



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101843625 A

(43) 申请公布日 2010.09.29

(21) 申请号 201010136351.7

A61P 11/10(2006.01)

(22) 申请日 2010.03.30

A61P 31/04(2006.01)

(71) 申请人 重庆巴仕迪动物药业有限公司

A61P 29/00(2006.01)

地址 400700 重庆市北碚区天生路 79 号重  
庆高技术创业中心北碚孵化园 2 号楼  
201 室

A61P 37/08(2006.01)

(72) 发明人 陈力 肖国君

(74) 专利代理机构 北京同恒源知识产权代理有  
限公司 11275

代理人 赵荣之

(51) Int. Cl.

A61K 31/661(2006.01)

A61K 31/5383(2006.01)

A61K 31/198(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 1 页

(54) 发明名称

兽用复方氧氟沙星注射液及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种兽用复方氧氟沙星注射液及其制备方法,每 100mL 注射液由以下组分组成:氧氟沙星 1~4g、乙酰半胱氨酸 0.5~2g、聚乙二醇 10000 3g、地塞米松磷酸钠 0.05~0.1g,余量为注射用水;其中,氧氟沙星与乙酰半胱氨酸的质量比为 2:1;其制备方法是将乙酰半胱氨酸溶于部分注射用水中,再加入氧氟沙星搅拌使溶解,得溶液 A;另将聚乙二醇 10000 溶于部分注射用水中,再加入地塞米松磷酸钠搅拌使溶解,得溶液 B;将溶液 A 和溶液 B 混合,添加注射用水至 100mL,混匀,滤过,灌封,灭菌,即得;本发明注射液具有高效、长效等特点,且制备方法简便,产品稳定性好,特别适用于畜禽细菌、支原体严重感染。



1. 兽用复方氧氟沙星注射液,其特征在于:每 100mL 注射液由以下配比的组分组成:氧氟沙星 1~4g、乙酰半胱氨酸 0.5~2g、聚乙二醇 10000 3g、地塞米松磷酸钠 0.05~0.1g,余量为注射用水;其中,氧氟沙星与乙酰半胱氨酸的质量比为 2:1。

2. 根据权利要求 1 所述兽用复方氧氟沙星注射液,其特征在于:所述注射液的 pH 值为 4.0~4.5。

3. 权利要求 1 所述兽用复方氧氟沙星注射液的制备方法,其特征在于:包括以下步骤:

a、将配方量的乙酰半胱氨酸溶于部分注射用水中,再加入配方量的氧氟沙星,搅拌使完全溶解,得溶液 A;

b、将配方量的聚乙二醇 10000 溶于部分注射用水中,再加入配方量的地塞米松磷酸钠,搅拌使完全溶解,得溶液 B;

c、将步骤 a 所得溶液 A 和步骤 b 所得溶液 B 混合,添加注射用水至 100mL,混匀,滤过,灌封,灭菌,即得兽用复方氧氟沙星注射液。

## 兽用复方氧氟沙星注射液及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种兽用药,特别涉及一种兽用复方氧氟沙星注射液,还涉及该注射液的制备方法。

### 背景技术

[0002] 氧氟沙星为高效广谱抗菌药,通过作用于细菌 DNA 螺旋酶的 A 亚单位,抑制 DNA 的合成和复制而导致细菌死亡。目前,兽医临床广泛使用氧氟沙星注射液治疗畜禽细菌、支原体感染导致的消化道疾病、呼吸道疾病和生殖系统疾病等,具有良好效果。但其在实际应用中仍然存在一些问题:①氧氟沙星的水溶性较差,现有技术中在制备氧氟沙星注射液时主要采用加入盐酸、醋酸等增溶剂调节溶液 pH 值的方法增加氧氟沙星在水中的溶解度,但该方法由于酸度不易调控,产品稳定性差,在光照下极易变色失效;②单方氧氟沙星注射液在治疗畜禽细菌、支原体严重感染时抗过敏和抗炎效果不甚理想,联合应用抗过敏和抗炎药物又增加了治疗成本。

