

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810059926.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/5383 (2006.01)

A61K 31/4706 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 8 月 20 日

[11] 公开号 CN 101244065A

[22] 申请日 2008.3.4

[21] 申请号 200810059926.2

[71] 申请人 浙江省农业科学院

地址 310021 浙江省杭州市石桥路 198 号

[72] 发明人 卢福庄 张雪娟 付 媛 冯尚连

周永学 程菊芬 陈学智

[74] 专利代理机构 杭州丰禾专利事务所有限公司

代理人 沈伾伾

权利要求书 2 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

防治家畜球虫病和菌痢病的联合缓释剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了防治家畜球虫病和菌痢病的联合缓释剂及其制备方法、属于家畜寄生虫及菌痢病的防治技术领域。该剂以磷酸伯氨喹啉和左氧氟沙星及  $\beta$ -环糊精为原料,按重量份 1:13~15:14~16 配制而成。具有用药量少,仅为口服防治用药量的 1/4~1/2,节省药费开支 50%~75%;安全性高,无副作用;使用方便,注射 2~5 天后即能见效,并在 2 个月内能防治再次感染;促进家畜生长显著等特点。本发明缓释剂,为养殖户提供了一种可供轮换,穿梭使用的新药,可在家畜生产领域中推广应用。

1、防治家畜球虫病和菌痢病的联合缓释剂，其特征在于：该联合缓释剂以磷酸伯氨喹啉和左氧氟沙星及 $\beta$ -环糊精按重量份 1：13~15：14~16 配制而成。

2、按权利要求 1 所述的联合缓释剂，其特征在于：该联合缓释剂以磷酸伯氨喹啉和左氧氟沙星及 $\beta$ 环糊精按重量份 1：14：15 配制而成。

3、制备权利要求 1 或 2 所述联合缓释剂的方法，其特征在于按以下步骤进行：

(1) 将盐酸、无离子水和 EDTA-2Na 按体积重量 0.8~1.8 毫升：100 毫升：0.02~0.04 克比例，先将盐酸和无离子水混合，再将 EDTA-2Na 加入该液溶解后，备用；

(2) 将抗菌药剂左氧氟沙星与步骤 (1) 的溶液，按重量体积 1 克：5.0~6.0 毫升比例混合，经 40℃ 水浴加热、搅拌至药物完全溶解，备用；

(3) 将 $\beta$ 环糊精与无离子水，按重量体积 1 克：0.9~1.0 毫升比例混合，研磨 25 分钟成糊状，备用；

(4) 将步骤 (2) 左氧氟沙星溶液倒入步骤 (3) 糊状 $\beta$ 环糊精中，搅拌 30~50 分钟后，置室温下继续包合 1~3 天；

(5) 将抗球虫药剂磷酸伯氨喹啉和溶剂二甲亚砜及无离子水，按重量体积 1 克：14~16 毫升：10 毫升比例混合，经 38℃ 水浴加热，搅拌至药物完全溶解；

(6) 将步骤 (5) 磷酸伯氨喹啉溶液倒入步骤 (4) 左氧氟沙星与 $\beta$ 环糊精包合物中，搅拌 30~60 分钟，置 30~40℃ 下至自然干燥，粉碎、过 100 目筛，成粉状联合缓释剂；

(7) 将步骤(6)粉状联合缓释剂分装、封口即成联合缓释剂粉针剂产品；  
或将步骤(6)粉状联合缓释剂与灭菌生理盐水，按重量体积1克：10毫升比例  
配制、装瓶、灭菌、封口即成联合缓释剂注射剂产品。

## 防治家畜球虫病和菌痢病的联合缓释剂及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及家畜寄生虫及病害的防治技术领域，尤其是涉及防治家畜球虫病及细菌性痢疾病的联合缓释剂及其制备方法。

