



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103083338 A

(43) 申请公布日 2013.05.08

(21) 申请号 201210120012.9

(22) 申请日 2012.04.23

(71) 申请人 重庆金邦动物药业有限公司

地址 401519 重庆市重庆合川工业园区 A 区

(72) 发明人 陈益德 秦斌 胡学全

(51) Int. Cl.

A61K 31/661 (2006.01)

A61K 31/4152 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

(54) 发明名称

增效复方安乃近注射液及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及增效复方安乃近注射液及其制备方法,注射液每 100ml 按重量包括:安乃近 10 ~ 30g、抗氧化剂 2 ~ 4g、地塞米松磷酸钠 50 ~ 150mg、EDTA-Na₂ :0.05g、注射用水至 100ml、pH 调节剂,其用量足以调节体系的 pH 值在 5.5~6.5 之间;制备方法:注射用水加入 EDTA-Na₂、抗氧化剂、安乃近,搅拌使其全部溶解,制备成 A 液;取微量注射用水溶解地塞米松磷酸钠制备成 B 液;B 液加入 A 液中搅拌均匀,继续搅拌 20 分钟,调整 pH 值在 5.5~6.5 之间并定容到 100ml;药液过滤后滤液用灌封机分别灌装于瓶中,经 115℃、压力 0.2MPa 灭菌 30 分钟后冷却出柜得成品。注射液中合理配伍地塞米松磷酸钠增强了的解热效果、又同时赋予了抗炎抗过敏功能。药效广泛,便于使用。

1. 一种增效复方安乃近注射液,其特征在于:每 100ml 按重量包括:

安乃近	10~30g
抗氧化剂	2~4g
地塞米松磷酸钠	50~150mg
EDTA—Na ₂	0.05g

pH 调节剂用量足以调节体系的 pH 值在 5.5-6.5 之间

余量为注射用水。

2. 根据权利要求 1 所述的一种增效复方安乃近注射液,其特征在于:所述的 pH 调节剂为氢氧化钠溶液或盐酸。

3. 根据权利要求 1 所述的一种增效复方安乃近注射液,其特征在于:所述的抗氧化剂为 L-半胱氨酸或亚硫酸氢钠或偏重亚硫酸钠。

4. 根据权利要求 1 所述的一种增效复方安乃近注射液,其特征在于:所述的抗氧化剂为 L-半胱氨酸。

5. 根据权利要求 1 所述的一种增效复方安乃近注射液,其特征在于:所述的每 100ml 注射液中:

安乃近	10~20g
抗氧化剂	2g
地塞米松磷酸钠	50mg
EDTA—Na ₂	0.05g。

6. 根据权利要求 5 所述的一种增效复方安乃近注射液,其特征在于:所述的每 100ml 注射液中:

安乃近	10g
抗氧化剂	2g
地塞米松磷酸钠	50mg
EDTA—Na ₂	0.05g。

7. 根据权利要求 1 到 6 中任意一项所述的一种增效复方安乃近注射液的制备方法,包括下述步骤:

1)、取 80%处方量的室温注射用水,充氮气保护 10 分钟后分别依次加入 EDTA—Na₂、抗氧化剂、安乃近,搅拌使其全部溶解,少量 pH 调节剂调节 pH 值至 5.5-6.5,制备成 A 液;

2)、取微量注射用水溶解地塞米松磷酸钠,制备成 B 液;

3)、将上述 B 液加入 A 液中搅拌均匀,继续搅拌 20 分钟,药液澄明后再次使用 pH 调节试剂调整 PH 值在 5.5-6.5 之间并用注射用水定容到 100ml;

4)、将上述药液经有机滤膜过滤后滤液用灌封机分别灌装于瓶中,经 115℃、压力 0.2MPa 灭菌 30 分钟后冷却出柜得成品。

8. 根据权利要求 7 所述的一种增效复方安乃近注射液的制备方法,其特征在于:所述

的步骤 1) 中注射用水温度为 18-25℃。

9. 根据权利要求 7 所述的一种增效复方安乃近注射液的制备方法,其特征在于:所述的注射液灌装后,经 115℃、压力 0.2MPa 灭菌 20 分钟后打开灭菌柜,自然冷却 10 分钟后关闭灭菌柜,再次灭菌 20 分钟得成品。

增效复方安乃近注射液及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种兽药,具体涉及增效复方安乃近注射液及其制备方法。

