

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 45/08

A61K 31/4196

A61P 15/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410051300.9

[43] 公开日 2005 年 6 月 22 日

[11] 公开号 CN 1628854A

[22] 申请日 2004.9.1

[21] 申请号 200410051300.9

[71] 申请人 中山大学

地址 510275 广东省广州市海珠区新港西路
135 号

[72] 发明人 刘晓春 李广丽 林浩然

[74] 专利代理机构 广州知友专利代理有限公司

代理人 宣国华

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 人工诱导石斑鱼性逆转的缓释药物
及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种人工诱导石斑鱼性逆转的缓释药物，其组成及配比如下：芳香化酶抑制剂 1.5 - 15%，医用合成橡胶基质 75 - 90%，固化剂 8.5 - 10%，本发明还公开了该新型缓释药物的制备方法，即将各组分按配比混合均匀并干燥成形，然后冷藏保存。本发明的缓释药物使用时埋植在石斑鱼体内，针对性强，诱导性逆转效果稳定可靠，避免污染水体和鱼体，符合“最小干扰”原则，解决了石斑鱼人工繁殖过程中成熟雄鱼数量不足的问题，能够满足石斑鱼大规模人工育苗对雄鱼的需求。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种人工诱导石斑鱼性逆转的缓释药物，其组分及配比如下：

芳香化酶抑制剂	1.5-15%
医用合成橡胶基质	75-90%
固化剂	8.5-10%

2、根据权利要求1所述的缓释药物，其特征在于所述的芳香化酶抑制剂为法曲唑、伏氯唑、来曲唑、福美司坦或阿那曲唑。

3、根据权利要求1所述的缓释药物，其特征在于所述药物为条状。

4、权利要求1所述的缓释药物的制备方法，其特征在于包括下列步骤：

(1) 将芳香化酶抑制剂和医用未聚合硅橡胶按上述比例配比充分混匀后，再加入凝固剂充分混合均匀；

(2) 在模板的小槽上涂抹花生油，将上述混合物均匀压入模板的小槽中制成条状，在无菌条件下进行干燥；

(3) 将干燥成形的混合物取出即可，冷藏保存。

5、根据权利要求4所述的缓释药物制备方法，其特征在于步骤(2)中混合物是在40℃以下烘干或自然干燥。

6、根据权利要求4所述的缓释药物制备方法，其特征在于步骤(3)中制得的药物于4℃下保存。

人工诱导石斑鱼性逆转的缓释药物及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种用于控制鱼类性别的药物，尤其涉及一种人工诱导石斑鱼性逆转的缓释药物，另外本发明还涉及这种缓释药物的制备方法。

背景技术

石斑鱼为我国名贵的海产经济鱼类之一，属鲈形目（Perciformes）、鲷科（Serranidae）、石斑鱼亚科（Epinephelinae），石斑鱼属（*Epinephelus*），为雌雄同体鱼类，其个体发育过程中先雌后雄，存在性逆转现象。全世界已报道有 400 多种石斑鱼，我国大陆沿海已记录 45 种。石斑鱼肉质鲜美，营养丰富，经济价值甚高，是我国沿海主要的海水经济养殖鱼类。但石斑鱼苗种的大规模人工繁育技术尚未成熟，目前养殖的苗种仍主要来源于自然海区捕捞和进口，其主要原因之一在于石斑鱼生活史中存在性逆转现象，在人工繁殖过程中经常会出现雄鱼数量不足的问题，严重制约了石斑鱼苗种的规模化生产和增养殖事业的发展。因此，获得数量充足、雌雄同步成熟的雄鱼，是发展石斑鱼增养殖事业的关键。

实验证明，外源激素可以诱导石斑鱼性逆转。桔点石斑鱼、巨石斑鱼、点带石斑鱼、青石斑鱼、赤点石斑鱼等多种石斑鱼通过投喂含 17α -甲基睾酮、睾酮等雄激素的药饵一定时间后，都成功诱导了性逆转。但投喂法具有费工费时、鱼体由于摄食不均而效果不稳定、同时还容易污染水体、鱼体可能还有药物残留等多种弊端，不符合“最小干扰”原则。