### 背景技术

球虫病和大肠杆菌、沙门氏菌、志贺氏菌、魏氏梭菌、肠炎球菌、霍乱弧菌等引起的痢疾（简称细菌性痢疾）是仔猪和兔常见的腹泻病，发病率达 25～91%，并且球虫和细菌常常混合感染，引起仔猪和兔严重腹泻、精神沉郁、生长停滞、消瘦，发病后 7 天左右多因极度衰竭死亡或脱水死亡，如果治疗措施不得当，死亡率可达 35～79%，给养殖业造成重大经济损失。球虫病和细菌性痢疾病在我国各地家畜中广泛流行，并呈逐年上升趋势。球虫和细菌引起的腹泻在临床上症状相似，难以鉴别，并且常呈混合感染，若单独使用抗球虫药或抗菌药，则不能同时治疗球虫和细菌引起的腹泻病，因此，必须采用抗菌药和抗球虫药同时口服。但口服药物仅有临时治疗作用，无长时间的防治效果，并须连续口服用药 3～7 天（一至二个疗程）才能达到治疗目的，则其防治成本较高，并常引起药物中毒及畜产品中的药物残留。针对上述问题，本发明申请人已于 2004 年申请并获得了发明专利（ZL200410006229.2）“防治仔猪和兔球虫病及菌痢病联合缓和剂及其制备”，2006 年申请了（申请号：200610053494.5）“防治兔、鸡球虫病及鸡住白虫病缓和剂及其制备方法”的发明专利。前者配方主要

为地克珠利+氟哌酸或环丙沙星+ $\beta$ -环糊精；后者配方主要为磷酸伯胺喹啉+ $\beta$ -环糊精。

众所周知，球虫和细菌性痢疾对任何一种长期使用的药物均易产生耐药性而逐步降低治疗效果，为了延缓耐药性的产生，在生产上通常采用数种药物的轮换用药和穿梭用药。为此，我们在上述专利技术基础上，又进一步筛选出敏感药物并解决提高药物包合率等问题，研制成新的，可供选择使用的防治家畜球虫病及细菌性痢疾病的联合缓释注射剂。

## 发 明 内 容

本发明目的是，针对目前家畜球虫病和细菌性痢疾病常呈混合、重复感染以及球虫和痢疾菌对长期使用的药物易产生耐药性等问题，提出一种释放药物缓慢，短期治疗和长期预防效果均好，使用方便，成本低廉的防治家畜球虫病及细菌性痢疾病的联合缓释剂；本发明的另一目的是提出该联合缓释剂的制备方法。

本发明目的是通过下述技术方案予以实现。

防治家畜球虫病和菌痢病的联合缓释剂，该联合缓释剂以磷酸伯氨喹啉和左氧氟沙星及 $\beta$ -环糊精为原料，按重量份 1：13~15：14~16 配制而成。

所述联合缓释剂配方可进一步优化为：以磷酸伯氨喹啉和左氧氟沙星及 $\beta$ -环糊精按重量份 1：14：15 配制而成。

防治家畜球虫病和菌痢病联合缓释剂的制备方法，按以下步骤制备而成：

(1) 将盐酸、无离子水和 EDTA-2Na 按体积重量 0.8~1.8 毫升：100 毫升

: 0.02~0.04 克比例, 先将盐酸和无离子水混合, 再将 EDTA-2Na 加入该液溶解后, 备用;

(2) 将抗菌药剂左氧氟沙星与步骤(1)的溶液, 按重量体积 1 克: 5.0~6.0 毫升比例混合, 经 40℃水浴加热、搅拌至药物完全溶解, 备用;

(3) 将  $\beta$  环糊精与无离子水, 按重量体积 1 克: 0.9~1.0 毫升比例混合, 研磨 25 分钟成糊状, 备用;

(4) 将步骤(2)左氧氟沙星溶液倒入步骤(3)糊状  $\beta$  环糊精中, 搅拌 30~50 分钟后, 置室温下继续包合 1~3 天;

