

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200510016140.9

[43] 公开日 2007 年 5 月 23 日

[11] 公开号 CN 1965846A

[22] 申请日 2005.11.18

[21] 申请号 200510016140.9

[71] 申请人 天津市润拓生物技术有限公司

地址 300300 天津市东丽开发区六经路六号

[72] 发明人 李旭东 鲍恩东 苏建东

权利要求书 1 页 说明书 6 页

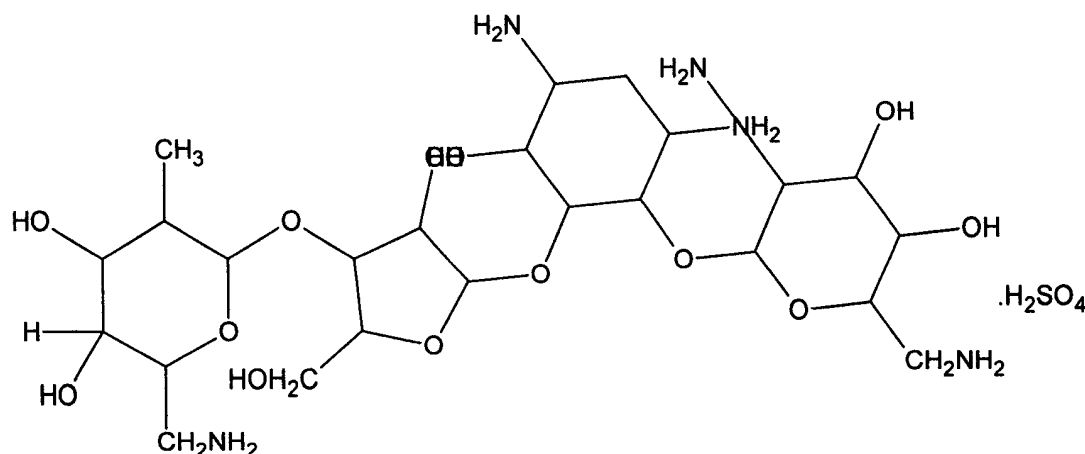
[54] 发明名称

一种含有六环水的兽用硫酸新霉素溶液

[57] 摘要

本发明属于兽药的技术领域，涉及一种畜禽抗菌药物以硫酸新霉素为原料制备一种广谱抗菌溶液，硫酸新霉素溶液以六环水为载体，经冷冻制备的六环水加注硫酸新霉素溶液中，水分子簇的体积变小，相应的水的粘度、表面张力等有所下降，使硫酸新霉素扩散阻力降低，促进药物释放，发明硫酸新霉素溶液药物释放速率和释放量都有所提高，六环水对于细胞有很强的亲和力，用于畜禽细菌和支原体感染，能够显著提高药物的疗效，对于疾病的恢复有较快的促进作用。

- 1、一种畜禽抗菌药物，包含：六环水，其特征在于以六环水为载体以微溶或溶于六环水的抗菌药物为活性成分制备畜禽抗菌药物。
- 2、根据权利要求1所述的畜禽抗菌药物，包含：六环水，硫酸新霉素（化学式为 $(C_{23}H_{46}N_6O_{13}) \cdot xH_2SO_4$ ，分子量为615），化学结构式为：



其特征在于以六环水为载体制备硫酸新霉素溶液。

- 3、根据权利要求2所述的硫酸新霉素溶液，其特征在于：

a、选用净化的水，即纯净水作为原水，一般市售合格纯净水，电导率小于 $20 \mu s / cm$ 即可，静置数小时后缓慢冷冻，降温速率为 $2-5^{\circ}C / h$ ，冷冻最低温度达 $-30 \sim -50^{\circ}C$ ，使水充分结晶，而后再解冻，其解冻过程在低于 $10^{\circ}C$ 下进行，溶化的水及时收集储存在 $4-10^{\circ}C$ 的温度环境中，即得到六环水；

b、定量称量；

c、取 20 毫升六环水将适量硫酸新霉素加入搅拌至全部溶解；

d、加六环水至全量 40 毫升；

e、过滤；

f、半成品送检，测定；

g、合格品灌装，装量 $100 \pm 1\%$ ；

h、包装密封性检查；

i、装箱打包。

一种含有六环水的兽用硫酸新霉素溶液

技术领域

本发明属于兽药的技术领域，涉及以硫酸新霉素为原料制备一种广谱抗菌药，用于畜禽细菌和支原体感染的兽用药剂及其制法。

背景技术

水是所有生物中最重要的成分，生物体一般含水量都在 60%以上；食品中除干制品之外，含水量都在 65%-90%之间；可以说水在我们的生活中起着非常重要的作用。水有许多特殊的性质，近年来引起人们的关注。例如：杂志《江西化工》1997 年第四期第 34 页《生命的水 神奇的水》中介绍了具有六个水分子团结构的水，即所谓“六环水”，具有促进健康的功能。

