0 г	Поверхнево-активна речовина
Фосфоліпон Н90 (Лецитин)	3,6 г	Емульгатор/ диспергуючий агент
Триацетин	q. s. в 1л	Носій

У кінцевому складі, кількість пенетамату (33,33 %) вибирають, щоб відповідати концентрації пенетамату в піонерському продукті на водній основі Mamyzin™ (при відновленні). Концентрація є високою відносно інших препаратів для ін'єкцій, оскільки пенетамат вимагає досить високої дози, поки існує практичний мінімум об'єму рідини, який може бути ін'єктований тварині в одній

ділянці. Така висока пропорція зважених твердих речовин посилює проблему злежування, оскільки велику грудку твердих спечених речовин складніше ресуспендувати, ніж невелику кількість.

- 5 Кількість бензилового спирту є стандартною кількістю при використанні як консерванта. Кількості полісорбату 80 і фосфоліону H90 є стандартними кількостями і діють, щоб сприяти повторному суспендуванню активної речовини після зберігання. Триацетин сам по собі долає багато проблем спікання, але дисперсія і повторне суспендування як і раніше поліпшуються (тобто швидше повторно суспендується) з додаванням цих агентів.

- 10 Поверхнево-активна речовина (полісорбат 80) також поліпшує виробничий процес, оскільки він допомагає триацетиновому носієві "змочувати" активну речовину набагато швидше, забезпечуючи більш швидку дисперсію. Без поверхнево-активної речовини активна речовина спочатку має тенденцію плавати на поверхні рідкого носія, і потрібне достатнє перемішування, щоб диспергувати це до суспензії. У процесі виробництва партії це було б значною незручністю.

Додаткові дані

- 15 Визначення стабільності кінцевого складу ще не завершено, але виявляється, що термін придатності при кімнатній температурі буде становити, щонайменше, 12 місяців.

Перевірка стабільності:

Параметри стабільності

Інспекція	Критерії прийняття
Опис	Сірувато-біла гомогенна суспензія. Може розділятися при стоянні. Ресуспендується при струшуванні
Відносна густина	г/мл
Пенетаматгідродид	мас./об.
Стерильність	За допомогою способу прямої інокуляції (BP) Нема росту у рідкому середовищі тіогліколяту після 14 днів інкубації (мінімум) при 30-35°C Нема росту в поживному середовищі соєвого казеїну після 14 днів (мінімум) інкубації при 20-25°C

20

Дата визначення стабільності:

Batch No.: T1958

Упаковка: 100 мл прозорі флакони з поліамінотриазолу

Тест	Умови зберігання	Місяці			
		0	1	3	6
Опис Сірувато-біла гомогенна суспензія	25°C/60 % RH	відповідає	-	відповідає	відповідає
	30°C/65 % RH	відповідає	-	відповідає	відповідає
	40°C/75 % RH	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Відносна густина	25°C/60 % RH	1,224	-	1,223	1,224
1000-1500 г/мл	30°C/65 % RH	1,224	-	1,227	1,223
@ 20°C	40°C/75 % RH	1,224	1,224	1,224	1,221
Пенетамат-гідройодид	25°C/60 % RH	33,44		33,6	33,8
29,99-36,66 % мас./об.	30°C/65 % RH	33,44	-	34,8	33,5
	40°C/75 % RH	33,44	33,57	34,0	32,4
Стерильність	25°C/60 % RH	задовольняє	-	задовольняє	задовольняє
Спосіб прямої інокуляції	25°C/60 % RH	задовольняє	-	задовольняє	задовольняє
	25°C/60 % RH	задовольняє	*	задовольняє	задовольняє

*тест не проводили; - тест не був потрібен

Час утримання

- Дослідження було проведене з метою визначити час утримання переважного варіанта здійснення, а саме в Прикладі 6. У дослідженні були використані 22 корови, яким внутрішньом'язово вводили 5 г (15 мл) пенетамату протягом трьох послідовних днів. Зразки молока отримували від всіх корів, два рази в день, до 120 годин після останнього введення. Молоко з доїння після 12, 36, 48, 60 і 72 годин аналізували на залишки пеніциліну. Результати, показані на Фіг. 16, демонструють, що залишок бензилпеніциліну в молоці падає нижче, ніж MRL (гранична допустима концентрація) 0,004 мг/кг через близько 41 годину після останньої ін'єкції. Це забезпечило б час утримання 48 годин, виходячи з доїння двічі в день.

Це еквівалентно часу затримання 48 годин продукту Mamuzin™, який являє собою водну повторно розбавлену суспензію.

Біоеквівалентність

- Було проведене дослідження з метою визначення біоеквівалентності Прикладу 6 з Mamuzin™.

