



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102697725 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201210186098. 5

(22) 申请日 2012. 06. 07

(71) 申请人 山东省健牧生物药业有限公司

地址 250100 山东省济南市历城区桑园路 4
号

(72) 发明人 黄迪海 秦卓明 张再辉 张华

刘霞 张伟 张从敬 杨波

(74) 专利代理机构 济南泉城专利商标事务所

37218

代理人 李桂存

(51) Int. Cl.

A61K 9/107(2006. 01)

A61K 31/496(2006. 01)

A61K 47/44(2006. 01)

A61P 31/04(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

一种兽用乳酸环丙沙星注射液及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及兽类用药技术领域,特别涉及一种兽用乳酸环丙沙星注射液,由以下重量百分比的组分组成:以环丙沙星计的乳酸环丙沙星 4 ~ 10%,聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油 10 ~ 15%,卡波姆 0. 5 ~ 1. 0%,亚硫酸氢钠 0. 1%,乙二胺四乙酸二钠 0. 01%,注射用水加至 100%。本发明注射液使用方便,与常规注射剂相比,注射次数由 2 次 / 日减少至 1 次 / 日,既节约了治疗费用,又减少了动物因多次注射引起的应激反应,细菌不容易产生耐药性;低毒,疗效可靠,作用持久,可有效治疗仔猪白痢、鸡白痢;猪肌肉注射半衰期为 22. 96h,相当于普通注射液(4. 6h)的 5 倍。

1. 一种兽用乳酸环丙沙星注射液,其特征在於由以下重量百分比的组分组成:
以环丙沙星计的乳酸环丙沙星 4% ~ 10%,
聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油 10% ~ 15%,
卡波姆 0.1% ~ 0.5%,
亚硫酸氢钠 0.1%,
乙二胺四乙酸二钠 0.01%,
注射用水加至 100%,
卡波姆粘度为 30000 ~ 40000 mPa · s。
2. 根据权利要求 1 所述的兽用乳酸环丙沙星注射液,其特征在於由以下重量百分比的组分组成:
以环丙沙星计的乳酸环丙沙星 8%,
聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油为 12%,
卡波姆 0.25%,
亚硫酸氢钠 0.1%,
乙二胺四乙酸二钠 0.01%,
注射用水加至 100%。
3. 一种权利要求 1 或 2 所述的兽用乳酸环丙沙星注射液的制备方法,其特征是包括以下步骤:
 - ①乳酸环丙沙星加入一定量的注射用水,溶解,加入卡波姆,分散均匀,调节 pH 值至 3.8 ~ 4.2,加入聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油,混匀,得液体 a;
 - ②亚硫酸氢钠、乙二胺四乙酸二钠分别用一定量的注射用水溶解得液体 b、液体 c,
 - ③将液体 a、液体 b、液体 c 混合,加注射用水至全量,加入注射级活性炭,搅拌吸附 10 ~ 15min ;④ 0.45 μ m 钛棒过滤,即得。
4. 根据权利要求 3 所述的制备方法,其特征在於步骤①中溶解乳酸环丙沙星的注射用水量为总注射用水量的 30-40%。
5. 根据权利要求 3 所述的制备方法,其特征在於步骤②中溶解亚硫酸氢钠、乙二胺四乙酸二钠的注射用水量分别为总注射用水量的 5-10%。
6. 根据权利要求 3 所述的制备方法,其特征在於步骤①中乳酸环丙沙星加入一定量的注射用水,加热至 40 ~ 50℃,搅拌溶解。
7. 根据权利要求 3 所述的制备方法,其特征在於步骤①中用氢氧化钠调节 pH 值。

一种兽用乳酸环丙沙星注射液及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及兽类用药技术领域,特别涉及一种兽用乳酸环丙沙星注射液,还涉及所述兽用乳酸环丙沙星注射液的制备方法。