背景技术

[0002] 安乃近 (Metamizole Sodium Tablets),常见的兽医处方药。为氨基比林和亚硫酸钠相结合的化合物,在动物体内吸收迅速,作用较快,药效维持 3-4 小时。解热作用较显著,镇痛作用亦较强,并有一定的消炎和抗风湿作用。对胃肠运动无明显影响。用于发热性疾病、肌肉痛、疝痛及风湿症等。但是因为安乃近在兽用药物领域使用时间较长,很多病菌均产生了耐药性,传统安乃近药物的疗效显著降低。

发明内容

[0003] 本发明提供一种增效复方安乃近注射液及其制备方法,本发明的安乃近注射液药效显著提高,用途更加广泛。

[0004] 本发明的技术方案是这样实现的:一种增效复方安乃近注射液,其特征在于:每 100ml 按重量包括:

[0005]

安乃近	10~30g
抗氧化剂	2~4g
地塞米松磷酸钠	50~150mg
EDTA—Na ₂	0.05g

[0006] pH 调节剂,用量足以调节体系的 pH 值在 5.5-6.5 之间

[0007] 余量为注射用水。

[0008] 优选的,所述的 pH 调节剂为氢氧化钠溶液或盐酸。实际制备时,根据情况进行调节,PH 值高出这个范围,可用盐酸调节,PH 值低于这个范围,可用氢氧化钠溶液调节。

[0009] 优选的,所述的抗氧化剂为 L- 半胱氨酸或亚硫酸氢钠或偏重亚硫酸钠。

[0010] 进一步优选的,所述的抗氧化剂为 L- 半胱氨酸。

[0011] 优选的,所述的每 100ml 注射液中:

[0012]

安乃近	10~20g
抗氧化剂	2g
地塞米松磷酸钠	50mg
EDTA—Na ₂	0.05g。

[0013] 优选的,所述的每 100ml 注射液中:

[0014]

安乃近	10g
抗氧化剂	2g
地塞米松磷酸钠	50mg
EDTA—Na ₂	0.05g。

[0015] 也就是说对有效成分进行进一步限定,仍然要用 pH 调节剂调节 pH 值,余量仍为注射用水。

[0016] 本发明所述的复方安乃近注射液的制备方法,它包括下述步骤:

[0017] 1)、取 80 % 处方量的室温注射用水,充氮气保护 10 分钟后分别依次加入 EDTA—Na₂、抗氧化剂、安乃近,搅拌使其全部溶解,少量 pH 调节剂调节 pH 值至 5.5-6.5,制备成 A 液;

[0018] 2)、取微量注射用水溶解地塞米松磷酸钠,制备成 B 液;

[0019] 3)、将上述 B 液加入 A 液中搅拌均匀,继续搅拌 20 分钟,药液澄明后再次使用 pH 调节试剂调整 PH 值在 5.5-6.5 之间并用注射用水定容到 100ml;

[0020] 4)、将上述药液经有机滤膜过滤后滤液用灌封机分别灌装于瓶中,经 115℃、压力 0.2MPa 灭菌 30 分钟后冷却出柜得成品。

[0021] 进一步的,所述的步骤 1) 中注射用水温度为 18-25℃。

[0022] 进一步的,所述的注射液灌装后,经 115℃、压力 0.2MPa 灭菌 20 分钟后打开灭菌柜,自然冷却 10 分钟后关闭灭菌柜,再次灭菌 20 分钟得成品。利用分段高温高压灭菌并延长灭菌时间,既降低高温对注射液的高温影响,同时又确保灭菌效果,是的药品的稳定性大大提高,不易变色变质。

[0023] 灌装时,可以灌装于西林瓶、安瓿瓶、玻璃瓶或者其它类似的瓶中,装量例如 2ml、5ml、10ml 等。pH 调节剂使用常用的酸碱,不仅使用方便,同时也避免发生配伍反应。制备时先用 pH 调节剂调剂可以避免酸碱偏离产品要求太大,造成物质反应或变化。

