



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103006660 A

(43) 申请公布日 2013.04.03

(21) 申请号 201210282248.2

(22) 申请日 2012.08.09

(71) 申请人 江苏科技大学

地址 212003 江苏省镇江市梦溪路2号

(72) 发明人 王玉华 康国平 钟馗 黄可威

赫荣帆 徐勤文 王娟 陈俊骥

王长春

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司

公司 32200

代理人 楼高潮

(51) Int. Cl.

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

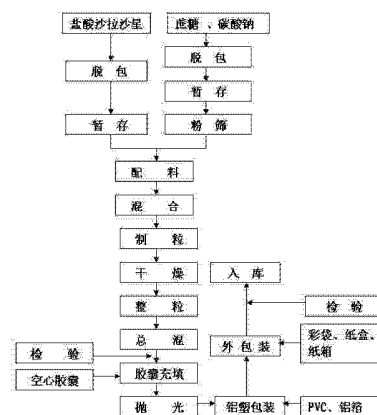
权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 1 页

(54) 发明名称

蚕用盐酸沙拉沙星杀菌剂及其胶囊的制备方法

(57) 摘要

蚕用盐酸沙拉沙星杀菌剂及其胶囊的制备方法,该杀菌剂由盐酸沙拉沙星、蔗糖粉和碳酸钠按重量比1:(0.5~1.5):(1.5~2.5)组成。上述材料混匀后以50%wt~90%wt乙醇溶液为粘浆剂制软材,经制粒、烘干、整粒、混匀后灌入0#胶囊中,最后再铝塑制版包装制成,每粒胶囊中含盐酸沙拉沙星0.1g。结果表明,本发明研制的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊的水溶性、质量稳定性和可控性明显增强,对由卒倒菌等芽孢杆菌或灵菌感染引起的家蚕细菌性败血病均有明显的防治效果。



1. 一种蚕用盐酸沙拉沙星杀菌剂,其特征在于该杀菌剂由盐酸沙拉沙星、蔗糖粉和碳酸钠按重量比 1 : (0.5 ~ 1.5) : (1.5 ~ 2.5) 组成。

2. 根据权利要求 1 所述的蚕用盐酸沙拉沙星杀菌剂,其特征在于该杀菌剂由盐酸沙拉沙星、蔗糖粉和碳酸钠按重量比 1 : 0.5 : 2.5 组成。

3. 根据权利要求 1 所述的蚕用盐酸沙拉沙星杀菌剂,其特征在于该杀菌剂由盐酸沙拉沙星、蔗糖粉和碳酸钠按重量比 1 : 1 : 2 组成。

4. 根据权利要求 1 所述的蚕用盐酸沙拉沙星杀菌剂,其特征在于该杀菌剂由盐酸沙拉沙星、蔗糖粉和碳酸钠按重量比 1 : 1.5 : 1.5 组成。

5. 一种蚕用盐酸沙拉沙星胶囊,其特征在于该胶囊由盐酸沙拉沙星、蔗糖粉和碳酸钠按重量比 1 : (0.5 ~ 1.5) : (1.5 ~ 2.5) 混匀后再以 50% wt ~ 90% wt 乙醇溶液为粘浆剂制软材,经制粒、烘干、整粒、混匀后灌入 0# 胶囊中,最后再铝塑制版包装制成,每粒胶囊中含盐酸沙拉沙星 0.1g。

6. 根据权利要求 5 所述蚕用盐酸沙拉沙星胶囊,其特征在于所述制粒采用 16 目筛网。

7. 根据权利要求 5 所述蚕用盐酸沙拉沙星胶囊,其特征在于所述烘干采用 60℃ 鼓风干燥 2 ~ 4 小时,含水量不得超过 6.0%。

8. 根据权利要求 1 所述的蚕用盐酸沙拉沙星杀菌剂,其特征在于原料盐酸沙拉沙星符合 2003 年版《农业部兽药质量标准》中质量标准要求,含量 $\geq 98.0\%$;辅料蔗糖符合 2005 年版《中华人民共和国药典》二部中质量标准要求;辅料碳酸钠符合《食品添加剂碳酸钠 GB1886 — 1992》质量标准要求,含量 $\geq 98.0\%$ 。