### 发明内容

[0003] 有鉴于此,本发明的目的之一在于提供一种兽用复方氧氟沙星注射液,不仅可以解决氧氟沙星水溶性差及其注射液稳定性差的难题,而且可以提高抗菌效果,延长药效;同时,通过合理配伍抗过敏和抗炎药物,还可以增强抗过敏和抗炎效果,并减少耐药性的产生;目的之二在于提供一种所述兽用复方氧氟沙星注射液的制备方法,操作简便,产品稳定性好,成本低,适于工业化大规模生产。

[0004] 为达到上述目的,本发明采用如下技术方案:

[0005] 1、兽用复方氧氟沙星注射液,每 100mL 注射液由以下配比的组分组成:氧氟沙星 1~4g、乙酰半胱氨酸 0.5~2g、聚乙二醇 100003g、地塞米松磷酸钠 0.05~0.1g,余量为注射用水;其中,氧氟沙星与乙酰半胱氨酸的质量比为 2:1。

[0006] 进一步,所述注射液的 pH 值为 4.0~4.5。

[0007] 2、所述兽用复方氧氟沙星注射液的制备方法,包括以下步骤:

[0008] a、将配方量的乙酰半胱氨酸溶于部分注射用水中,再加入配方量的氧氟沙星,搅拌使完全溶解,得溶液 A;

[0009] b、将配方量的聚乙二醇 10000 溶于部分注射用水中,再加入配方量的地塞米松磷酸钠,搅拌使完全溶解,得溶液 B;

[0010] c、将步骤 a 所得溶液 A 和步骤 b 所得溶液 B 混合,添加注射用水至 100mL,混匀,滤过,灌封,灭菌,即得兽用复方氧氟沙星注射液。

[0011] 在本发明注射液中,乙酰半胱氨酸主要作为氧氟沙星的增溶剂。与现有技术中采用盐酸、醋酸等增溶剂相比,乙酰半胱氨酸具有酸度易控、稳定,增溶性好等优点。此外,文献报道乙酰半胱氨酸还对呼吸道感染导致的痰液增多有很好的化痰作用。

[0012] 在本发明注射液中,聚乙二醇 10000 主要作为氧氟沙星的稳定剂和增效剂。聚乙

二醇 10000 为柔性高分子化合物,可以将氧氟沙星和细菌都吸附在分子链上,一方面减少氧氟沙星与金属离子、光照等不稳定因素的接触,从而增加氧氟沙星的稳定性;另一方面增加氧氟沙星与细菌的接触,从而增加氧氟沙星的抗菌效果。同时,聚乙二醇 10000 可以增加注射液的稠度,延长药物在注射部位的停留时间,从而有利于药物吸收和延长药效。此外,文献报道聚乙二醇 10000 还能够抑制大肠杆菌的生长,对抗细菌内毒素对动物的毒害,对动物因严重感染导致的休克和出血也有很好的效果。

[0013] 在本发明注射液中,地塞米松磷酸钠作为抗过敏和抗炎药物与氧氟沙星配伍。地塞米松磷酸钠为肾上腺皮质激素类药,具有抗炎、抗过敏、抗内毒素等作用,其作用机理为:①抗炎作用:能够抑制嗜中性粒细胞向炎症部位的积聚,稳定溶酶体膜,收缩血管,降低血管通透性,阻止溶酶体酶及炎症化学中介物质的合成和释放,增强细胞基质对粘多糖酸酶的抵抗力,抑制结缔组织的成纤维细胞增生和纤维细胞合成等达到抗炎作用。②抗过敏作用:能够减少血液循环的 T 淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性细胞,抑制巨噬细胞对抗原的摄取和处理,促使蛋白质异化,抑制蛋白质合成,影响抗体合成等达到抗过敏作用。③抗内毒素作用:能够保持细胞膜的完整性和降低细胞膜的通透性,从而使细菌内毒素不易透入细胞内。

[0014] 本发明考虑到动物机体的适应性和氧氟沙星产生杀菌作用的最佳条件,控制注射液 pH 值为 4.0 ~ 4.5,并由此确定了注射液各组分的配比。按本发明组分配比制得的注射液,其 pH 值即为 4.0 ~ 4.5,通常情况下不需另加 pH 调节剂。