(5) 将抗球虫药剂磷酸伯氨喹啉和溶剂二甲亚砜(DMSO)及无离子水, 按重量体积 1 克: 14~16 毫升: 10 毫升比例混合, 经 38℃水浴加热, 搅拌至药物完全溶解;

(6) 将步骤(5)磷酸伯氨喹啉溶液倒入步骤(4)左氧氟沙星与  $\beta$  环糊精包合物中, 搅拌 30~60 分钟, 置 30~40℃下至自然干燥, 粉碎、过 100 目筛, 成粉状联合缓释剂;

(7) 将步骤(6)粉状联合缓释剂分装、封口即成联合缓释剂粉针剂产品; 或将步骤(6)粉状联合缓释剂与灭菌生理盐水, 按重量体积 1 克: 10 毫升比例配制、装瓶、灭菌、封口即成联合缓释剂注射剂产品。

本发明的有益效果是:

一、通过本发明将抗痢疾细菌药物左氧氟沙星与抗球虫药物伯氨喹啉, 包合到  $\beta$  环糊精糖苷键环状结构中, 形成超微囊状包合物, 注射致动物体内后,

使病畜在 2~5 天起见效得到治疗，同时，其维持高强度免疫反应的药物浓度时间比注射同药物水针剂可延长 50~55 天（见试验例 3），因此在注射后 2 个月内还能有效地防治球虫病和细菌性痢疾病的再次感染，取得较理想的防治效果；经对家畜批量防治试验，对球虫病和 / 或痢疾细菌等病感染者均有良好防治效果，其中，注射本缓释剂的治愈率高于口服相同药物的处理组，兔的死亡率比口服药物组降低了 13.3 个百分点（见试验例 1）；本缓释剂 5~40 天仔猪治愈率为 100%，至 60 天时为 96.7%，仔猪死亡率为 0，而口服伯氨喹啉和左氧氟沙星的仔猪球虫病和大肠杆菌等病的治愈率为 56.7%~90.07%，死亡率为 10.0%（见试验例 2）。

二、本发明缓释剂与地克珠利+氟哌酸或环丙沙星+ $\beta$ -环糊精缓释剂相比，氟哌酸与环丙沙星主要对需氧革兰阴性杆菌的抗菌活性高，而左氧氟沙星除对需氧革兰阴性杆菌抗菌活性高外，对厌氧革兰氏阳性菌群也具高的抗菌活性，故具更广谱的抗菌作用，因此，以本发明缓释剂防治的病兔全部治愈，而且在考察期内没有复发；而地克珠利+氟哌酸缓释剂防治还有 6%~10%的兔不能治愈，原因在于长期口服或注射某些药物进行防治的地方，球虫与引起痢疾的菌源会对该药物产生耐药性，从而降低其疗效（见试验例 4）。

与伯氨喹啉+ $\beta$ -环糊精的缓释剂相比，由伯氨喹啉制备的缓释剂对防治兔球虫病引起的腹泻有很好的效果，但对大肠杆菌等有害菌引起的腹泻效果不理想；本发明将伯氨喹啉和左氧氟沙星制成联合缓释剂，对球虫和大肠杆菌等病均有防治作用，对治疗兔腹泻效果非常显著，而且药效持续时间长，深受试用者的欢迎（见试验例 5）。

三、综上所述，本联合缓释剂具有以下特点：一是用药量少，仅为口服防治用药量的 1/4~1/2，即节省药费开支 50%~75%；二是安全性高，无副作用；三是长效；四是使用方便，家畜注射一针即可同时防治球虫病和细菌性痢疾病或其中任何一种病，易于推广应用；五是促进家畜生长，比口服防治的家畜体重增加明显。因此，本发明缓释剂，为养殖户提供了一种可供轮换，穿梭使用的新药，以达到提高防治效果与延缓对药物产生抗性的目的。