蚕用盐酸沙拉沙星杀菌剂及其胶囊的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及杀菌剂及其胶囊的制备方法。例如作为广谱抗菌药剂及其胶囊的制备方法,特别是指一种商品名称为“亚迪蚕丰”的用于防治由芽孢杆菌和灵菌所引起的家蚕细菌性败血病的蚕用盐酸沙拉沙星杀菌剂及其胶囊的制备方法。

背景技术

[0002] 家蚕细菌性败血病是指细菌侵入蚕体、蚕蛹和蚕蛾的体液中,大量繁殖并随着体液循环分布到全身,引起严重的全身症状,该病分为原发性和继发性2种。家蚕细菌性败血病在蚕业生产中时有发生,尤其在夏秋高温多湿季节危害更重,给蚕农带来极大的经济损失,筛选研制理想的抗菌药物用于蚕业生产是实现稳产高产、提高经济效益的重要技术措施之一。引起家蚕败血病的病原细菌种类繁多,如黑胸败血病菌、沙雷铁氏菌、青头败血病菌及粪链球菌,卒倒菌产生的结晶性毒素被蚕食下会引起蚕中毒而发生卒倒病,但卒倒菌的菌体或芽孢通过创伤感染引起的家蚕败血病在生产中也较常见。在较常用的防治家蚕细菌性败血病的蚕药中,大多数药剂如盐酸诺氟沙星溶液、盐酸诺氟沙星胶囊、硫氰酸红霉素胶囊和红霉素胶囊等对芽孢杆菌类引起的家蚕细菌性败血病防治效果较好、但对沙雷铁氏菌(蚕业上俗称灵菌)引起的家蚕细菌性败血病防治效果较差,而盐酸环丙沙星胶囊是由原料药粉直接灌入硬胶囊壳中,易吸湿影响成品药效的质量稳定性,并且盐酸诺氟沙星、红霉素、盐酸环丙沙星等药物为人畜共用原料药,不宜在蚕、畜、禽间多用,以免加快细菌对上述药物产生耐药性,影响人用效果。

[0003] 本发明正是基于以上原因,立项开展新的高效广谱的蚕用抗菌药物的研究与开发,对控制细菌病危害(特别是灵菌败血病和芽孢杆菌类引起的败血病),使蚕桑生产稳定发展,安定蚕区民心,构建和谐社会有很大帮助,将极大地推动我省及全国蚕药产品的更新换代。

[0004] 沙拉沙星是继恩诺沙星、单诺沙星后FDA批准的兽医专用的喹诺酮类药物,是第一个(1995年8月18日)被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于食品动物的氟喹诺酮类药物,该药抗菌谱广、杀菌力强,对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌和霉形体具有显著作用。目前,国内开发应用的主要是其盐酸盐、即盐酸沙拉沙星。盐酸沙拉沙星的溶解度比抄拉抄星的溶解度高,可以多途径给药,在动物体内吸收速度快,是防治畜禽疾病的理想药物。

[0005] 盐酸沙拉沙星为动物专用抗菌药物,具有抗菌活性强、抗菌谱广、杀菌作用高效迅速等优点,但其水溶性较差。

发明内容

[0006] 解决的技术问题:针对目前蚕用抗菌药剂存在的或抗菌谱不够广仅对芽孢杆菌类引起的家蚕细菌性败血病有效、但对灵菌引起的家蚕细菌性败血病防治效果较差,或成品的药效稳定性欠佳、影响使用效果,或原料药为人畜共用原料药、在人与蚕、畜、禽间混用导致细菌产生耐药性而影响人用效果等问题的现状,提供一种蚕用盐酸沙拉沙星杀菌剂及其

胶囊的制备方法；我们采用盐酸沙拉沙星为主要原料，在处方中加入一定比例的稀释助溶剂蔗糖和碳酸钠，进行蚕用盐酸沙拉沙星胶囊的生产工艺研制及对家蚕细菌性败血病的防治试验。结果表明，本发明研制的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊的水溶性、质量稳定性和可控性明显增强，对由卒倒菌等芽孢杆菌或灵菌感染引起的家蚕细菌性败血病均有明显的防治效果。