- Було виконано 2 × 2 перехресне дослідження з використанням 20 дійних телиць. Всі телиці отримали внутрішньом'язово 15 мг/кг гідройодидпенетамату в день 0 і в день 14, як склад в Прикладі 6 або "Mamuzin". Після 14-денного періоду промивання процедури були відмінені. Кров відбирали перед лікуванням, потім через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 24 і 36 год. після кожного лікування. Кров центрифугували, і зразки плазми заморожували, потім відправляли в лабораторію для аналізу на бензилпеніцилін (аналіз LC/MS/MS). Результати аналізу були використані для розрахунку фармакокінетичних параметрів, для вивчення біоеквівалентності. Відповідно до "площі під кривою" (AUC) концентрації препарату в крові з плином часу, переважним лікуванням є біоеквівалент Mamuzin™.

Переважний виробничий процес виглядає таким чином:

Процес формулювання

- Додати 56 % триацетину у придатного розміру посудину для виготовлення
 - Додати бензиловий спирт і полісорбат 80 при перемішуванні
 - Фільтрувати суміш через стерильний 0,2 мкм фільтр у стерильний резервуар
 - Нагріти до приблизно 55°C, перевірити температуру і підтримувати температуру
 - Додати фосфоліпон H90, суспендувати і добре гомогенізувати. Перевірити однорідність
 - Додати пенетаматгідройодид (мікронізований, стерильний), призупинити і гомогенізації.
- Перевірити однорідність
- Охолодити суспензію до приблизно 25°C. Перевірити температуру
 - Довести об'єм трацетином.
 - Гомогенізувати до однорідної суспензії, перевірити однорідність

Це складання і процес продукує стабільний неспікний ін'єктований продукт, який працює, щонайменше, так само добре, як і звичайні PNT-процедури.

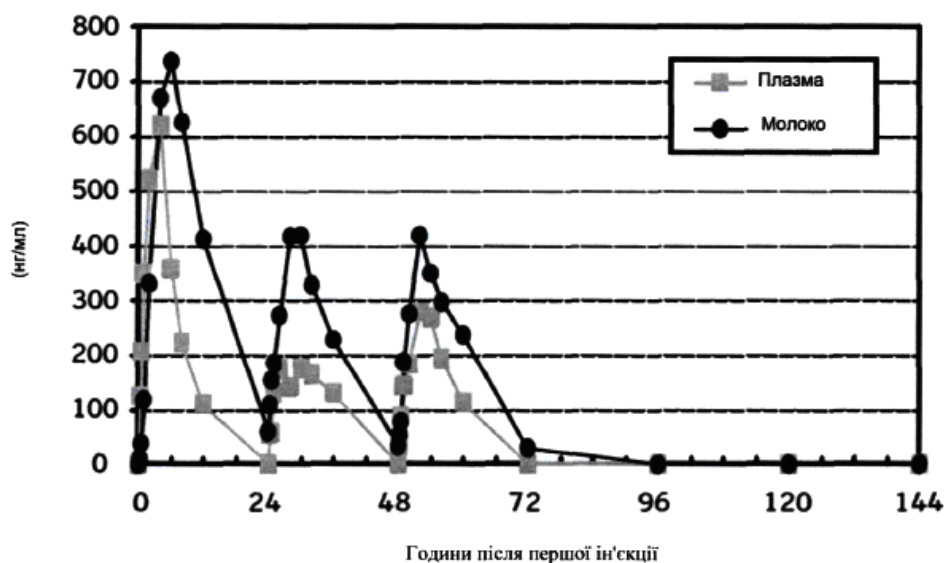
- Вона має в'язкість 77сПс при 20°C у віскозиметрі Brookfield зі шпинделем LV1 при 30 об./хв. Густина становить 1,224 г/см³

Аспекти даного винаходу були описані тільки на прикладі, і потрібно розуміти, що зміни і доповнення можуть бути внесені в це без відходу від об'єму прикладених пунктів формули винаходу.

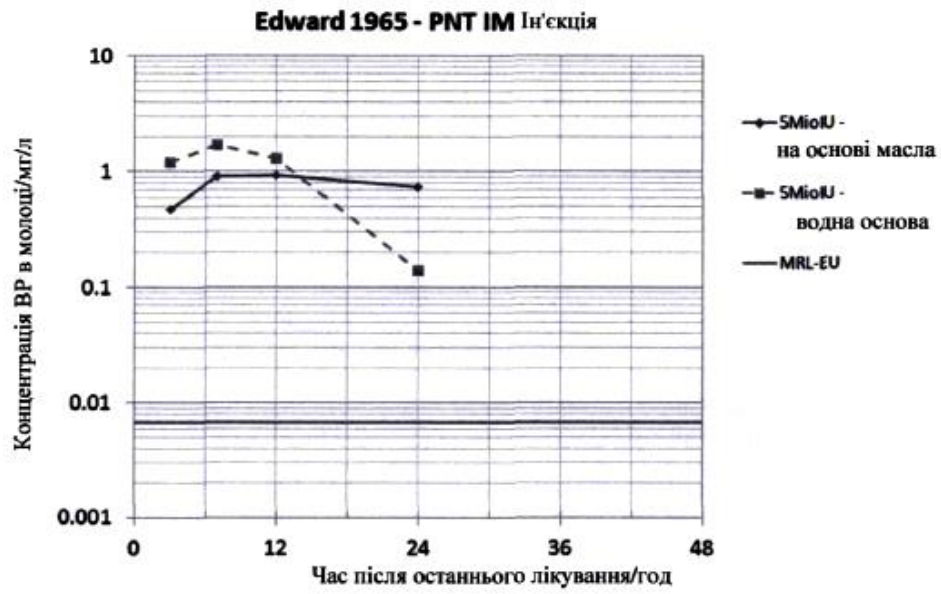
5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