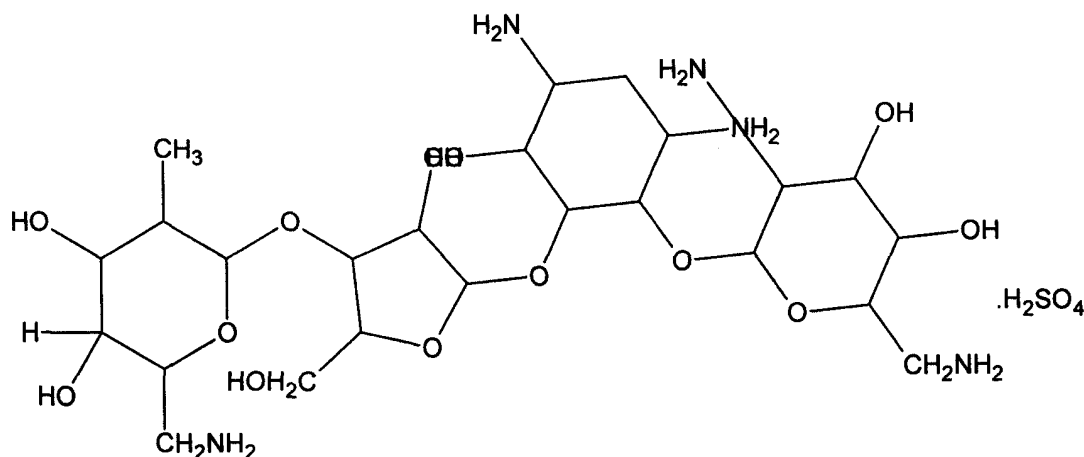
天津大学学报 2000 年 1 月第 33 卷第 1 期刊载的《水的六环结构及其对溶菌酶热变性的影响》通过理论分析和实验证明了水的六环结构及其生物功能。研究表明，水经过低温超声定频谱振后，大多数呈六环和六笼形水分子簇存在，这种水在生物蛋白、核酸、细胞及组织活动中起到重要作用；经 DSC 法实验证明，用六环水水合溶菌酶时，提高了其热抗变性能力。

化学通报 2004 年第四期刊载的《水分子团簇结构的改变及其生物效应》概述了近 30 年来从水分子团簇结构的发现到水分子簇的稳定结构及相关理论计算的研究进展；总结了改变水分子团簇结构的四种方法，包括外加磁场、外加电场、激光辐射以及直接加热法，分别讨论了这四种方法的作用机理，介绍了水分子团簇结构变小后，作用于生物体，能产生多种生物效应，在很多方面能够改善生物体的生理机能。

科学研究表明，水分子团越小，活性越大，这种水喝起来越好喝，反之亦然。许多实验证明，改变水的结构时对生物的生理反应有很大的影响；具有五个水分子或六个水分子的小分子团结构的水，即五环水和六环水，对健康有很好的促进作用。目前在兽用口服液的制备工艺中，纯净水是最常用的溶媒，即将自来水进行一定的水处理后，用做药物的溶媒。然而科学研究表明，在药物制作的过程中使用普通水，由于水分子的结构，使药物的生物利用度不能得到最大限度的发挥。然而六环水能够保持较长时间的稳定性，对于细胞有很强的亲和力，