[0007] 技术方案：

[0008] 一种蚕用盐酸沙拉沙星杀菌剂，该杀菌剂由盐酸沙拉沙星、蔗糖粉和碳酸钠按重量比 1 : (0.5 ~ 1.5) : (1.5 ~ 2.5) 组成。

[0009] 优选的方案之一，该杀菌剂由盐酸沙拉沙星、蔗糖粉和碳酸钠按重量比 1 : 0.5 : 2.5 组成。

[0010] 优选的方案之二，该杀菌剂由盐酸沙拉沙星、蔗糖粉和碳酸钠按重量比 1 : 1 : 2 组成。

[0011] 优选的方案之三，该杀菌剂由盐酸沙拉沙星、蔗糖粉和碳酸钠按重量比 1 : 1.5 : 1.5 组成。

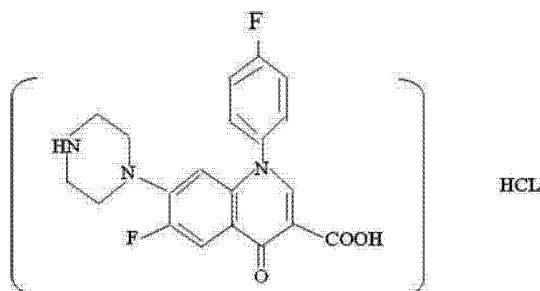
[0012] 一种蚕用盐酸沙拉沙星胶囊，该胶囊由盐酸沙拉沙星、蔗糖粉和碳酸钠按重量比 1 : (0.5 ~ 1.5) : (1.5 ~ 2.5) 混匀后再以 50% wt ~ 90% wt 乙醇溶液为粘浆剂制软材，经制粒、烘干、整粒、混匀后灌入 0# 胶囊中，最后再铝塑制版包装制成，每粒胶囊中含盐酸沙拉沙星 0.1g。所述制粒采用 16 目筛网。所述烘干采用 60℃ 鼓风干燥 2 ~ 4 小时，含水量不得超过 6.0%。

[0013] 原料盐酸沙拉沙星符合 2003 年版《农业部兽药质量标准》中质量标准要求，含量 $\geq 98.0\%$ ；辅料蔗糖符合 2005 年版《中华人民共和国药典》二部中质量标准要求；辅料碳酸钠符合《食品添加剂碳酸钠 GB1886 - 1992》质量标准要求，含量 $\geq 98.0\%$ 。

[0014] 本发明的蚕用盐酸沙拉沙星杀菌剂及其胶囊的制备方法，其处方及生产工艺是由盐酸沙拉沙星原粉与稀释助溶剂蔗糖粉和碳酸钠以重量比 1 : 0.5 ~ 1.5 : 1.5 ~ 2.5 的配比，混合均匀，以 50% ~ 90% 乙醇溶液为黏合剂，制成软材、烘干（颗粒含水量 $\leq 6.0\%$ ）、整粒、混匀后灌入胶囊中（每粒胶囊含盐酸沙拉沙星 0.1g），抛光并铝塑包装。使用时将胶囊内容物倾入 250 ~ 1000mL 水中，搅拌溶解后喷于桑叶叶面喂蚕，用于防治由芽孢杆菌或灵菌感染所引起的家蚕细菌性败血病。

[0015] 本发明蚕用盐酸沙拉沙星胶囊及其制备方法的主要原料为盐酸沙拉沙星，化学名称为：1-（4-氟苯基）-6-氟-4-氧化-1,4-二氢-7-（1-哌嗪基）-3-喹啉羧酸盐；英文名称：Sarafloxacin Hydrochloride；分子式为： $C_{20}H_{17}F_2N_3O_3 \cdot HCl$ ；分子量为 421.84，结构式为：

[0016]