[0015] 本发明的有益效果在于:本发明采用乙酰半胱氨酸增加氧氟沙星的溶解度,在聚乙二醇 10000 的协同下制得稳定、高效、长效的氧氟沙星注射液,不仅解决了氧氟沙星水溶性差及其注射液稳定性差的难题,而且提高了抗菌效果,延长了药效;同时,在注射液中合理配伍具有抗过敏和抗炎作用的地塞米松磷酸钠,又增强了注射液的抗过敏和抗炎效果,并能够减少氧氟沙星耐药性的产生,所得注射液特别适用于畜禽细菌、支原体严重感染如仔猪恶性痢疾、猪无名高热、奶牛乳房炎、鸡白痢等,具有高效、长效、疗程短、标本兼治等特点。本发明注射液的制备方法简便,产品稳定性好,成本低,适于工业化大规模生产。

## 附图说明

[0016] 附图为兽用复方氧氟沙星注射液的药敏试验结果,其中,“104-A”为对照组,“104-B”为实验组,“1”表示原浓度药液,“10”表示 10 倍稀释药液,“100”表示为 100 倍稀释药液。

## 具体实施方式

[0017] 为了使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将结合附图对本发明的优选实施例进行详细的描述。

[0018] 实施例中使用的氧氟沙星(以干燥品计含量为 99.7%)购自武汉远城合中生化医药原料厂,乙酰半胱氨酸(以干燥品计含量为 99.5%)购自武汉武大弘元药业有限公司,聚乙二醇 10000(化学纯)购自武汉鑫恒隆工贸有限责任公司,地塞米松磷酸钠(以干燥品计含量为 99.7%)购自武汉武昌远城科技有限公司。

[0019] 实施例 1、1% (g/mL) 兽用复方氧氟沙星注射液

[0020] 配方:氧氟沙星 1.0g, 乙酰半胱氨酸 0.5g, 聚乙二醇 100003.0g, 地塞米松磷酸钠 0.05g, 注射用水加至 100mL。

[0021] 制法:包括以下步骤:

[0022] a、将配方量的乙酰半胱氨酸溶于注射用水 10mL 中, 再加入配方量的氧氟沙星, 搅拌使完全溶解, 得溶液 A;

[0023] b、将配方量的聚乙二醇 10000 溶于注射用水 40mL 中, 再加入配方量的地塞米松磷酸钠, 搅拌使完全溶解, 得溶液 B;

[0024] c、将步骤 a 所得溶液 A 和步骤 b 所得溶液 B 混合, 添加注射用水至 100mL, 混合均匀, 用孔径为  $0.45\mu\text{m}$  的微孔滤膜滤过, 灌封, 用温度为  $120^{\circ}\text{C}$ 、压力为 0.15MPa 的流通蒸气 25 分钟灭菌, 即得。

[0025] 实施例 2、2% (g/mL) 兽用复方氧氟沙星注射液

[0026] 配方:氧氟沙星 2.0g, 乙酰半胱氨酸 1.0g, 聚乙二醇 100003.0g, 地塞米松磷酸钠 0.075g, 注射用水加至 100mL。

[0027] 制法:与实施例 1 所述制法相同。

[0028] 实施例 3、3% (g/mL) 兽用复方氧氟沙星注射液

[0029] 配方:氧氟沙星 3.0g, 乙酰半胱氨酸 1.5g, 聚乙二醇 100003.0g, 地塞米松磷酸钠 0.1g, 注射用水加至 100mL。

[0030] 制法:与实施例 1 所述制法相同。

[0031] 实施例 4、4% (g/mL) 兽用复方氧氟沙星注射液

[0032] 配方:氧氟沙星 4.0g, 乙酰半胱氨酸 2.0g, 聚乙二醇 100003.0g, 地塞米松磷酸钠 0.1g, 注射用水加至 100mL。

[0033] 制法:与实施例 1 所述制法相同。

[0034] 实施例 5、对照单方氧氟沙星注射液

[0035] 配方:氧氟沙星 4.0g, 乙酰半胱氨酸 2.0g, 注射用水加至 100mL。

[0036] 制法:将配方量的乙酰半胱氨酸溶于注射用水 10mL 中, 再加入配方量的氧氟沙星, 搅拌使完全溶解, 添加注射用水至 100mL, 混合均匀, 用孔径为  $0.45\mu\text{m}$  的微孔滤膜滤过, 灌封, 用温度为  $120^{\circ}\text{C}$ 、压力为 0.15MPa 的流通蒸气 25 分钟灭菌, 即得。