[0002] 背景技术

随着我国养殖业向集约化、规模化发展,畜禽疾病的发病率也逐年上升,新的疾病不断增加,尤其是畜禽细菌性疾病、病毒性疾病等具有迅速蔓延的趋势,成为困扰我国养殖业的重要疾病。细菌性疾病约占畜禽发病总数的 40%,混合感染占畜禽发病总数的 60% 左右,细菌性疾病是当前畜禽疾病的主要传染病。现代畜牧业的快速发展,对兽药提出了安全、价廉、高效的要求。为适应这些要求,缓释制剂得研究开发已成热点。乳酸环丙沙星是第三代氟喹诺酮类抗菌药,是氟喹诺酮类抗菌活性较高的一种,已广泛用于畜禽敏感细菌及支原体所致的各种感染性疾病。市场上常规兽用乳酸环丙沙星注射液,使用过程中存在着使用次数多、产生应激反应大、容易使畜禽产生抗药性、大型家畜不易注射、不适用于规模化养殖等问题。因此,研究一种临床使用方便、疗效持久、减少畜禽应激反应、节约治疗费、提高治愈率的兽药缓释长效乳酸环丙沙星注射液,是当前需要解决的技术问题。

[0003] 申请号为 20061010048419.X, 名称为“一种新型乳酸环丙沙星注射液的制备工艺”的中国发明专利公开了一种使用高分子物质如聚乙二醇 / 羧甲基纤维素 / 丙二醇 / 聚维酮(PVP) + 亚硫酸氢钠 + EDTA-2Na 等制成的乳酸环丙沙星胶体溶液,也是一种长效制剂。聚乙二醇 / 羧甲基纤维素 / 丙二醇 / 聚维酮在制药领域主要用作粘合剂,说明粘合剂用在乳酸环丙沙星注射液中能够起到使药物释放速度更加平稳的作用。但除了粘合剂之外的物质,现在仍然没有相关的记载可以使乳酸环丙沙星注射液中药物释放速度更加平稳。

[0004] 发明内容

为了解决以上使乳酸环丙沙星注射液中药物释放速度更加平稳的助剂种类匮乏的问题,本发明提供了一种使用增溶剂与增稠剂使乳酸环丙沙星注射液中药物释放速度更加平稳的兽用乳酸环丙沙星注射液。

[0005] 本发明还提供了一种所述兽用乳酸环丙沙星注射液的制备方法。

[0006] 本发明是通过以下措施实现的:

一种兽用乳酸环丙沙星注射液,由以下重量百分比的组分组成:

以环丙沙星计的乳酸环丙沙星 4 ~ 10%,

聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油 10 ~ 15%,

卡波姆 0.1% ~ 0.5%,

亚硫酸氢钠 0.1%,

乙二胺四乙酸二钠 0.01%,

注射用水加至 100%,

卡波姆粘度为 30000 ~ 40000 mPa · s。

[0007] 所述的兽用乳酸环丙沙星注射液,由以下重量百分比的组分组成:

以环丙沙星计的乳酸环丙沙星 8%,

聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油为 12%,
卡波姆 0.25%,
亚硫酸氢钠 0.1%,
乙二胺四乙酸二钠 0.01%,
注射用水加至 100%。

[0008] 所述的兽用乳酸环丙沙星注射液的制备方法,包括以下步骤:

①乳酸环丙沙星加入一定量的注射用水,溶解,加入卡波姆,分散均匀,调节 pH 值至 3.8 ~ 4.2,加入聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油,混匀,得液体 a;

②亚硫酸氢钠、乙二胺四乙酸二钠分别用一定量的注射用水溶解得液体 b、液体 c,

③将液体 a、液体 b、液体 c 混合,加注射用水至全量,加入注射级活性炭,搅拌吸附 10 ~ 15min;④ 0.45 μm 钛棒过滤,即得。

[0009] 步骤(1)中溶解乳酸环丙沙星的注射用水量为总注射用水量的 30-40%。

[0010] 步骤(2)中溶解亚硫酸氢钠、乙二胺四乙酸二钠的注射用水量分别为总注射用水量的 5-10%。

[0011] 步骤(1)中乳酸环丙沙星加入一定量的注射用水,加热至 40 ~ 50℃,搅拌溶解。

[0012] 步骤(1)中用氢氧化钠调节 pH 值。

[0013] 聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油在注射剂中通常被用作不易溶于水的药物成分在注射剂中的增溶剂,但本发明的乳酸环丙沙星易溶于水,因此,其在本发明的注射剂中的作用与它的常用作用是不同的。这在现有技术中也没用相关的技术启示。