能够显著提高药物的疗效，对于疾病的恢复有较快的促进作用。

水是一种特殊的物质，它具有很多功能。首先它是一种良好的溶剂，它含有 O_2 、 CO_2 等物质，具有不同的 PH 值。因此，可以溶解很多矿物质，为人体输送营养；水体又是一个“化学场”，其中可以进行各种复杂的化学反应如酸碱反应、氧化还原反应等，同时，还可以发生溶解、沉淀、分解、化合、胶溶等化学作用，在兽用口服液的制备工艺中，纯净水是最常用的溶媒。即将自来水进行一定的水处理后，用作药物的溶媒。在药物制作的过程中使用普通水，由于水分子的结构及其排列等原因，使药物的生物利用度不能得到最大限度的发挥。已知硫酸新霉素的化学式为 $(C_{23}H_{46}N_6O_{13}) \cdot xH_2SO_4$ ，分子量为 615，化学结构见下图。本药物为白色或类白色粉末；无臭；极易吸湿；水溶液显右旋光性。极易溶于水，在乙醇、乙醚、丙酮或氯仿中几乎不溶。化学结构式为：



硫酸新霉素的作用机制是抑制细菌蛋白质的合成，起到抑菌和杀菌作用。作用的特点是对静止期细菌有杀灭作用。新霉素为氨基甙类抗生素，抗菌谱广，对革兰氏阴性菌和部分革兰氏阳性菌有作用，特别是大肠杆菌最为敏感。同时它在肠道中不被吸收，保持 97% 以上的生物活性，对防治畜禽肠道、细菌性疾病，尤其是对大肠杆菌和沙门氏菌疗效十分显著。主要用于革兰氏阴性菌所致的胃肠道感染。临床上可治疗各种幼畜的大肠杆菌病，子宫或乳腺内注入治疗子宫炎或乳腺炎，外用 0.5% 水溶液或软膏治疗皮肤、创伤、眼、耳等各种感染。此外，也可以气雾吸入，用于防治呼吸道感染；内服吸收很少，在肠道内呈现抗菌作用。不用于注射给药。

目前有关硫酸新霉素的药物只要是硫酸新霉素溶液，是将硫酸新霉素与适宜的溶酶混合而成制成的溶液，含新霉素应为标示量的 90.0%~110.0%。性状为无色透明溶液。

该药物的鉴别方法为：(1) 取本品与新霉素标准品，分别加水制成每 1 ml 中约含 13 mg (13000 单位) 的溶液，照薄层色谱法（《中华人民共和国兽药典》2000 年版一部附录 23 页）试验。吸取上述两种溶液各 5 μ l，分别点于同一硅胶 H 薄层板（硅胶 H 1.5 g，用 0.25% 羧甲基纤维素钠溶液 6 ml 调浆制板）上，以甲醇-醋酸乙酯-丙酮-8.8% 醋酸铵溶液（25：15：10：40）为展开剂，展开后，晾干，在 110℃ 烘干 20 分钟，趁热喷以 10% 次氯酸钠溶液，将板于通风干燥处冷却片刻，再喷碘化钾淀粉溶液（0.5% 淀粉溶液 100 ml 中含碘化钾 0.5 g），立即检视。供试品溶液所显主斑点的颜色和位置应与标准品溶液的主斑点相同。

(2) 本品溶液显硫酸盐的鉴别反应（《中华人民共和国兽药典》2000 年版一部附录 15 页）。

(3) 取本品 5 ml，加氨试液 20 ml，摇匀后加入 10 ml 乙醚，振荡分取乙醚层于蒸发皿中挥尽乙醚后，残渣加发烟硝酸 3 滴，置水浴锅上蒸干，得黄色残渣，放冷，加乙醇 2 滴湿润，加固体 KOH 一小粒，即显深紫色。

pH 值 应为 5.0~6.5（《中华人民共和国兽药典》2000 年版一部附录 40 页）。

含量测定方法如下：精密量取本品适量，加灭菌水制成每 1 ml 中约含新霉素 1000 单位的溶液，用含 3% 氯化钠磷酸盐缓冲液（pH7.8）稀释成浓度范围为每 1 ml 含 4.0-25.0 单位的溶液，照抗生素微生物检定法二剂量法（《中华人民共和国兽药典》2000 版一部附录 70 页）测定，即得。

硫酸新霉素的制备方法：

- 1、定量称量。
- 2、取 20 毫升纯化水将适量硫酸新霉素加入搅拌至全部溶解。
- 3、加纯化水至全量 40 毫升
- 4、过滤。
- 5、半成品送检，测定
- 6、合格品灌装，装量 $100 \pm 1\%$ 。
- 7、包装密封性检查。
- 8、装箱打包。