[0017] 盐酸沙拉沙星质量要求符合二〇〇三年版《农业部兽药质量标准》中质量标准,含量 $\geq 98.0\%$;辅料蔗糖要求符合二〇〇五年版《中华人民共和国药典》二部中质量标准;辅料碳酸钠要求符合《食品添加剂碳酸钠 GB1886 — 1992》标准,含量 $\geq 98.0\%$ 。

[0018] 蚕用盐酸沙拉沙星胶囊处方:

| | | |
|------|--------|-------------------|
| 每万粒: | 盐酸沙拉沙星 | 1.0kg (按含量 100%计) |
| | 蔗 糖 粉 | 适 量 |
| | 碳 酸 钠 | 适 量 |
| | | 4.0kg |

[0020] 蚕用盐酸沙拉沙星胶囊生产工艺:

[0021] a. 粉碎:将蔗糖置粉碎机中进行粉碎,过 120 目筛。

[0022] b. 称量配料:按处方计算实际投料量,并准确称取原辅料。

[0023] c. 制湿粒:将盐酸沙拉沙星、蔗糖粉和碳酸钠搅拌混合,以 50%~90%乙醇溶液为黏合剂制成软材,将成形软材送入摇摆式颗粒机中用 16 目筛网制粒。

[0024] d. 干燥:将制好的湿颗粒均匀地摊入烘盘,送入热风循环烘箱干燥 2~4 小时,使干颗粒含水量达到规定范围。

[0025] e. 整粒、总混:将干燥颗粒置于摇摆式颗粒机中,通过 16 目筛网整粒,将整过粒的颗粒置三维高效混和机中,使之混合均匀。

[0026] f. 中间体检验:测定水分和含量。

[0027] g. 胶囊充填:将干燥颗粒灌装于 0# 空心硬胶囊内。

[0028] h. 抛光:将充填好的胶囊,用药品抛光机进行抛光。

[0029] i. 铝塑包装:将抛光好的胶囊用铝塑自动泡罩包装机进行铝塑包装。

[0030] j. 外包装:将每板铝塑包装片外套一个低密度聚乙烯袋后,封口装箱。临床药效:

[0031] 本发明用于防治家蚕细菌性败血病的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊与盐酸诺氟沙星溶液、盐酸环丙沙星溶液对由芽孢杆菌或灵菌感染引起的家蚕败血病的防治效果对比列于表 1 和表 2:

[0032] 表 1 蚕用盐酸沙拉沙星胶囊对芽孢杆菌 Bt 感染的家蚕败血病的防治效果

[0033]