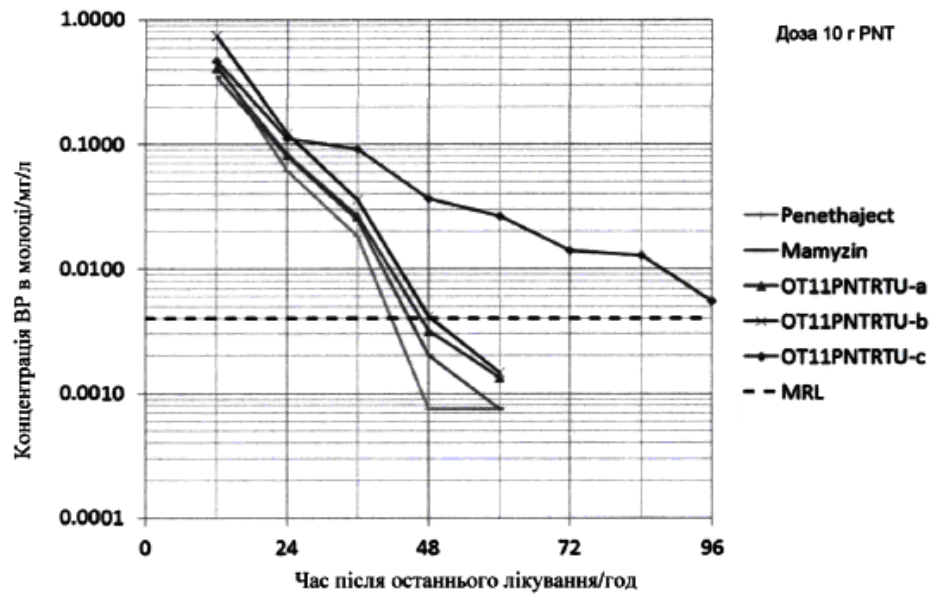
1. Готова до використання композиція для внутрішньом'язової і підшкірної ін'єкції, яка включає пенетамату гідройодид в концентрації від 15 до 55 % мас./об.; щонайменше один масляний носій; і
- 10 речовину, яка перешкоджає спіканню, вибрану з групи, яка складається з триацетину, полісорбату 80, PEG 12 Oleate і лецитину.
2. Композиція за п. 1, де речовина, яка перешкоджає спіканню, включає полісорбат 80.
3. Композиція за п. 1 або п. 2, де речовина, яка перешкоджає спіканню, включає ліпіднерозчинний лецитин.
- 15 4. Композиція за будь-яким із пп. 1-3, де речовина, яка перешкоджає спіканню, включає триацетин.
5. Композиція за будь-яким із пп. 1-4, де в'язкість композиції становить нижче ніж 3000 мПа·с при температурі 20 °С і швидкість зсуву 1/с, виміряна способом чашоподібного циліндра.
6. Композиція за будь-яким із пп. 1-5, де концентрація пенетамату гідройодиду в композиції становить від 20 до 35 % мас./об.
- 20 7. Композиція за будь-яким із пп. 1-6, де масляний носій має низьку в'язкість.
8. Композиція за будь-яким із пп. 1-7, де діаметр частинок d_{50} пенетамату гідройодиду становить від 8 до 30 мкм.
9. Композиція за будь-яким із пп. 1-8, яка включає консервант.
- 25 10. Композиція за п. 9, де консервант являє собою бензиловий спирт.
11. Спосіб лікування тварини композицією за будь-яким із пп. 1-10 для лікування або профілактики мікробної інфекції, де спосіб включає внутрішньом'язову або підшкірну ін'єкцію композиції тварині, яка потребує цього.
12. Спосіб за п. 11, де мікробна інфекція являє собою доклінічний або клінічний мастит.
- 30 13. Спосіб за п. 11 або п. 12, де спосіб лікування включає режим дозування 5 г пенетамату гідройодиду на день з повтором протягом приблизно трьох днів.
14. Спосіб виготовлення композиції за будь-яким із пп. 1-10, який включає стадії:
а) приготування масляного носія (і) змішуванням масла і речовини, яка перешкоджає спіканню, в контейнері з утворенням однорідної масляної суміші; і
35 б) диспергування пенетамату гідройодиду в масляному носії.
15. Спосіб за п. 14, де консервант додають у масляний носій на стадії а).
16. Спосіб виготовлення за п. 14 або п. 15, де обладнання для високої дисперсії зсуву застосовується на стадії б).