以上所述的即为硫酸新霉素溶液现有的制备工艺及检测方法，但是现有硫酸新霉素溶液存在着释放速度慢、血药高峰浓度存在时间短、生物利用度差等问题。

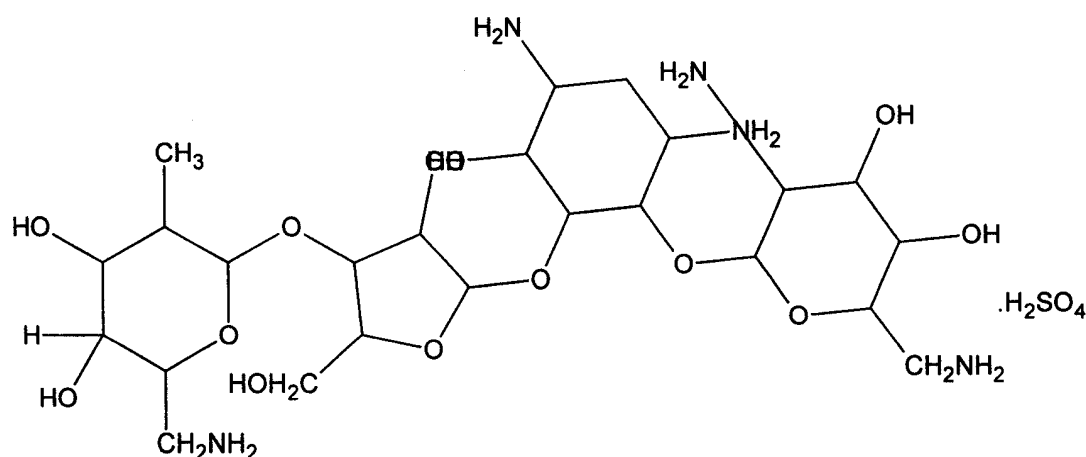
发明内容

本发明的目的在于提供一种用六环水制备的具有释放速度快、血药高峰浓度时间长、生物利用度高的硫酸新霉素溶液兽用制剂。

为了达到上述目的，本发明提供一种畜禽抗菌药物，包含：六环水，其特征在于以六环水为载体以微溶或溶于六环水的抗菌药物为活性成分，制备畜禽抗菌药物。

所述的畜禽抗菌药物，包含：六环水，硫酸新霉素（化学式为 $(C_{23}H_{46}N_6O_{13}) \cdot xH_2SO_4$ ，分子量为 615），

化学结构式为：



其特征在于以六环水为载体制备硫酸新霉素溶液。

所述的硫酸新霉素溶液，其特征在于：

1、选用净化的水（即纯净水）作为原水，一般市售合格纯净水，电导率小于 $20 \mu s / cm$ 即可，静置数小时后缓慢冷冻，降温速率为 $2-5^\circ C / h$ ，冷冻最低温度达 $-30 \sim -50^\circ C$ ，使水充分结晶，而后再解冻，其解冻过程在低于 $10^\circ C$ 下进行，溶化的水及时收集储存在 $4-10^\circ C$ 的温度环境中，即得到六环水；

2、定量称量。

3、取 20 毫升六环水将适量硫酸新霉素加入搅拌至全部溶解。

4、加六环水至全量 40 毫升

5、过滤。

6、半成品送检，测定

7、合格品灌装，装量 $100 \pm 1\%$ 。

8、包装密封性检查。

9、装箱打包。

下面以试验说明本发明的治疗效果

试验材料：硫酸新霉素可溶性粉， 购自天津某药厂。

试验动物：艾维因雏鸡，购自天津方大禽业有限公司，饲养至 5

日龄时开始试验。

感染用细菌及标准血清：鸡源致病性大肠埃希氏杆菌 O₂ 及相应的标准抗血清，由中国兽药监察所提供。

饲料：自配肉鸡全价饲料(不含任何抗菌药)

试验方法

试验动物人工感染前鉴定：从所购艾维因雏鸡只中随机抽取 20 只，逐只分别采血并从泄殖腔取排泄物进行细菌分离培养。用抗大肠杆菌 O₂ 标准血清作玻片凝集反应，以确认试验用鸡群不存在鸡大肠杆菌 O₂ 的感染。