| 试验次数 | | | I | | II | | III | |
|------|-------|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Bt | 药物浓度 | 给药方式 | 发病率 | 治愈率 | 发病率 | 治愈率 | 发病率 | 治愈率 |
| 高 | 沙 200 | ①24h+6h/d×2d | 0 | 100 | 1 | 99 | 0 | 100 |
| | | ②6h/d×3d | 4 | 96 | 3 | 97 | 2 | 98 |
| | | ③24h 后停药 | 2 | 98 | 3 | 97 | 0 | 100 |
| | 沙 100 | ①24h+6h/d×2d | 3 | 97 | 0 | 100 | 0 | 100 |
| | | ②6h/d×3d | 12 | 88 | 7 | 93 | 7 | 93 |
| | | ③24h 后停药 | 9 | 91 | 8 | 92 | 4 | 96 |
| | 沙 50 | ①24h+6h/d×2d | 36 | 64 | 35 | 65 | 34 | 66 |
| | | ②6h/d×3d | 68 | 32 | 69 | 31 | 60 | 40 |
| | | ③24h 后停药 | 50 | 50 | 40 | 60 | 32 | 68 |
| | 诺 500 | ①24h+6h/d×2d | 0 | 100 | 2 | 98 | 4 | 96 |
| | 环 250 | ①24h+6h/d×2d | 0 | 100 | 0 | 100 | 1 | 99 |
| | 环 125 | ①24h+6h/d×2d | 4 | 96 | 0 | 100 | 3 | 97 |
| 阳性对照 | | | 100 | - | 100 | - | 100 | - |
| 中 | 沙 200 | ①24h+6h/d×2d | 2 | 98 | 0 | 100 | 0 | 100 |
| | | ②6h/d×3d | 4 | 96 | 3 | 97 | 5 | 95 |
| | | ③24h 后停药 | 4 | 96 | 1 | 99 | 1 | 99 |
| | 沙 100 | ①24h+6h/d×2d | 0 | 100 | 4 | 96 | 1 | 99 |
| | | ②6h/d×3d | 20 | 80 | 5 | 95 | 10 | 90 |
| | | ③24h 后停药 | 0 | 100 | 1 | 99 | 5 | 95 |
| | 沙 50 | ①24h+6h/d×2d | 33 | 67 | 18 | 82 | 32 | 68 |
| | | ②6h/d×3d | 69 | 31 | 20 | 80 | 37 | 63 |
| | | ③24h 后停药 | 40 | 60 | 14 | 86 | 17 | 83 |
| | 诺 500 | ①24h+6h/d×2d | 1 | 99 | 0 | 100 | 1 | 99 |
| | 环 250 | ①24h+6h/d×2d | 2 | 98 | 0 | 100 | 0 | 100 |
| | 环 125 | ①24h+6h/d×2d | 0 | 100 | 1 | 99 | 1 | 99 |
| 阳性对照 | | | 89 | - | 88 | - | 90 | - |
| 低 | 沙 200 | ①24h+6h/d×2d | 0 | 100 | 0 | 100 | 1 | 99 |
| | | ②6h/d×3d | 6 | 94 | 0 | 100 | 3 | 97 |
| | | ③24h 后停药 | 2 | 98 | 1 | 99 | 2 | 98 |
| | 沙 100 | ①24h+6h/d×2d | 0 | 100 | 1 | 99 | 1 | 99 |
| | | ②6h/d×3d | 19 | 81 | 6 | 94 | 9 | 91 |
| | | ③24h 后停药 | 2 | 98 | 0 | 100 | 6 | 94 |
| | 沙 50 | ①24h+6h/d×2d | 5 | 95 | 10 | 90 | 9 | 91 |
| | | ②6h/d×3d | 15 | 85 | 13 | 87 | 19 | 81 |
| | | ③24h 后停药 | 4 | 96 | 12 | 88 | 10 | 90 |
| | 诺 500 | ①24h+6h/d×2d | 0 | 100 | 1 | 99 | 3 | 97 |
| | 环 250 | ①24h+6h/d×2d | 0 | 100 | 0 | 100 | 0 | 100 |
| | 环 125 | ①24h+6h/d×2d | 0 | 100 | 1 | 99 | 4 | 96 |
| 阳性对照 | | | 48 | - | 41 | - | 49 | - |
| 空白对照 | | | 0 | - | 0 | - | 0 | - |

[0034] 注：(1) Bt 高浓度菌液活菌计数：I 为 5.9×10^8 cfu/mL；II 为 5.5×10^8 cfu/mL；III 为 7.3×10^8 cfu/mL。Bt 中、低浓度菌液用高浓度菌液依次 10 倍稀释。

[0035] (2) 发病率计算：(下同)

[0036]

$$\text{发病率}(\%) = \frac{\text{发病蚕头数}}{\text{供试蚕头数}} \times 100\%$$

[0037] (3) 表中①表示第 1 天饲药叶 24 小时，第 2、3 天各饲药叶 6 小时，其余时间饲普通桑叶；②表示每天饲药叶 6 小时，连续 3 天，其余时间饲普通桑叶；③表示第 1 天饲药叶 24

小时,其余时间饲普通桑叶。(下同)