[0037] 试验例 1、兽用复方氧氟沙星注射液的稳定性试验

[0038] 方法:取实施例 1~4 的兽用复方氧氟沙星注射液和实施例 5 的对照单方氧氟沙星注射液, 照中国兽药典 2005 年版一部附录兽药稳定性试验指导原则进行加速试验, 按市售包装, 在温度为  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 75+5%、照度为 4500+500LX 的条件下放置 6 个月, 在试验期间第 1、2、3、6 个月末分别取样一次, 对注射液的外观色泽、pH 值和含量 (按标示百分含量计) 进行检测。

[0039] 结果:见表 1。由表 1 可知, 经过 6 个月加速试验后, 本发明的兽用复方氧氟沙星注射液的外观色泽、pH 值、氧氟沙星含量和地塞米松磷酸钠含量均无明显变化, 说明本发明注射液的稳定性良好。

[0040] 表 1 兽用复方氧氟沙星注射液的稳定性试验结果

[0041]

样品	放置 时间	检测项目			
		外观色泽	pH 值	氧氟沙星含量 (%)	地塞米松磷酸钠含量 (%)
实施例 1	0 个月	黄绿色澄明液体	4.2	100.3	99.7
	1 个月	黄绿色澄明液体	4.2	100.3	99.5
	2 个月	黄绿色澄明液体	4.2	100.2	99.6
	3 个月	黄绿色澄明液体	4.2	100.3	99.5
	6 个月	黄绿色澄明液体	4.2	100.2	99.5
实施例 2	0 个月	黄绿色澄明液体	4.4	99.8	100.1
	1 个月	黄绿色澄明液体	4.4	99.8	100.0
	2 个月	黄绿色澄明液体	4.4	99.9	100.1
	3 个月	黄绿色澄明液体	4.4	99.7	100.1
	6 个月	黄绿色澄明液体	4.4	99.8	99.9
实施例 3	0 个月	黄绿色澄明液体	4.2	101.1	99.7
	1 个月	黄绿色澄明液体	4.2	101.1	99.7
	2 个月	黄绿色澄明液体	4.2	101.2	99.7
	3 个月	黄绿色澄明液体	4.2	101.1	99.7
	6 个月	黄绿色澄明液体	4.2	101.0	99.7
实施例 4	0 个月	黄绿色澄明液体	4.3	100.9	99.5
	1 个月	黄绿色澄明液体	4.3	100.9	99.4
	2 个月	黄绿色澄明液体	4.3	100.9	99.4
	3 个月	黄绿色澄明液体	4.3	100.8	99.5
	6 个月	黄绿色澄明液体	4.3	100.8	99.4
实施例 5	0 个月	黄绿色澄明液体	4.0	101.6	/
	1 个月	黄绿色澄明液体	4.0	101.6	/
	2 个月	黄绿色澄明液体	4.0	101.5	/
	3 个月	黄绿色澄明液体	4.0	101.4	/
	6 个月	淡黄色澄明液体	4.0	101.2	/

[0042] 试验例 2、兽用复方氧氟沙星注射液的临床试验

[0043] 方法：选取患病动物，随机分为实验组、对照组和空白组，实验组视动物种类及体重给予实施例 1、2、3 或 4 的兽用复方氧氟沙星注射液，对照组给予实施例 5 的对照单方氧氟沙星注射液，空白组给予生理盐水；其中，①仔猪恶性痢疾实验组给予实施例 1 或 2 的兽用复方氧氟沙星注射液，给药剂量为每公斤体重 5mg（以氧氟沙星计），每日给药 2 次，连续

给药 2～3 日,给药方式为肌肉注射;②猪无名高热实验组给予实施例 3 或 4 的兽用复方氧氟沙星注射液,给药剂量为每公斤体重 5mg(以氧氟沙星计),每日给药 2 次,连续给药 2～3 日,给药方式为肌肉注射;③奶牛乳房炎实验组给予实施例 4 的兽用复方氧氟沙星注射液,给药剂量为每个乳室 10mg(以氧氟沙星计),每日给药 1 次,连续给药 2～3 日,给药方式为灌注;④鸡白痢实验组将实施例 4 的兽用复方氧氟沙星注射液按体积比为 1:1000 加水稀释后供停水 3 小时后的病鸡自由饮用,每日给药 1～2 次,连续给药 2～3 日;对照组和空白组的给药剂量和给药方式与相应疾病的实验组相同;治疗开始后,每日记录患病动物身体变化情况,治疗 2 日后统计治疗结果。