### 具体实施方式

以下通过实施例和试验例对本发明作进一步的详细说明。

所用材料：

磷酸伯氨喹啉：浙江国邦兽药有限公司产品，含量为 $\geq 99\%$ ；

左氧氟沙星：浙江司太立制药有限公司生产，含量为 $\geq 98.5\%$ ；

二甲亚砜：上海金山化工厂生产，含量为 $\geq 99\%$ ；

$\beta$  环糊精：陕西省礼泉化工有限实业公司生产；

盐酸：杭州化学试剂有限公司生产，12N，分析纯；

实施例 1：（防治家畜球虫病和菌痢病联合缓释剂的制备 1）

按以下步骤进行：

（1）将 63 毫升盐酸加入到 3500 毫升无离子水中混合，再加入 1.4 克 EDTA-2Na，混合、搅拌至溶解；

（2）把 650 克左氧氟沙星与步骤（1）盐酸与无离子水及 EDTA-2Na 的 3250 毫升溶液混合，经 40℃ 水浴加热、搅拌至药物完全溶解；

（3）将粉状  $\beta$  环糊精 700 克加入无离子水 630 毫升，研磨 25 分钟呈糊状；



(4) 将步骤(2)左氧氟沙星溶液倒入步骤(3)糊状 $\beta$ 环糊精中,搅拌30~50分钟后,置室温下继续包合1天;

(5) 将粉状抗球虫药剂磷酸伯氨喹啉50克和溶剂二甲亚砜700毫升及无离子水500毫升混合,在38℃水浴上加热,搅拌,直至药物完全溶解成红色透明液体;

(6) 将步骤(5)制备的磷酸伯氨喹啉溶液倒入步骤(4)左氧氟沙星与 $\beta$ 环糊精包合物中,搅拌30分钟后,置30~40℃下直至干燥,粉碎过100目筛,即成联合缓释剂粉剂;

(7) 将步骤(6)联合缓释剂粉剂分装,封口即成本联合缓释剂粉针剂产品;或将步骤(6)粉剂与生理盐水按重量体积比1克:10毫升配制,分装、灭菌、封口,即成本联合缓释剂注射剂产品。

#### 实施例2:(防治家畜球虫病和菌痢病联合缓释剂的制备2)

本例中,先把52毫升盐酸倒入4000毫升无离子水中,再加入1.2克EDTA-2Na搅拌至溶解后,取其中3850毫升溶液与700克左氧氟沙星混合,并以40℃水浴加热搅拌至完全溶解; $\beta$ 环糊精与无离子水的重量体积比为750克:712.5毫升搅拌成糊状;将左氧氟沙星溶液倒入糊状 $\beta$ 环糊精中,搅拌50分钟后,置室温继续包合3天;将磷酸伯氨喹啉50克和二甲亚砜750毫升及无离子水500毫升混合;将磷酸伯氨喹啉溶液倒入上述左氧氟沙星与 $\beta$ 环糊精包合物中,搅拌60分钟;其余步骤与工艺均同于实施例1。

#### 实施例3:(防治家畜球虫病和菌痢病联合缓释剂的制备3)

本例中,先把 36 毫升盐酸倒入 4500 毫升蒸馏水中,再加入 0.90 克 EDTA-2Na 搅拌至溶解后,取其中 4500 毫升溶液与 750 克左氧氟沙星混合,并在 40℃ 水浴加热搅拌至完全溶解;  $\beta$  环糊精与无离子水的重量体积比为 800 克: 800 毫升搅拌成糊状; 将左氧氟沙星溶液倒入糊状  $\beta$  环糊精中, 搅拌 40 分钟后, 置室温继续包合 2 天; 磷酸伯氨喹啉 50 克和二甲亚砜 800 毫升及无离子水 500 毫升混合; 将磷酸伯氨喹啉溶液倒入左氧氟沙星与糊状  $\beta$  环糊精中, 搅拌 40 分钟后, 置室温继续包合 45 分钟; 其余步骤与工艺均同于实施例 1。