[0014] 使用方法:肌肉注射或皮下注射,以环丙沙星计,一次量,每 1kg 体重,家畜 5mg,禽 10mg,一日 1 次,连用 2-3 日。

[0015] 本发明的有益效果:

1、本发明注射液使用方便,与常规注射剂相比,注射次数由 2 次/日减少至 1 次/日,既节约了治疗费用,又减少了动物因多次注射引起的应激反应,细菌不容易产生耐药性;

2、本发明注射液适合畜禽使用,低毒,疗效可靠,作用持久,可有效治疗仔猪白痢、鸡白痢;

3、本发明注射液为长效制剂,猪肌肉注射半衰期为 22.96h,相当于普通注射液(4.6h)的 5 倍。

具体实施方式

[0016] 为了更好的理解本发明,下面结合具体实施例来进一步说明。如无特别说明,以下所用百分比皆为重量百分比。

[0017] 实施例 1

兽用乳酸环丙沙星注射液,由以下组分组成:

以环丙沙星计的乳酸环丙沙星 4%,

聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油 10%,

卡波姆 0.5%,

亚硫酸氢钠 0.1%,

乙二胺四乙酸二钠 0.01%,

注射用水加至 100%，

卡波姆粘度为 30000 ~ 40000 mPa · s。

[0018] 制备方法：

①乳酸环丙沙星加入一定量的注射用水，溶解，加入卡波姆，分散均匀，调节 pH 值至 3.8 ~ 4.2，加入聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油，混匀，得液体 a；

②亚硫酸氢钠、乙二胺四乙酸二钠分别用一定量的注射用水溶解得液体 b、液体 c，

③将液体 a、液体 b、液体 c 混合，加注射用水至全量，加入注射级活性炭，搅拌吸附 10 ~ 15min；④ 0.45 μm 钛棒过滤，即得。

[0019] 步骤①中溶解乳酸环丙沙星的注射用水量本领域的普通技术人员可以根据常识自行选择，一般为总注射用水量的 30-40%。

[0020] 步骤②中溶解亚硫酸氢钠、乙二胺四乙酸二钠的注射用水量也是本领域的技术人员可以自行选择的，一般为总注射用水量的 5-10%。

[0021] 步骤①中乳酸环丙沙星加入一定量的注射用水，溶解时可以采用加热至 40 ~ 50℃，搅拌溶解的方式，但不仅仅限于此溶解方式。

[0022] 步骤①中调节 pH 值时可以使用氢氧化钠，也可以使用其它常用的调节 pH 值的碱。

[0023] 实施例 2

兽用乳酸环丙沙星注射液，由以下组分组成：

以环丙沙星计的乳酸环丙沙星 10%，

聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油 15%，

卡波姆 0.1%，

亚硫酸氢钠 0.1%，

乙二胺四乙酸二钠 0.01%，

注射用水加至 100%，

卡波姆粘度为 30000 ~ 40000 mPa · s。

[0024] 制备方法：

①乳酸环丙沙星加入一定量的注射用水，溶解，加入卡波姆，分散均匀，调节 pH 值至 3.8 ~ 4.2，加入聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油，混匀，得液体 a；

②亚硫酸氢钠、乙二胺四乙酸二钠分别用一定量的注射用水溶解得液体 b、液体 c，

③将液体 a、液体 b、液体 c 混合，加注射用水至全量，加入注射级活性炭，搅拌吸附 10 ~ 15min；④ 0.45 μm 钛棒过滤，即得。

[0025] 实施例 3

兽用乳酸环丙沙星注射液，由以下组分组成：

以环丙沙星计的乳酸环丙沙星 8%，

聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油 12%，

卡波姆 0.25%，

亚硫酸氢钠 0.1%，

乙二胺四乙酸二钠 0.01%，

注射用水加至 100%，

卡波姆粘度为 30000 ~ 40000 mPa · s。

[0026] 制备方法：

①乳酸环丙沙星加入一定量的注射用水，溶解，加入卡波姆，分散均匀，调节 pH 值至 3.8 ~ 4.2，加入聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油，混匀，得液体 a；