[0038] 表 2 蚕用盐酸沙拉沙星胶囊对灵菌 Sm 感染的家蚕败血病的防治效果

[0039]

| 试验次数 | | | I | | II | | III | |
|----------|-------------------------------|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Sm 菌浓 | 药物浓度 (mg·L ⁻¹) | 给药方式 | 发病率 (%) | 治愈率 (%) | 发病率 (%) | 治愈率 (%) | 发病率 (%) | 治愈率 (%) |
| 高 | 沙 800 | ①24h+6h/d×2d | 0 | 100 | 1 | 99 | 1 | 99 |
| | 沙 500 | ①24h+6h/d×2d | 5 | 95 | 4 | 96 | 4 | 96 |
| | 沙 400 | ①24h+6h/d×2d | 11 | 89 | 6 | 94 | 7 | 93 |
| | 沙 300 | ①24h+6h/d×2d | 23 | 77 | 13 | 87 | 21 | 79 |
| | 沙 200 | ①24h+6h/d×2d | 33 | 67 | 36 | 64 | 37 | 63 |
| | 诺 500 | ①24h+6h/d×2d | 65 | 35 | 69 | 31 | 70 | 30 |
| | 环 500 | ①24h+6h/d×2d | 4 | 96 | 3 | 97 | 5 | 95 |
| | 环 250 | ①24h+6h/d×2d | 13 | 87 | 8 | 92 | 28 | 72 |
| | 阳性对照 | | 100 | - | 100 | - | 100 | - |
| 中 | 沙 800 | ①24h+6h/d×2d | 1 | 99 | 0 | 100 | 0 | 100 |
| | 沙 500 | ①24h+6h/d×2d | 3 | 97 | 1 | 99 | 3 | 97 |
| | 沙 400 | ①24h+6h/d×2d | 3 | 97 | 3 | 97 | 2 | 98 |
| | 沙 300 | ①24h+6h/d×2d | 5 | 95 | 0 | 100 | 5 | 95 |
| | 沙 200 | ①24h+6h/d×2d | 6 | 94 | 14 | 86 | 10 | 90 |
| | 诺 500 | ①24h+6h/d×2d | 37 | 63 | 38 | 62 | 41 | 59 |
| | 环 500 | ①24h+6h/d×2d | 3 | 97 | 4 | 96 | 2 | 98 |
| | 环 250 | ①24h+6h/d×2d | 4 | 96 | 3 | 97 | 7 | 93 |
| | 阳性对照 | | 90 | - | 80 | - | 84 | - |
| 低 | 沙 800 | ①24h+6h/d×2d | 1 | 99 | 0 | 100 | 0 | 100 |
| | 沙 500 | ①24h+6h/d×2d | 0 | 100 | 2 | 98 | 1 | 99 |
| | 沙 400 | ①24h+6h/d×2d | 2 | 98 | 2 | 98 | 0 | 100 |
| | 沙 300 | ①24h+6h/d×2d | 5 | 95 | 3 | 97 | 2 | 98 |
| | 沙 200 | ①24h+6h/d×2d | 2 | 98 | 4 | 96 | 4 | 96 |
| | 诺 500 | ①24h+6h/d×2d | 31 | 69 | 24 | 76 | 28 | 72 |
| | 环 500 | ①24h+6h/d×2d | 0 | 100 | 0 | 100 | 1 | 99 |
| | 环 250 | ①24h+6h/d×2d | 0 | 100 | 1 | 99 | 2 | 98 |
| | 阳性对照 | | 45 | - | 46 | - | 49 | - |
| 空白对照 | | | 0 | - | 0 | - | 0 | - |

[0040] 注:Sm 高浓度菌液活菌计数:I 为 3.1×10^8 cfu/mL;II 为 1.4×10^8 cfu/mL;III 为 2.2×10^8 cfu/mL。Sm 中、低浓度菌液用高浓度菌液依次 10 倍稀释。

[0041] 根据防治效果试验结果,盐酸沙拉沙星 $200\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ①、②、③三种给药方式和 $100\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ①给药方式对芽孢杆菌 Bt 感染的家蚕败血病具有明显的防治效果,与对照药物盐酸诺氟沙星、盐酸环丙沙星比较无明显差异。盐酸沙拉沙星 $800\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $500\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $400\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ①给药方式对由灵菌 Sm 感染的家蚕败血病具有明显的防治效果,与对照药物盐酸环丙沙星 $500\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 比较无明显差异,但明显优于对照药物盐酸诺氟沙星 $500\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、盐酸环丙沙星 $250\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