试验例 1: (注射缓释剂、药物拌料饲喂及不用药对照对肉兔治疗试验)

把实施例 1、实施例 2 和实施例 3 制备的缓释剂分别称之为 I 号联合缓释剂、II 号联合缓释剂和 III 号联合缓释剂。挑选球虫和大肠杆菌混合感染的肉兔 230 只, 分成 5 组, 第 1 组、第 2 组和第 3 组各 50 只兔, 每只兔按 1 毫升/千克体重的剂量, 在试验开始时分别注射 I 号联合缓释剂、II 号联合缓释剂或 III 号联合缓释剂一次, 并且饲喂与对照组相同的饲料; 第 4 组 50 只兔按照伯氨喹啉 3 毫克/千克饲料、左氧氟沙星 5 毫克/千克饲料的剂量拌料饲喂; 第 5 组 30 只兔为对照, 不用任何抗球虫药和抗细菌性痢疾药。在试验开始当天 (0 天)、试验开始后 5 天、20 天、30 天、40 天和 60 天早晨采兔粪检测球虫卵囊数和大肠杆菌数, 每天观察记载各组兔的拉痢情况及死亡数, 计算球虫病和大肠杆菌病的治愈率和兔的死亡率。结果见表 1。

试验表明, 注射三种联合缓释剂的治愈率高于口服相同药物的处理组, 兔的死亡率比口服药物组降低了 13.3 个百分点。而口服药物组又明显优于不用药对照组。

表 1 不同联合缓释剂对兔球虫和大肠杆菌的治愈率及兔死亡率情况

组 别		防治时间 (天)					
		0	5	20	30	40	60
I 号联合缓释剂	阳性数	50	0	0	0	1	2
	治愈率 (%)	0	100	100	100	98.0	96.0
	死亡数	0	0	0	0	0	0
	死亡率 (%)	0	0	0	0	0	0
II 号联合缓释剂	阳性数	50	0	0	0	0	1
	治愈率 (%)	0	100	100	100	100	98.0
	死亡数	0	0	0	0	0	0
	死亡率 (%)	0	0	0	0	0	0
III 号联合缓释剂	阳性数	50	1	0	0	0	1
	治愈率 (%)	0	98.0	100	100	100.0	98.0
	死亡数	0	0	0	0	0	0
	死亡率 (%)	0	0	0	0	0	0
口服伯氨喹啉及左氧氟沙星	阳性数	50	14	10	5	2	1
	治愈率 (%)	0	68.0	74.0	84.0	88.0	90.0
	死亡数	0	2	3	3	3	4
	死亡率 (%)	0	6.7	10.0	10.0	10.0	13.3
不用药对照	阳性数	30	26	21	18	17	16
	死亡数	0	4	9	12	13	14
	死亡率 (%)	0	13.3	30.0	40.0	43.3	46.7

试验期间第 1~5 组兔的平均增重分别为 2.00 千克、2.04 千克、2.02 千克、1.77 千克和 1.15 千克；饲料增重比分别为 2.75:1、2.70:1、2.76:1、3.27:1 和 5.04:1；防治费用缓释剂组约为 0.26 元/只，口服药物组为 0.95 元/只，使用缓释剂比口服药物节省 72.6%。

试验例 2：（注射缓释剂、药物拌料饲喂及不用药对照对仔猪治疗试验）

挑选有球虫病和/或菌痢病感染症状的仔猪 150 头，均分 5 组，每组 30 头。第 1~3 组分别注射由实施例 1~3 制备的 I 号联合缓释剂、II 号联合缓释剂和 III 号联合缓释剂，剂量为 0.5 毫升/千克体重；第 4 组以伯氨喹啉 3 毫克/千克饲料、左氧氟沙星 5 毫克/千克饲料的剂量拌料饲喂治疗；第 5 组为不用药的对