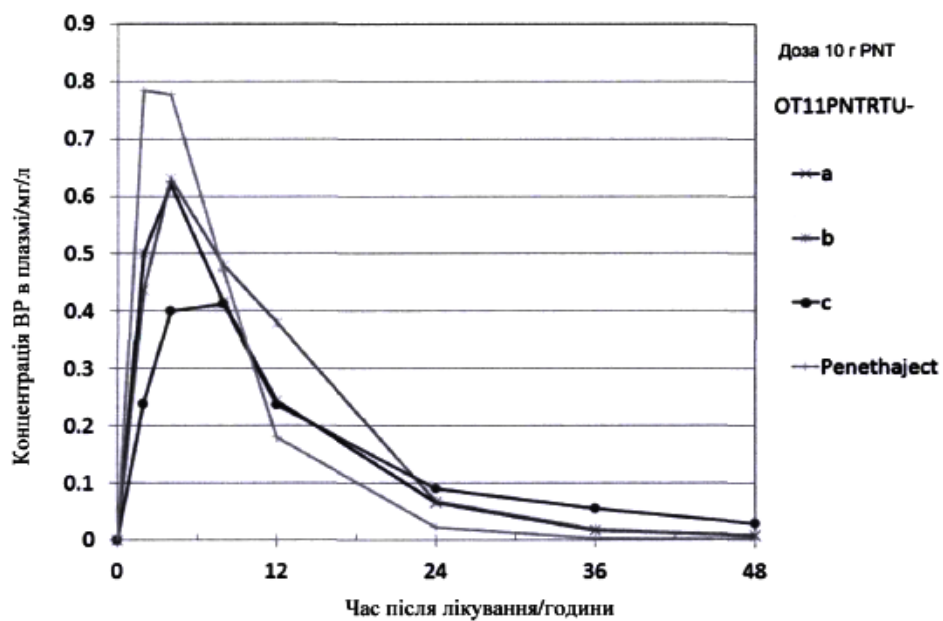
Фиг. 1



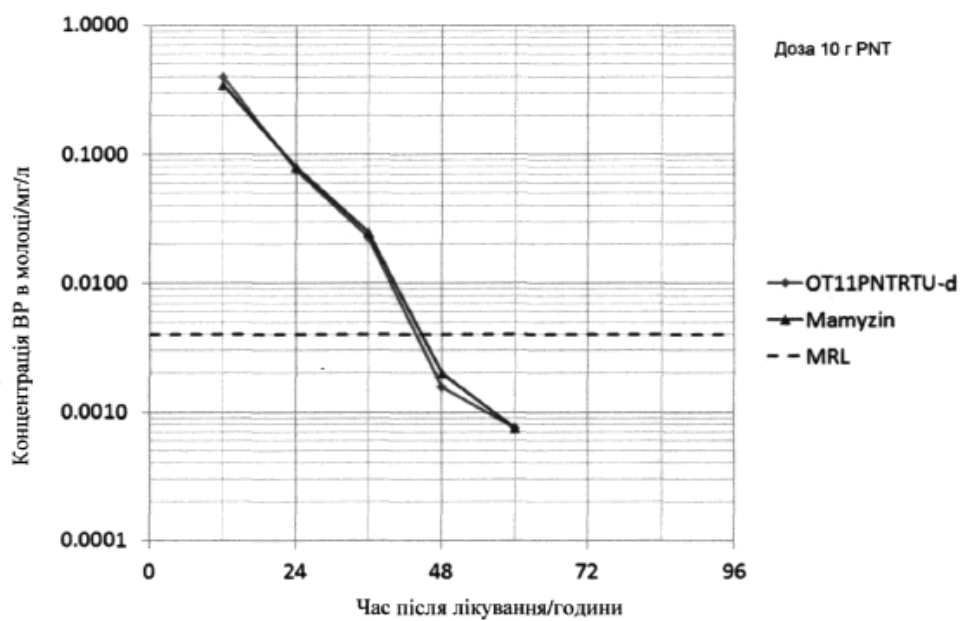
Фіг. 2



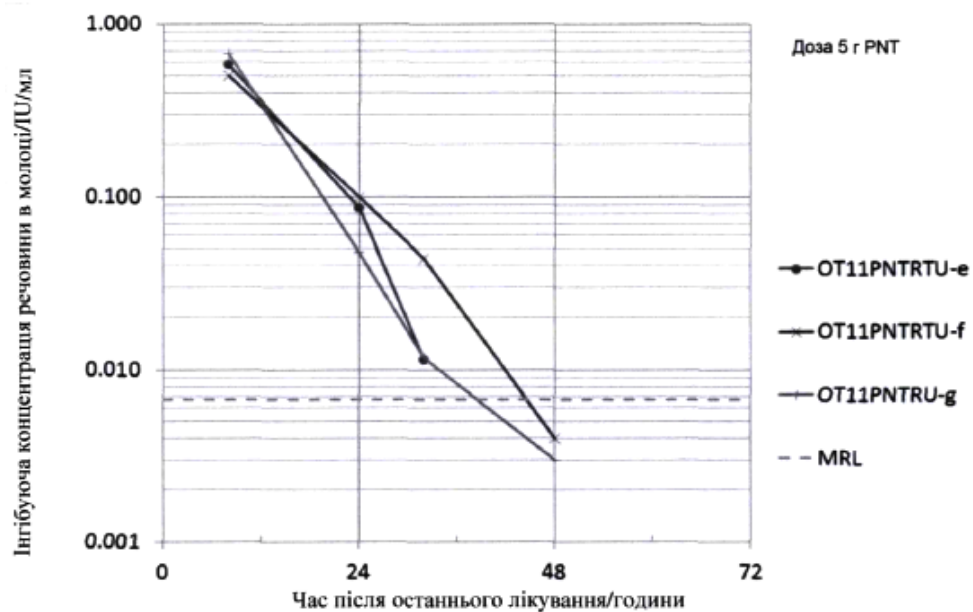
Фіг. 3