[0024] 本发明的核心在于:本发明中的地塞米松磷酸钠为肾上腺皮质激素类药。其抗炎、抗过敏免疫抑制作用与安乃近配伍。作用机理为:(1) 抗炎作用:本品减轻和防止组织对炎症的反应,从而减轻炎症的表现。能够抑制炎症细胞,包括巨噬细胞和白细胞在炎症部位的集聚,并抑制吞噬作用、溶酶体酶的释放以及炎症化学中介物的合成和释放。(2) 免疫抑制作用:包括防止或抑制细胞介导的免疫反应,延迟性的过敏反应,减少 T 淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性细胞的数目,降低免疫球蛋白与细胞表面受体的结合能力,并抑制白介素的合成与释放,从而降低 T 淋巴细胞向淋巴母细胞转化,并减轻原发免疫反应的扩展。同时,还降低免疫复合物通过基底膜,并能减少补体成分及免疫球蛋白的浓度。使得本发明的药用范围和用途进一步扩大,进一步方便了临床使用。

[0025] 总体来说,本发明注射液的有益技术效果表现在:

[0026] 1. 注射液中合理配伍地塞米松磷酸钠增强了的解热效果、又同时赋予了抗炎抗过敏功能。

[0027] 2. 本注射液将几种药物混合一起使用,节约了生产成本,提高了产品附加值。同时减少了治疗时由于药物配合不当而出现的毒副作用。

[0028] 3. L- 半胱氨酸同时具有抱合解毒作用,可维持胆磷酯酶等巯基酶的活性,改善炎

症和过敏,能减轻安乃近注射后的不良反应。安乃近使用过程中常常会引起粒细胞减少,因此禽类炎症感染发热时常需避用安乃近,L-半胱氨酸的配伍显著防止了此类不良反应情况。

[0029] 4. 结合新的制备工艺和抗氧化剂的作用,本发明的复方安乃近注射液在贮藏过程中变色、含量降解、毒性增加等问题。同时提高产品的外观及内在品质,改善了产品的使用疗效。

具体实施方式

[0030] 实施例中使用的主药安乃近无水物计含量为 99.9%,购于西南合成制药股份有限公司;

[0031] 地塞米松磷酸钠无水无溶剂计含量为 98.3%,购于天津天药药业股份有限公司;

[0032] L-半胱氨酸干燥品计含量 99.6%,购于冀州市华恒生物科技有限公司。

[0033] 实施例 1

[0034] 10%兽用复方安乃近注射液

[0035] 1、配方

[0036] 安乃近:10g,L-半胱氨酸:2g,地塞米松磷酸钠:50mg,EDTA-Na₂:0.05g,注射用水加至 100ml;10ml 浓度为 0.5mol/L 的氢氧化钠溶液和盐酸各一份备用。

[0037] 2:制备方法

[0038] 取 80%处方量的注射用水放冷至 20℃,充氮气保护 10 分钟后分别依次加入 EDTA-Na₂、L-半胱氨酸、安乃近,搅拌使其全部溶解,少量 pH 调节剂调节 pH 值至 5.5-6.5,制备成 A 液,备用;

[0039] 取微量注射用水溶解地塞米松磷酸钠,制备成 B 液;

[0040] 将上述 B 液加入 A 液中搅拌均匀,继续搅拌 20 分钟,药液澄明后再次使用调节试剂调整 PH 值在 5.5-6.5 之间并定容。

[0041] 经有机滤膜过滤后得到滤液;

[0042] 将上述滤液用灌封机分别灌装于瓶中,经 115℃、压力 0.2MPa 灭菌 20 分钟后打开灭菌柜,稍冷 10 分钟后关闭灭菌柜,再次灭菌 20 分钟,即可得到无色澄明液体的复方安乃近注射液。

[0043] 实施例 2

[0044] 20%兽用复方安乃近注射液

[0045] 1、配方

[0046] 安乃近:20g,L-半胱氨酸:3g,地塞米松磷酸钠:100mg,EDTA-Na₂:0.05g,注射用水,10ml 浓度为 0.5mol/L 的氢氧化钠溶液和盐酸各一份备用。

[0047] 2:制备方法:与实施例 1 所述法相同。

[0048] 实施例 3

[0049] 30%兽用复方安乃近注射液

[0050] 1、配方

[0051] 安乃近:30g,L-半胱氨酸:4g,地塞米松磷酸钠:150mg,EDTA-Na₂:0.05g,注射用水,10ml 浓度为 0.5mol/L 的氢氧化钠溶液和盐酸各一份备用。

[0052] 2:制备方法:与实施例1所述法相同。

[0053] 实施例4

[0054] 药典收录的单方安乃近注射液对照

[0055] 1、配方

[0056] 安乃近:30g,亚硫酸氢钠:0.2g,EDTA-Na₂:0.05g,注射用水,10ml 浓度为0.5mol/L的氢氧化钠溶液和盐酸各一份备用。

[0057] 2:制备方法:

[0058] 取80%处方量的注射用水放冷至室温20℃,充氮气保护10分钟后分别依次加入EDTA-Na₂、亚硫酸氢钠、安乃近,搅拌使其全部溶解,少量pH调节剂调节至5.5-6.5之间,备用;

[0059] 定容药液体积后继续搅拌20分钟,药液澄明后再次使用调节试剂调整PH值在5.5-6.5之间。经有机滤膜过滤后得到滤液;

[0060] 将上述滤液用灌封机分别灌装于瓶中,经115℃、压力0.2MPa灭菌30分钟后,即可得到无色澄明液体的安乃近注射液。

[0061] 三、兽用复方安乃近注射液的稳定性试验

[0062] 1、材料与方法:取实施例1-3兽用复方安乃近注射液和实施例4的对照单方安乃近注射液,按照《中国兽药典》2010年版一部附录药物稳定性实验方法进行高温高湿强光加速实验,按市售包装,在温度 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $75\pm 5\%$ 、照度 $4500\pm 500\text{LX}$ 的药物稳定性实验箱(重庆永生实验仪器厂)中放置6个月,在实验期间第1、2、3、6个月底分别取样一次,对注射液的颜色、pH值、含量进行考察。

[0063] 2、结果见表1,由表1可知:本发明的兽用复方安乃近注射液在加速试验6个月后,颜色、pH值、各成份含量均无明显变化,稳定性良好,而传统工艺方法的安乃近注射液在3个月的加速试验后、颜色、pH值和安乃近含量均出现差异性变化。这得益于本发明优选的灭菌工艺控制。

[0064] 表1、兽用复方安乃近注射液的加速实验结果

[0065]

样品	时间	颜色	pH 值	安乃近含量	L-半胱氨酸含量	地塞米松磷酸钠含量
实施例 1	0 月	无色澄明液体	6.2	99.8%	100.5%	101.3%
	1 月	无色澄明液体	6.2	99.8%	100.5%	101.3%
	2 月	无色澄明液体	6.2	99.7%	100.5%	101.3%
	3 月	无色澄明液体	6.1	99.8%	100.4%	101.2%
	6 月	无色澄明液体	6.2	99.7%	100.5%	101.2%
实施例 2	0 月	无色澄明液体	6.2	99.2%	99.6%	99.4%
	1 月	无色澄明液体	6.2	99.2%	99.6%	99.5%
	2 月	无色澄明液体	6.1	99.2%	99.6%	99.4%
	3 月	无色澄明液体	6.2	99.0%	99.5%	99.4%
	6 月	无色澄明液体	6.2	99.1%	99.5%	99.3%
实施例 3	0 月	无色澄明液体	6.2	98.9%	100.1%	100.8%
	1 月	无色澄明液体	6.2	98.9%	100.1%	100.8%
	2 月	无色澄明液体	6.2	98.7%	100.1%	100.8%
	3 月	无色澄明液体	6.2	98.8%	100.1%	100.8%
	6 月	无色澄明液体	6.1	98.8%	100.0%	100.6%
实施例 4	0 月	无色澄明液体	6.3	100.6%	--	--
	1 月	无色澄明液体	6.3	100.6%	--	--
	2 月	无色澄明液体	6.2	99.5%	--	--
	3 月	微黄澄明液体	6.1	98.9%	--	--
	6 月	淡黄澄明液体	6.0	96.7%	--	--

[0066] 四、兽用复方安乃近注射液解热试验

[0067] 1、方法与材料

[0068] 1.1 药品

[0069] 增效复方安乃近注射液,采用本发明实施例 1-3 的样品。

[0070] 安乃近注射液,采用实施例 4 样品。

[0071] 0.9%生理盐水,实验室自备。

[0072] 伤寒弱毒疫苗,购于中国生物技术集团公司。

[0073] 1.2 实验动物:取体重 1.5-2.0kg、连续 3 天体温在 $39.0 \pm 5^\circ\text{C}$ 的健康家兔 50 只,随机分为 5 组,每组 10 只,雌雄各半。