[0044] 结果:见表 2。由表 2 可知,本发明的兽用复方氧氟沙星注射液对仔猪恶性痢疾、猪无名高热、奶牛乳房炎和鸡白痢均有良好疗效。

[0045] 表 2 兽用复方氧氟沙星注射液的临床试验结果

[0046]

治疗疾病名称	组别	病例数	治愈数	治愈率(%)
仔猪恶性痢疾	实验组	1549	1512	97.61
	对照组	893	757	84.77
	空白组	32	14	43.75
猪无名高热	实验组	981	963	98.17
	对照组	372	302	81.18
	空白组	17	5	29.41
奶牛乳房炎	实验组	127	117	92.13
	对照组	67	54	80.60
	空白组	9	3	33.33
鸡白痢	实验组	7921	7673	96.87
	对照组	2187	1835	83.90
	空白组	211	69	32.70

[0047] 试验例 3、兽用复方氧氟沙星注射液的长效性试验

[0048] 方法:将体重为 2±0.5kg 的健康家兔随机分为两组:实验组和对照组,每组 6 只,雌雄各半,实验组给予实施例 4 的兽用复方氧氟沙星注射液,对照组给予实施例 5 的对照单方氧氟沙星注射液;两组均按每公斤体重 5mg(以氧氟沙星计)的剂量肌肉注射给药,分别于给药后 0.5、1、2、4、6、9、12 小时经耳静脉采血 1mL,用三氯乙酸处理去除蛋白,再用孔径为 0.45 μm 的微孔滤膜过滤,滤液用高效液相色谱法测定氧氟沙星的含量,用 MCPKP 软件计算血药浓度和药代动力学参数。

[0049] 结果:见表 3,由表 3 可知,实验组和对照组的血药浓度和药代动力学参数有显著

性差异,说明本发明的兽用复方氧氟沙星注射液具有延长氧氟沙星吸收、增加其体内扩散、延迟其消除的作用。

[0050] 表 3 兽用复方氧氟沙星注射液的长效性试验结果

[0051]

血药浓度和药代动力学参数	实验组	对照组
达峰时间 (h)	1.98	0.73
最大血药浓度 ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$9.321 \pm 0.27$	$4.763 \pm 0.32$
分布半衰期 (h)	$29.131 \pm 33.217$	$17.675 \pm 14.813$
药时曲线下面积 ( $\text{mg} \cdot \text{L} \cdot \text{h}^{-1}$ )	$46.276 \pm 4.758$	$32.732 \pm 2.365$
表观分布容积 ( $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	2.779	1.423

[0052] 试验例 4、兽用复方氧氟沙星注射液的药敏试验

[0053] 方法:挑取肠毒性大肠杆菌(从养猪场和养鸡场的病猪、病鸡上采集典型病料,经病原分离鉴定而得)培养物,划线接种于麦康凯琼脂平板上,将灭菌的圆形不锈钢小管(内径 6mm、外径 8mm、高 10mm)放置于平板上,轻轻加压,使其与平板接触无空隙,每个平板上放置 6 支小管,分别向小管中滴加原浓度药液(以氧氟沙星计浓度为 5mg/mL)、10 倍稀释药液和 100 倍稀释药液,每个浓度药液各加两支小管,注意勿使药液溢出小管,其中实验组所用药液为实施例 1 的兽用复方氧氟沙星注射液,对照组所用药液为实施例 5 的对照单方氧氟沙星注射液,最后置 37℃ 培养 8 ~ 18 小时,观察抑菌圈直径大小。

[0054] 结果:见附图,由附图可知,与对照单方氧氟沙星注射液相比,本发明的兽用复方氧氟沙星注射液对肠毒性大肠杆菌有更强的敏感性。

[0055] 最后说明的是,以上实施例仅用以说明本发明的技术方案而非限制,尽管通过参照本发明的优选实施例已经对本发明进行了描述,但本领域的普通技术人员应当理解,可以在形式上和细节上对其作出各种各样的改变,而不偏离所附权利要求书所限定的本发明的精神和范围。