照组。在试验开始当天（0天）、试验开始后5天、20天、30天、40天和60天早晨采仔猪粪检测球虫卵囊数和大肠杆菌数，每天观察记载各组仔猪的拉痢情况及死亡数，计算球虫病和大肠杆菌病的治愈率和仔猪的死亡率。结果见表2。

表2 联合缓释剂对仔猪球虫病和菌痢病的治愈率及死亡率

组别		防治前后（0-60天）					
		0	5	20	30	40	60
I号联合缓释剂	阳性数	30	0	0	0	0	1
	治愈率（%）	/	100	100	100	100	96.7
	死亡数	0	0	0	0	0	0
	死亡率（%）	0	0	0	0	0	0
II号联合缓释剂	阳性数	30	0	0	0	0	1
	治愈率（%）	/	100	100	100	100	96.7
	死亡数	0	0	0	0	0	0
	死亡率（%）	0	0	0	0	0	0
III号联合缓释剂	阳性数	30	0	0	0	0	1
	治愈率（%）	/	100	100	100	100	96.7
	死亡数	0	0	0	0	0	0
	死亡率（%）	0	0	0	0	0	0
口服伯氨喹啉及左氧氟沙星	阳性数	30	11	5	2	1	0
	治愈率（%）	/	56.7	73.3	83.3	86.7	90.0
	死亡数	0	2	3	3	3	3
	死亡率（%）	0	6.7	10.0	10.0	10.0	10.0
不用药对照	阳性数	30	27	21	20	19	18
	死亡数	0	3	9	10	11	12
	死亡率（%）	0	10.0	30.0	33.3	36.7	40.0

试验结果表明在注射I号、II号和III号联合缓释剂后，5~40天仔猪球虫病和大肠杆菌病的治愈率均达到100%，到60天时为96.7%，这三组仔猪的死亡率为0。而口服伯氨喹啉和左氧氟沙星的仔猪球虫病和大肠杆菌等病的治愈率为

56.7%~90.07%，死亡率为 10.0%。不用药对照组仔猪的死亡率达到 40.0%。

试验期间第 1~5 组仔猪的平均增重分别为 26.3 千克、27.2 千克、26.8 千克、22.3 千克和 18.2 千克；饲料增重比分别为 1.98、1.89、1.94、2.11 和 2.77:1；防治费用缓释剂组约为 0.55 元/头，口服药物组为 2.50 元/头，使用缓释剂比口服药物节省 78.0%。

试验例 3：（肉兔注射缓释剂和普通注射剂后药物在体内消长对比试验）

挑选健康肉兔 6 只，体重 2~2.5kg，均分 2 组，每组 3 只，第 1 组注射按实施例 2 制备的 II 号联合缓释剂，第 2 组注射磷酸伯氨喹啉水剂与左氧氟沙星氯化钠注射剂，剂量均按 0.4ml /kg 体重，颈部皮下注射。两组试验兔分别在 0、7、10、15、30、40、50、60、70、80、90 天采血一次，分离血清，用抗磷酸伯氨喹啉+左氧氟沙星兔血清，作 Dot-ELISA 检测，检查待检血清中有无抗原（磷酸伯氨喹啉+左氧氟沙星）存在。结果见表 3。

表 3. 检测兔血清中伯氨喹啉和左氧氟沙星消长情况

组别	注射天数及 Dot-ELISA 反应强度										
	0	7	10	15	30	40	50	60	70	80	90
1	-	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++	++	+
2	-	++++	++++	+++	+	+	-	-	-	-	-

由表 3 可见，注射缓释剂维持高强度免疫反应的药物浓度时间比注射水针剂分别延长了 50~55 天。缓释剂在体内确有长期释放药物的作用。

试验例 4：（本缓释剂与地克珠利+氟哌酸缓释剂对兔病防治效果对比试验）

在一个经常使用地克珠利(口服)防治兔球虫病已有 5~6 年历史的兔场，做了以本发明实施例 2 制备的 II 号联合缓释剂与以地克珠利+氟哌酸制备的缓释剂防治球虫和大肠杆菌混合感染病的试验，结果见表 4。以本发明缓释剂防治的病兔全部治愈，而且在考察期内没有复发。而地克珠利+氟哌酸缓释剂防治还有 6%~10%的兔不能治愈。原因在于在长期使口服某种药物防治球虫病的地方，球