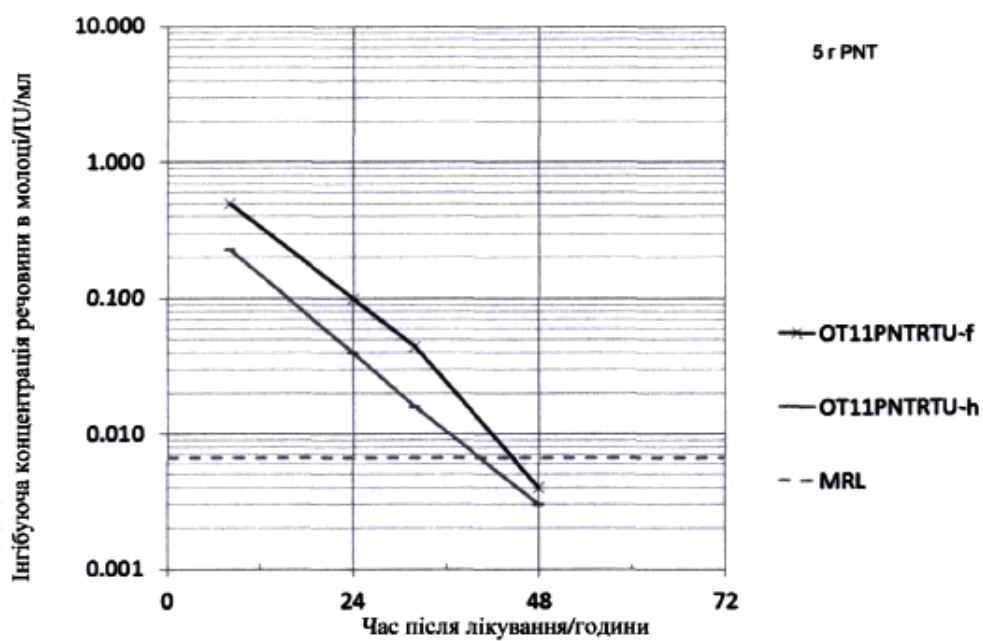
Фіг. 4



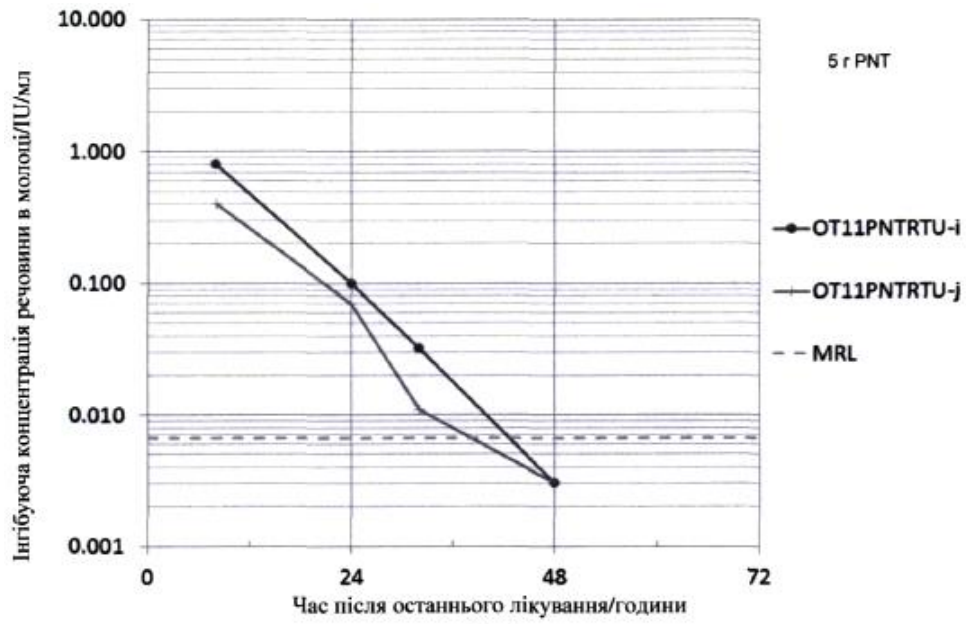
Фіг. 5



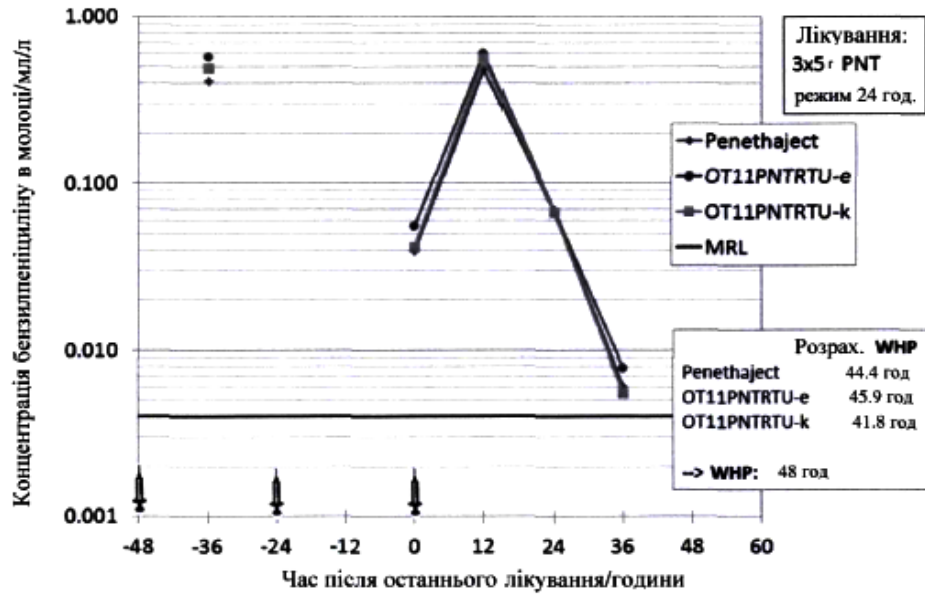
Фіг. 6