②亚硫酸氢钠、乙二胺四乙酸二钠分别用一定量的注射用水溶解得液体 b、液体 c，

③将液体 a、液体 b、液体 c 混合，加注射用水至全量，加入注射级活性炭，搅拌吸附 10 ~ 15min；④ 0.45 μm 钛棒过滤，即得。

[0027] 对比实施例 1

兽用乳酸环丙沙星注射液，由以下组分组成：

以环丙沙星计的乳酸环丙沙星 8%，

聚乙二醇 12%，

羧甲基纤维素钠 0.25%，

亚硫酸氢钠 0.1%，

乙二胺四乙酸二钠 0.01%，

注射用水加至 100%。

[0028] 制备方法：

①乳酸环丙沙星加入一定量的注射用水，溶解，加入卡波姆，分散均匀，调节 pH 值至 3.8 ~ 4.2，加入聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油，混匀，得液体 a；

②亚硫酸氢钠、乙二胺四乙酸二钠分别用一定量的注射用水溶解得液体 b、液体 c，

③将液体 a、液体 b、液体 c 混合，加注射用水至全量，加入注射级活性炭，搅拌吸附 10 ~ 15min；④ 0.45 μm 钛棒过滤，即得。

[0029] 对比实施例 2

兽用乳酸环丙沙星注射液，由以下组分组成：

以环丙沙星计的乳酸环丙沙星 8%，

甘油 12%，

聚维酮 10%

亚硫酸氢钠 0.1%，

乙二胺四乙酸二钠 0.01%，

注射用水加至 100%。

[0030] 制备方法：

①乳酸环丙沙星加入一定量的注射用水，溶解，加入卡波姆，分散均匀，调节 pH 值至 3.8 ~ 4.2，加入聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油，混匀，得液体 a；

②亚硫酸氢钠、乙二胺四乙酸二钠分别用一定量的注射用水溶解得液体 b、液体 c，

③将液体 a、液体 b、液体 c 混合，加注射用水至全量，加入注射级活性炭，搅拌吸附 10 ~ 15min；④ 0.45 μm 钛棒过滤，即得。

[0031] 半衰期测定试验：

试验单位：山东省农科院畜牧兽医研究所；

试验动物：15 头健康长白 × 大约克 × 杜洛克杂交猪，8 周龄，公母兼有（公猪已去势）；

试验药品：上述实施例 1-3 及对比实施例 1-3 制备得到的注射剂；

试验方法：按随机拉丁方设计进行药动力学试验，按每 1kg 体重 5mg 乳酸环丙沙星的剂

量肌肉注射量。分别于 6min、15min、30min、45min 及 1h、2h、4h、6h、9h、12h、16h、24h、36h、48h 采血,每次采血量 3ml,置于含肝素的离心管中,混匀,4000r/min 离心 10min,分离血浆。血浆中加入甲醇、高速离心处理后,用反相高效液相色谱法测定环丙沙星含量,采用 PK Solver 药物动力学参数计算程序,处理实测血浆环丙沙星浓度-时间数据。

[0032] 试验结果:实施例 1-3 的半衰期($t_{1/2\beta}$)分别为 16.69h、17.59h、22.96h,分别相当于普通注射液半衰期(4.6h)的 3.6 倍、3.8 倍及 5 倍;对比实施例 1、2 的半衰期分别为 11.80h、11.52h,小于实施例 1-3。

[0033] 表 1 肌肉注射缓释长效乳酸环丙沙星注射液的时间-血药浓度值

时间(h)	血药浓度($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)				
	实施例 1	实施例 2	实施例 3	对比实施例 1	对比实施例 2
0.1	0.37	0.36	0.33	0.38	0.41
0.25	0.55	0.50	0.45	0.65	0.79
0.5	0.78	0.74	0.67	0.98	1.28
0.75	1.04	1.12	1.00	1.22	1.68
1	1.42	1.39	1.34	1.64	1.94
2	1.87	1.82	1.74	2.32	2.43
4	2.14	2.06	2.00	2.01	1.94
6	1.98	1.96	1.88	1.88	1.68
9	1.73	1.73	1.77	1.57	1.46
12	1.48	1.54	1.61	1.21	1.21
16	1.29	1.19	1.39	1.02	1.01
24	1.01	0.99	1.21	0.86	0.72
36	0.69	0.74	0.84	0.44	0.34
48	0.30	0.32	0.50	0.21	0.17
72	0	0	0	0	0