细菌培养及接种：将鸡大肠杆菌 O₂ 接种于肉汤培养基，在 37℃ 下培养 18~20h。用细菌计数法测定每毫升液体(肉汤)含菌量，然后以 5 亿个/只的感染剂量对雏鸡进行皮下接种。试验鸡只感染前后正常供食，保证饮水。

试验分组：将确认未受鸡大肠杆菌 O₂ 感染的 240 只健康雏鸡，随机分为 4 组，各组鸡只数目均为 60 只。

分组情况如下：

硫酸新霉素六环水组：0.1ml/kg 体重；

硫酸新霉素普通水组：0.1ml/kg 体重

阳性对照组：感染不给药组； 空白对照组：不感染不给药组。

在整个试验期内，空白对照组与其他各感染组的饲喂用具严格分开，防止相互感染，各组鸡饲料及喂养条件相同。

用药及临床观察：接种细菌后立即对各治疗组鸡只给以相应的含药饮水，自由采食，连续用药 5d。所用药液均于当日新鲜配制。在试验期内每日观察记录鸡只发病情况，包括精神、食欲、行动、粪便等临床变化。对死亡鸡进行剖检，取心、肝、血进行细菌学及血清学检查。此项观察及检查连续进行 10d。试验结束后，统计各组鸡只死亡数(不包括非大肠杆菌 O₂ 感染所致死鸡只)，计算其死亡率及治愈率，评价药物的治疗效果。试验结果见表 1

硫酸新霉素对鸡大肠杆菌病的疗效试验

组别及药品	接种量 (亿/只)	药物剂量 (ml/kg)	试验鸡 (只)	死亡鸡 (只)	保护率 (%)
硫酸新霉素 六环水组	5.0	0.1	60	7	88.3
硫酸新霉素 普通水组	5.0	0.1	60	13	78.3
阳性对照	5.0	0	60	42	30

阴性对照	0	0	60	0	100
------	---	---	----	---	-----

3 结果及讨论

接种细菌当日，部分鸡只即表现不同程度的临床症状，包括精神萎靡不振、羽毛松乱、卧地昏睡、不愿走动、食欲减退或废绝，并伴有腹泻等。部分鸡只呈典型的急性败血症病状并死亡。从表 1 可以看出，在药物浓度相同的情况下，用六环水制成的硫酸新霉素溶液的保护率明显高于普通水制成的硫酸新霉素溶液，对鸡慢性呼吸道病有较好的疗效。

发明效果：在其它条件相同情况下，与现有含注射用水硫酸新霉素溶液相比，将冷冻制备的六环水加注硫酸新霉素溶液中，水分子簇的体积变小，相应的水的粘度、表面张力等有所下降，使硫酸新霉素扩散阻力降低，促进药物释放，硫酸新霉素溶液药物释放速率和释放量都有所提高。六环水对于细胞有很强的亲和力，生物利用度好，用于畜禽细菌和支原体感染，能够显著提高药物的疗效，对于疾病的恢复有较快的促进作用。

具体实施方式

实施例 1：1、选用净化的水（即纯净水）作为原水，一般市售合格纯净水，电导率小于 $20\mu\text{s}/\text{cm}$ 即可，静置数小时后缓慢冷冻，降温速率为 $2-5^{\circ}\text{C}/\text{h}$ ，冷冻最低温度达 $-30\sim-50^{\circ}\text{C}$ ，使水充分结晶，而后再解冻，其解冻过程在低于 10°C 下进行，溶化的水及时收集储存在 $4-10^{\circ}\text{C}$ 的温度环境中，即得到六环水；

2、定量称量。

3、取 20 毫升六环水将适量硫酸新霉素加入搅拌至全部溶解。

4、加六环水至全量 40 毫升

5、过滤。

6、半成品送检，测定

7、合格品灌装，装量 $100\pm 1\%$ 。

8、包装密封性检查。

9、装箱打包。

实施例 2：本发明药物可用于治疗治疗各种畜禽的大肠杆菌病，子宫或乳腺内注入治疗子宫炎或乳腺炎，外用 0.5%水溶液或软膏治疗皮肤、创伤、眼、耳等各种感染。用法为混饮， $0.1\text{ml}/\text{kg}$ 体重，连用 3-5 天。