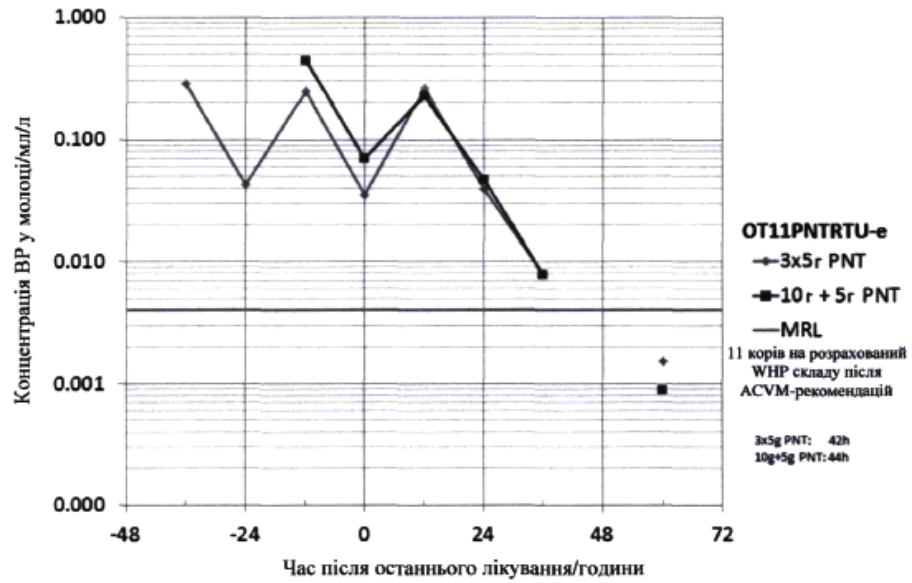
Фіг. 7



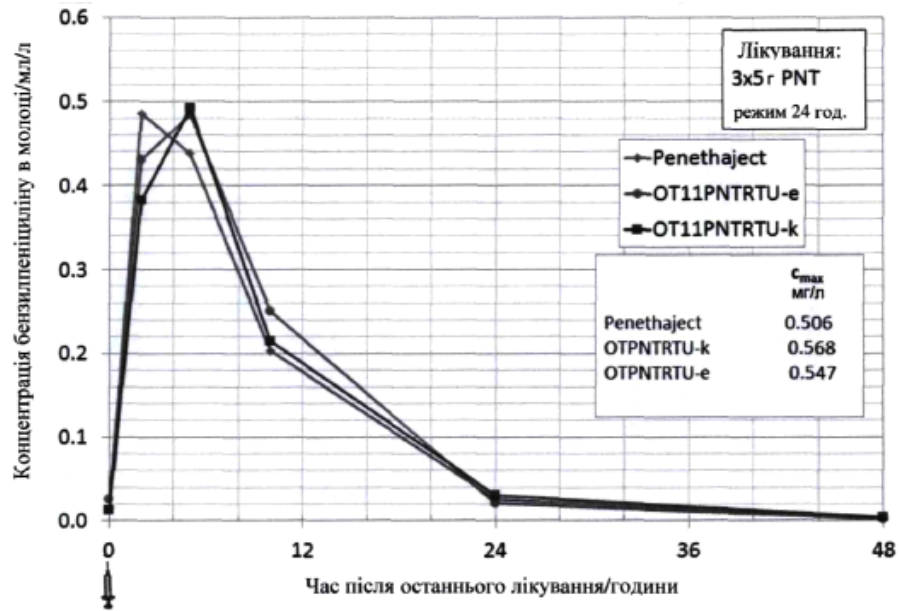
Фіг. 8



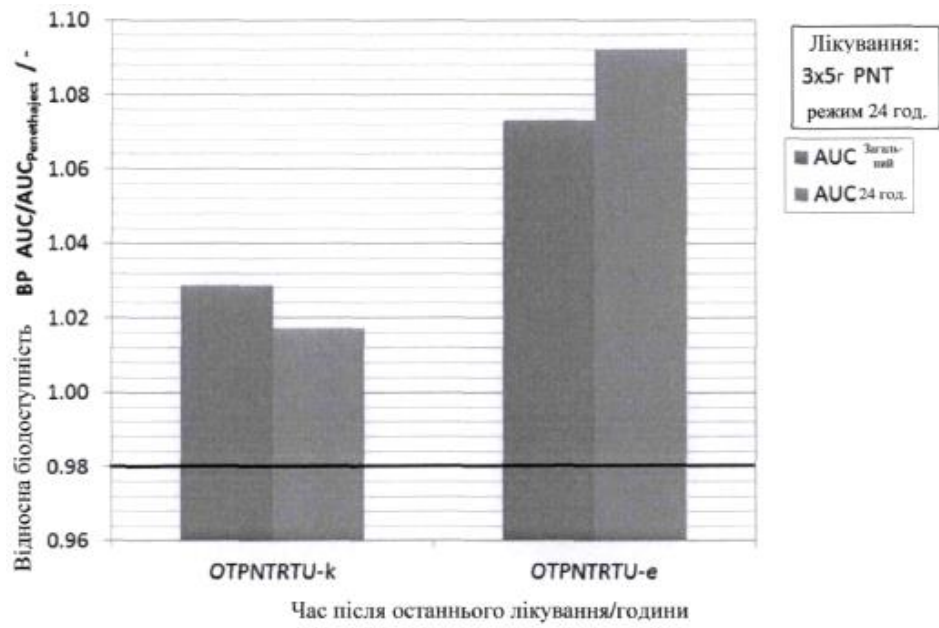