[0074] 1.3 实施过程:前 3 组家兔分别注射实施例 1-例 3 的复方安乃近注射液,注射剂量按 03g/只分别注射液 3ml、1.5ml 和 1ml。对照组注射实施例 4 安乃近注射液,每只注射 1ml。空白组注射 0.9%生理盐水,每只注射 1ml。各组家兔注射 30 分钟后按剂量 1ml/kg 耳静脉注射伤寒弱毒疫苗,然后在注射疫苗前后 30、60、90、120、150、180、210、240min 时间内测量肛温,记录数据,结果见表 2。

[0075] 2、结果:从表 2 可以看出:注射伤寒弱毒苗 30min 后、各组家兔体温显著上升、60min 时刻达到峰值,实施例 1-例 3 的复方安乃近注射液在 120min 时基本控制病兔体温正常,而安乃近注射液在 180min 时基本控制病兔体温正常,复方安乃近注射液在各时间段温度波动差值也较小,解热效果明显优于安乃近注射液。

[0076] 表 2、发热家兔解热试验结果 (°C、±S)

[0077]

		实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	空白组
注射弱毒苗前体温		39.5±0.39	39.5±0.37	39.4±0.41	39.1±0.45	39.6±0.33
注射弱毒苗后不同时间体温	30min	↑0.28±0.08	↑0.27±0.09	↑0.23±0.09	↑0.59±0.53	↑0.98±0.33
	60min	↑0.43±0.27	↑0.45±0.29	↑0.40±0.30	↑0.91±0.70	↑1.51±0.53
	90min	↑0.35±0.20	↑0.34±0.28	↑0.33±0.21	↑0.72±0.55	↑1.20±0.45
	120min	↑0.27±0.15	↑0.29±0.12	↑0.26±0.17	↑0.58±0.36	↑1.02±0.39
	150min	↑0.20±0.08	↑0.12±0.06	↑0.18±0.09	↑0.32±0.18	↑0.68±0.20
	180min	↑0.11±0.01	↑0.10±0.04	↑0.10±0.02	↑0.26±0.13	↑0.54±0.15
变化差值	210min	↓0.06±0.04	↑0.10±0.04	↓0.05±0.04	↑0.11±0.06	↑0.32±0.16
	240min	↓0.07±0.01	↓0.02±0.03	↓0.08±0.03	↑0.10±0.09	↑0.14±0.39

[0078]

[0079] 五、协同治疗鸡慢性呼吸道感染试验

[0080] 1、方法和材料

[0081] 选取合川肖家镇某鸡场,兽医临床判定为鸡慢性呼吸道感染(精神沉郁,饲料消耗量减少,消瘦;轻度直至严重的呼吸道症状,包括咳嗽、大量流泪;头脸水肿,发热、神经紊乱)的病鸡,随机分为 A、B、C 三组,均采用相同剂量恩诺沙星可溶性粉投喂治疗。同时 A 组配合实施例 3 复方安乃近注射液注射 1ml/只, B 组配合实施例 4 安乃近注射液注射 1ml/只,组配合 0.9%生理盐水注射 1ml/只。

[0082] 2、结果判定方式

[0083] 一周内观察治疗病例,回访并记录病情。

[0084] 治愈:用药 3 次后患畜病症完全消失,精神、体温、食欲恢复正常,尿液粪便正常。

[0085] 有效:用药 3 次后患畜病症基本消失,精神、体温、食欲有所改善,尿液粪便正常。

[0086] 无效:用药 4 次后患畜病症未消失,病情恶化或死亡,尿液粪便颜色、性状不正常。

[0087] 3、结果:从表 3 可以看出,本发明药物复方安乃近注射液对协同抗生素治疗家禽细菌感染有显著疗效。实验组 A 一周内有效率达到 98.1%、治愈 96.72%;而不使用解热抗炎药物,单独使用抗生素治疗的实验组 C 有效率仅为 89.84%,治愈 81.27%;使用单方安乃近注射液配合抗生素治疗的实验组 B 有效率为 96.15%,治愈 92.94%,本试验也同时验证了抗生素杀菌治疗时伍用解热镇痛药物重要意义。

[0088] 表 3、鸡慢性呼吸道感染协同治疗结果

[0089]

实验组	病例数	无效		有效		治愈	
		数量	无效率	数量	有效率	数量	治愈率
A	579	11	1.9%	568	98.1%	560	96.72%
B	623	24	3.85%	599	96.15%	579	92.94%
C	315	32	10.16%	283	89.84%	256	81.27%