[0042] 给药方法:用于防治由芽孢杆菌所引起的家蚕细菌性败血病,取本品一粒,研细,加水 1000mL (即浓度为 $100\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$),搅拌溶解后,喷于桑叶正反叶面,以湿润为度;发现病

蚕后,第1天饲药叶24h,第2、3天各饲药叶6h。用于防治由灵菌所引起的家蚕细菌性败血病,取本品一粒,研细,加水250mL(即浓度为 $400\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$),搅拌溶解后,喷于桑叶正反叶面,以湿润为度;发现病蚕后,第1天饲药叶24h,第2、3天各饲药叶6h。

[0043] 溶解性和质量稳定性(以实施例1产品为例):

[0044] 本发明的蚕用盐酸沙拉沙星杀菌剂及其胶囊的制备方法,其每粒蚕用盐酸沙拉沙星胶囊的内容物,加水125~250mL可全部溶解。其质量稳定性包括性状、溶解性、含水量、装量差异、含量等通过长期稳定性试验结果可知,蚕用盐酸沙拉沙星胶囊在常温密封条件下进行保存,质量稳定,在有效期24个月内其包装、性状、鉴别、溶解性、含水量、装量差异、含量均无明显变化,符合质量标准规定要求,详细数据见表3、表4、表5。质量主要考查指标及检测方法简述如下:(1)性状:目测,胶囊内容物应为白色至淡黄色颗粒粉末;(2)溶解性:可取本品1粒的内容物,加水125~250mL,应全部溶解;(3)含水量(即干燥失重):以五氧化二磷为干燥剂、60℃减压干燥至恒重,含水量应 $\leq 6.0\%$;(4)装量差异检查应符合胶囊剂项下规定;(5)含量照高效液相色谱法测定,应为标示量(每粒含盐酸沙拉沙星0.1g)的90.0~110.0%。

[0045] 表3 蚕用盐酸沙拉沙星胶囊(批次样品1)质量长期稳定性试验检测结果

[0046]

| 放置时间 | 样品包装 | 性状 | 鉴别 | 溶解性 | 干燥失重(含水量%) | 装量差异 | 含量测定(%) |
|------|------|-------------|------|------|------------|------|---------|
| 0个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 2.89 | 符合规定 | 99.52 |
| 3个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 2.91 | 符合规定 | 99.15 |
| 6个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 2.93 | 符合规定 | 99.41 |
| 9个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.01 | 符合规定 | 99.93 |
| 12个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 2.97 | 符合规定 | 98.47 |
| 18个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.07 | 符合规定 | 99.20 |
| 24个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.12 | 符合规定 | 98.76 |

[0047]

[0048] 表4 蚕用盐酸沙拉沙星胶囊(批次样品2)质量长期稳定性试验检测结果

[0049]

| 放置时间 | 样品包装 | 性状 | 鉴别 | 溶解性 | 干燥失重(含水量%) | 装量差异 | 含量测定(%) |
|-------|------|-------------|------|------|------------|------|---------|
| 0 个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.12 | 符合规定 | 99.23 |
| 3 个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.07 | 符合规定 | 99.45 |
| 6 个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.24 | 符合规定 | 98.36 |
| 9 个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.51 | 符合规定 | 98.78 |
| 12 个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.48 | 符合规定 | 98.64 |
| 18 个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.69 | 符合规定 | 98.16 |
| 24 个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.78 | 符合规定 | 98.02 |

[0050] 表 5 蚕用盐酸沙拉沙星胶囊(批次样品 3) 质量长期稳定性试验检测结果

[0051]

| 放置时间 | 样品包装 | 性状 | 鉴别 | 溶解性 | 干燥失重(含水量%) | 装量差异 | 含量测定(%) |
|-------|------|-------------|------|------|------------|------|---------|
| 0 个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.05 | 符合规定 | 98.61 |
| 3 个月 | 包装完好 | 白色至淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.19 | 符合规定 | 99.06 |
| 6 个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.10 | 符合规定 | 99.28 |
| 9 个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.27 | 符合规定 | 98.52 |
| 12 个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.43 | 符合规定 | 98.19 |
| 18 个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.36 | 符合规定 | 98.22 |
| 24 个月 | 包装完好 | 内容物为淡黄色颗粒粉末 | 呈正反应 | 全部溶解 | 3.54 | 符合规定 | 97.80 |