Фіг. 9



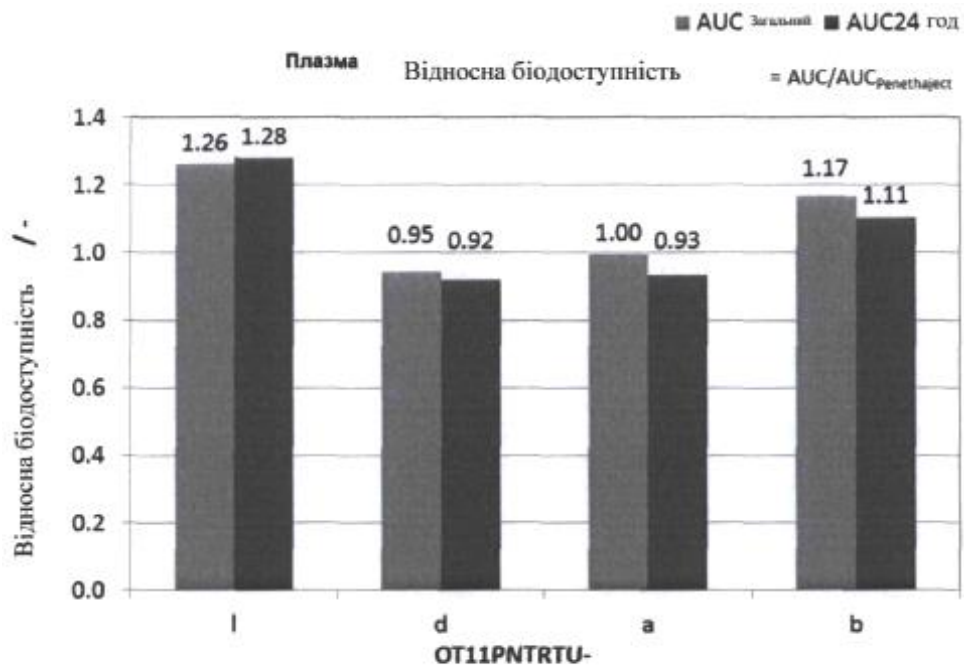
Фіг. 10



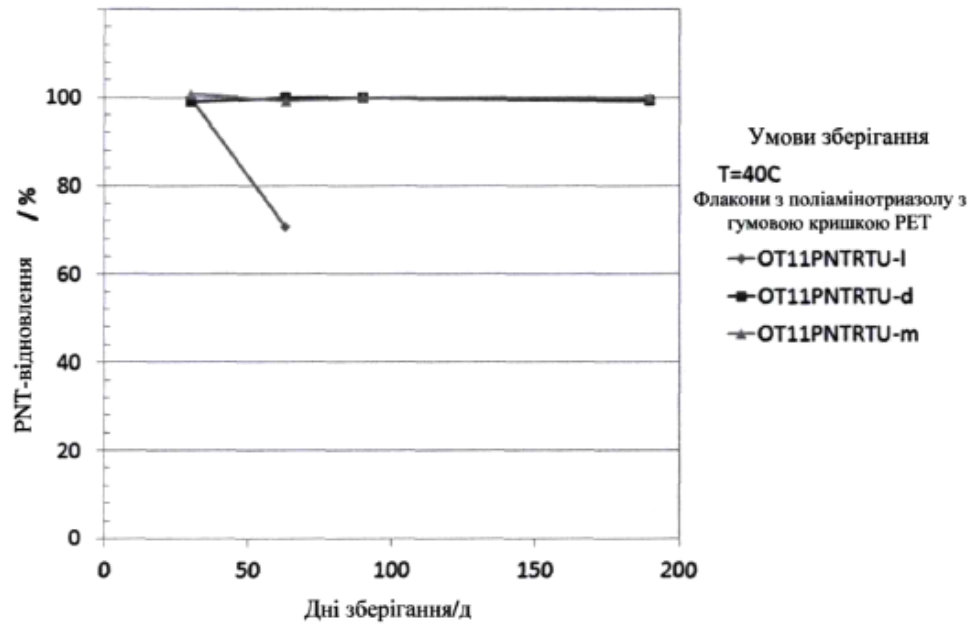
Фіг. 11



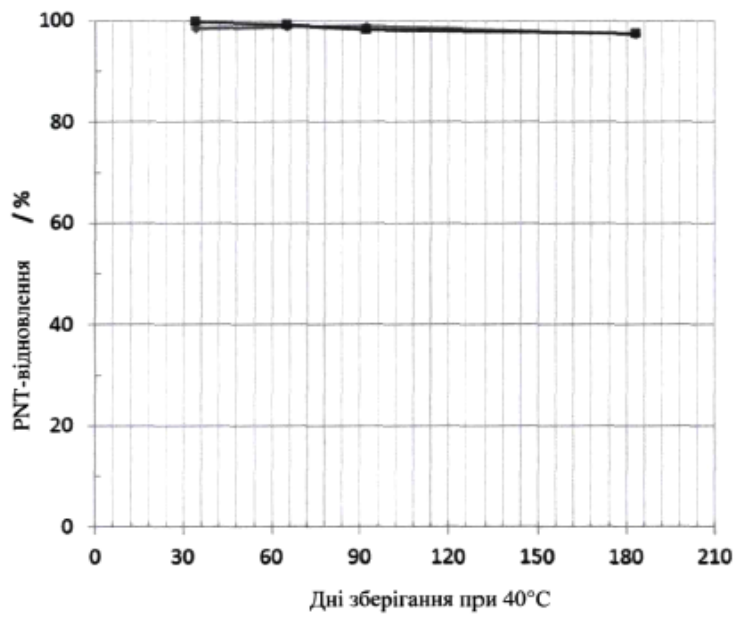