小鼠急性毒性试验

试验单位:山东省健牧生物药业有限公司。

[0034] 试验动物:SPF 级健康昆明种小白鼠,18~22g。

[0035] 试验药品:本发明实施例 2 制备的注射液。

[0036] 试验方法:在预试验的基础上,随机选取小白鼠 100 只,雌雄各半,分 10 组,前 5 组皮下注射、后 5 组肌肉注射给药,进行正式试验。皮下注射剂量分别为:4800.00、3408.00、2419.68、1717.97、1219.76mg/kg,肌肉注射剂量分别为:1200.00、1020.00、867.00、736.95、626.41mg/kg。给药后观察小鼠毒性反应和死亡分布情况,每日做好记录,7 天后处死全部小鼠。

[0037] 试验结果:主要毒性反应为耸毛、扎堆、嗜睡、呼吸浅表,小鼠死亡时间集中于用药

后 4 ~ 12h, 死亡前抽搐; 1-10 组小鼠的死亡数分别为 10、7、5、2、0、10、8、6、3、0 只; 按改良寇氏法进行计算, 本发明肌肉注射和皮下注射的 LD_{50} 分别为 839.27mg/kg、2504.38mg/kg (以环丙沙星计), 95% 的可信限分别为 750.76mg/kg ~ 938.21mg/kg、1976.97mg/kg ~ 3172.49mg/kg, 符合低毒标准, 说明该药临床皮下注射和肌肉注射使用安全。

[0038] 治疗鸡白痢临床试验

试验单位: 山东省健牧生物药业有限公司。

[0039] 试验动物: 7 日龄健康 AA 雏鸡。

[0040] 试验药物: 本发明实施例 3 制备的注射液。

[0041] 对照药物: 恩诺沙星注射液。

[0042] 试验方法: 试验分 7 组, 每组 50 只鸡, 第一组为高剂量组, 20mg/kg 体重皮下注射; 第二组为中剂量组, 10mg/kg 体重皮下注射; 第三组为低剂量组, 5mg/kg 体重皮下注射, 第四组为恩诺沙星注射液对照组, 10mg/kg 体重皮下注射; 第五组为空白对照组, 不攻毒, 不用药; 第六组为攻毒对照组, 只攻毒, 不用药; 第七组为安全剂量组, 100mg/kg 体重皮下注射。

[0043] 给鸡攻毒白痢沙门氏菌, 并确诊为鸡白痢, 按试验分组用药 3 天。

[0044] 试验结果: 第一至四组, 4 小时后症状明显减轻, 第 2 天停止死亡, 3 天后痊愈。安全剂量试验鸡只生长良好, 无异常。第四组恩诺沙星注射液对照组的治愈率 80%, 有效率 86%; 第三组本发明低剂量组治愈率 82%、有效率 92%, 第一组和第二组高、中剂量组治愈率均为 96%、有效率均为 100%, 成活率提高 12%。

[0045] 治疗仔猪白痢

济南章丘某养猪场, 养殖大约克肉仔猪 200 头, 14 日龄, 其中 51 头出现食欲下降, 拉灰白色稀便的症状, 确诊为大肠杆菌引起的仔猪白痢。

[0046] 试验药品: 本发明实施例 3 制备的注射液。

[0047] 对照药品: 氯霉素注射液。

[0048] 治疗方法: 猪只分三组, 每组 17 只, 第一组用本发明按 10mg/kg 体重肌肉注射使用, 一日 1 次; 第二组用本发明按 5mg/kg 体重肌肉注射使用, 一日 1 次; 第二组用对照药品 20mg/kg 体重肌肉注射, 一日 2 次。

[0049] 结果, 第一组和第二组于第二日粪便开始改善, 第 3 日全部治愈; 第三组第 2 日粪便改善, 第 3 日全部治愈。本发明与对照药物治疗效果无明显差异, 但本品使用次数减少一半, 节约了治疗成本, 同时减轻了多次注射导致的应激反应。