虫会对该药物产生耐药性，从而降低其疗效。

表4 本发明缓释剂与地克珠利+氟哌酸缓释剂的对比试验

组 别	指 标	防治时间（天）					
		0	5	20	30	40	60
实施例2 缓释剂	阳性数	50	0	0	0	0	0
	治愈率(%)	/	100	100	100	100	100
	死亡数		0	0	0	0	0
	死亡率(%)		0	0	0	0	0
地克珠利 +氟 哌酸缓释 剂	阳性数	50	3	3	3	3	4
	治愈率(%)	/	94	92	92	92	90
	死亡数		0	1	1	1	1
	死亡率(%)		0	2	2	2	2

伯氨喹啉是近年才发现有强大抗球虫作用的药物，目前尚未发现有其耐药虫株存在的报道。已有不少试用者反映本发明(伯氨喹啉+左氧氟沙星)缓释剂防治球虫病的效果要优于地克珠利+氟哌酸缓释剂的效果。本缓释剂的研制成功使用户可以有不同的抗球虫和抗细菌性痢疾病的缓释剂轮换用药，防止或减缓球虫等微生物耐药性的产生。

试验例5：(本发明缓释剂与伯氨喹啉缓释剂防治兔腹泻病的效果比较)

表5 本发明缓释剂与伯氨喹啉缓释剂对不明病因兔腹泻防治效果比较

组 别	指 标	防治时间（天）					
		0	5	20	30	40	60
本发明实 施例2 缓释剂	阳性数	50	2	1	0	0	0
	治愈率(%)	/	96	96	98	98	98
	死亡数		0	1	1	1	1
	死亡率(%)		0	2	2	2	2
伯氨喹啉 缓释剂	阳性数	50	26	24	22	17	19
	治愈率(%)	/	46	46	48	58	52
	死亡数		1	3	4	4	5
	死亡率(%)		2	6	8	8	10

可引起兔腹泻的病因很多，但最常见的是由球虫和大肠杆菌等引起的腹泻

病。由伯氨喹啉制备的缓释剂对防治兔球虫病引起的腹泻有很好的效果，对大肠杆菌等有害菌引起的腹泻效果不理想。本发明将伯氨喹啉和左氧氟沙星制成联合缓释剂，对球虫和大肠杆菌等病均有防治作用的，对治疗兔腹泻效果非常显著(见表 5)，而且药效持续时间长。

农村的养兔户缺少仪器设备，对于由什么病因引起兔腹泻大多辨别不清，本发明缓释剂对不明病因的兔腹泻有很好的疗效，只要打一针，大多数腹泻病都能治好，而且在 2 个月内没有复发。极大地方便了农民自己用药防治兔腹泻。而单纯防治球虫病的伯氨喹啉缓释剂效果明显要逊色，兔的死亡率也较高。长期腹泻的兔抵抗力弱，仅吃料不长肉，影响养兔效益。

试验例 6：（本发明缓释剂与左氧氟沙星氯化钠注射剂治疗仔猪腹泻病的效果）

拉痢仔猪 80 头，分两组，每组 40 头，试验组按每头猪每千克体重 0.5mL 的剂量一次注射本发明实施 2 方法制备的 II 号联合缓释注射剂，对照组按每千克体重 0.2mL 注射盐酸左氧氟沙星氯化钠注射剂，每天 2 次，连用 7 天。结果试验组的治愈率为 100%，而对照组的治愈率为 83%。联合缓释剂治疗效果优于普通盐酸环丙沙星氯化钠注射剂。