Фіг. 12



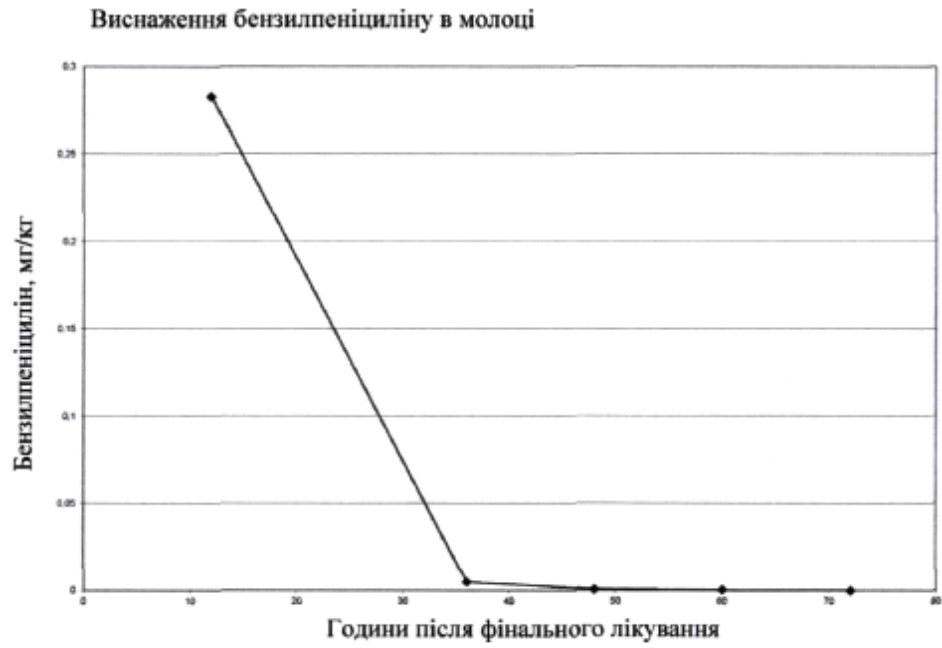
Фіг. 13



Фіг. 14



Фіг. 15



Фіг. 16

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601