发明内容

本发明的目的在于提供一种可埋植在雌性石斑鱼体内、诱导性逆转效果稳定可靠且符合“最小干扰”原则的缓释药物，以解决人工繁殖过程中成熟雄鱼数量不足

的问题，进一步满足石斑鱼大规模人工育苗对雄鱼的需求。本发明的另一目的在于提供该缓释药物的制备方法。

本发明的目的通过以下技术方案予以实现：

本发明提供一种人工诱导石斑鱼性逆转的新型缓释药物，其组成及配比如下：

芳香化酶抑制剂	1.5-15%
医用合成橡胶基质	75-90%
固化剂	8.5-10%

本发明所述的芳香化酶抑制剂为法曲唑、伏氯唑、来曲唑、福美司坦或阿那曲唑。

为提高针对性、稳定诱导性逆转效果、以及避免水体和鱼体污染，使用时将药物埋植于雌性石斑鱼体内；为便于埋植，本发明药物制成条状。

本发明提供的新型缓释药物的制备方法，包括以下步骤：

(1) 将芳香化酶抑制剂和医用未聚合硅橡胶按以上配比充分混匀，再加入凝固剂，充分混合均匀；

(2) 在模板上涂抹花生油，将上述混合物均匀压入模板中制成条状，在无菌条件下进行干燥；

(3) 将干燥成形的混合物取出即可，冷藏保存。

本发明所述的制备方法，其步骤(2)中的模板具有小槽，以便制得的药物为条状。

本发明所述的制备方法，其步骤(2)中混合物是在40℃以下烘干或自然干燥。

本发明所述的制备方法，其步骤(3)中制得的药物于4℃下保存。

本发明的缓释药物一般在繁殖季节前1—2个月埋植使用，选择低龄雌性石斑鱼

进行埋植，以诱导其性转变为功能性雄鱼。埋植前测量每尾石斑鱼的体长、体重，并鉴定年龄，根据实际情况确定埋植剂量，一般剂量为每公斤体重的鱼植入 1-10mg 缓释药物。埋植前将石斑鱼麻醉，用消毒后的眼科刀在鱼腹部小心划一个约 2mm 的刀口，注意应将腹膜也划开，但不能损伤内脏。然后，用消毒过的镊子把药条轻轻塞入腹腔内。伤口涂上抗生素，不需缝合。手术后的鱼类经消毒液浸泡后放入网箱养殖，术后鱼类 100%存活，15 天后即可见到明显的性逆转效果。本发明作为一种可有效阻止雄激素转化为雌激素的药物，可影响脊椎动物正常性分化和性腺发育，使雄性率增加，或使雌性动物转变成雄性。

本发明具有以下优点：本发明的新型缓释药物使用时埋植在雌性石斑鱼体内，针对性强，诱导性逆转效果稳定可靠，避免污染水体和鱼体，符合“最小干扰”原则，解决了人工繁殖过程中成熟雄鱼数量不足的问题，能够满足石斑鱼大规模人工育苗对雄鱼的需求。

具体实施方式

实例一：

1. 本发明缓释药物的组成

本发明缓释药物的组成及配比如下：

法曲唑（Fadrozole）15 克，silastic 牌 MDX4-4210 型医用合成橡胶基质（silastic MDX4-4210 medical grade elastomer base）75 克，silastic 牌 MDX4-4210 型固化剂（silastic MDX4-4210 curing agent）10 克。

2. 本发明缓释药物的制备方法

（1）将上述芳香化酶抑制剂和医用未聚合硅橡胶充分混匀，然后加入凝固剂，再充分混合均匀；

(2) 在设有小槽的特制模板上涂抹植物油, 把混合物用特制工具均匀压入模板小槽中, 无菌条件下 40℃ 以下烘 24h;

(3) 用镊子将干燥成形的混合物药条取出, 放入 4℃ 冰箱保存备用。根据所用芳香化酶抑制剂法曲唑 (Fadrozole) 用量和制成的药条数量, 计算每根药条所含的药物剂量。

3. 本发明缓释药物的使用方法

本发明的新型缓释药物一般在繁殖季节前 1—2 个月使用, 选择低龄雌性石斑鱼进行埋植, 以诱导其性转变为功能性雄鱼。按每公斤石斑鱼体重埋植 10mg 芳香化酶抑制剂的剂量, 将药条埋植入石斑鱼腹部。埋植前将石斑鱼麻醉, 用消毒后的眼科刀在鱼腹部划一个约 2mm 的刀口, 注意应将腹膜也划开, 但不能损伤内脏, 然后用消毒镊子把药条轻轻塞入腹腔内。伤口涂上抗生素, 不需缝合。手术后的鱼类经消毒液浸泡后放入网箱养殖, 术后鱼类 100% 存活, 15 天后腹部挤压检查, 部分雌鱼已转变为功能性雄鱼, 排精率为 20.7%, 精子密度和活力与正常雄鱼对照组无明显差异。

实例二:

1. 本发明缓释药物的组成

本发明缓释药物的组成及配比如下:

伏氯唑 (Vorzole) 1.5 克, silastic 牌 MDX4-4210 型医用合成橡胶基质 (silastic MDX4-4210 medical grade elastomer base) 90 克, silastic 牌 MDX4-4210 型固化剂 (silastic MDX4-4210 curing agent) 8.5 克。

2. 本发明缓释药物的制备方法

与实例一不同的是: 步骤 (2) 中混合物是在无菌条件下自然干燥成形。

3. 本发明缓释药物的使用方法

与实施例一不同的是：按每公斤石斑鱼体重埋植 1mg 芳香化酶抑制的剂量，将药条埋植入雌性石斑鱼腹部。术后鱼类 100%存活，15 天后腹部挤压检查，部分雌鱼已转变为功能性雄鱼，排精率为 12.9%，精子密度和活力与正常雄鱼对照组无明显差异。

实例三：

1、发明缓释药物的组成

本发明缓释药物的组成及配比如下：

来曲唑（Letrozole） 10 克，silastic 牌 MDX4-4210 型医用合成橡胶基质（silastic MDX4-4210 medical grade elastomer base）81 克，silastic 牌 MDX4-4210 型固化剂（silastic MDX4-4210 curing agent）9 克。上述来曲唑（Letrozole）还可使用福美司坦（Formestane）或阿那曲唑（Anastrozole）替代。

2、 本发明缓释药物的制备方法

与实例一不同的是：步骤（2）中混合物是在无菌条件下自然干燥成形。

3.、本发明缓释药物的使用方法

与实施例一不同的是：按每公斤石斑鱼体重埋植 5mg 芳香化酶抑制的剂量，将药条埋植入雌性石斑鱼腹部。术后鱼类 100%存活，15 天后腹部挤压检查，部分雌鱼已转变为功能性雄鱼，排精率为 15.8%，精子密度和活力与正常雄鱼对照组无明显差异。