[0052] 有益效果：蚕用盐酸沙拉沙星胶囊与目前市场上常用的蚕用抗菌药物比较，具有创新性。而目前市场上常用的如盐酸诺氟沙星溶液、盐酸环丙沙星胶囊、红霉素胶囊和硫氰酸红霉素胶囊等蚕用抗菌药物至少存在以下其中的一、二项不足。①蚕用盐酸沙拉沙星胶囊的抗菌活性强、杀菌作用高效迅速，对静止期和生长期的细菌均有较强的杀菌作用。②蚕用盐酸沙拉沙星胶囊具有广谱抗菌作用，对不论是由卒倒菌等芽孢杆菌还是由灵菌感染引起的家蚕细菌性败血病均有显著的防治效果。③蚕用盐酸沙拉沙星胶囊为胶囊剂，生产工艺稳定(经制粒工艺处理、胶囊剂型、铝塑包装)，质量可控性强。其成品药效稳定，也更方便运输。④蚕用盐酸沙拉沙星胶囊的原辅料均为国产，容易购买。尤其原料药盐酸沙拉沙星为畜禽专用抗菌药，避免了人畜共用同种原料药，加快细菌对其产生耐药性，影响人用效果。

[0053] 本发明的处方、生产工艺和临床药效试验研究表明，蚕用盐酸沙拉沙星胶囊的处方合理，在疗效、生产工艺、质量标准、安全性、稳定性等方面均明显优于目前市场同类

产品,是当前较为理想的蚕用抗菌药物。生产扩大中试和养蚕生产实践证明,使用本发明的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊后,家蚕细菌性败血病发病率明显下降,张种产茧量提高,社会效益明显增加。因此,本发明的用于防治家蚕细菌性败血病的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊在生产中具有推广使用价值,市场前景广阔。

附图说明

[0054] 图 1 为蚕用盐酸沙拉沙星胶囊工艺流程图;

具体实施方式

[0055] 以下是本发明的实施例,本发明的实际使用并不局限于实施例。

[0056] 实施例 1:用于防治家蚕细菌性败血病的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊及其制备方法

[0057] 采用本发明的用于防治家蚕细菌性败血病的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊及其制备方法,蚕用盐酸沙拉沙星胶囊处方中各组分配比为:盐酸沙拉沙星原粉与稀释助溶剂蔗糖粉、碳酸钠的重量配比为 1 : 0.5 : 2.5;即每粒胶囊中含盐酸沙拉沙星 0.1g、蔗糖粉 0.05g、碳酸钠 0.25g。其制备方法即生产工艺为:按处方投料量分别称取原辅料,混合均匀,以 90%乙醇溶液为黏合剂制成软材,烘干、整粒、混匀后,经中间体检合格后将灌入胶囊中,抛光并铝塑包装。使用时将胶囊内容物倾入 250mL 水中,搅拌溶解后喷于桑叶正反叶面(以湿润为度),然后将药叶喂蚕,用于防治由芽胞杆菌或灵菌感染所引起的家蚕细菌性败血病。在农村蚕区开展并完成中试。中试规模为 25000 粒,用于饲养 2500 张蚕种的家蚕败血病防治。中试证明,使用本发明的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊进行家蚕细菌性败血病防治后,家蚕败血病年平均损失率比未使用养蚕户降低 4.0%个百分点,与对照药物盐酸诺氟沙星溶液相比,蚕病损失率降低 2.0%个百分点,特别是灵菌败血病在供试养蚕户中基本未见,而在不用本发明蚕用盐酸沙拉沙星胶囊的对照户中,灵菌败血病时有所见、发病率在 1.5%以上。使用蚕用盐酸沙拉沙星胶囊后,产茧量增加,平均张产茧 48.2 公斤(最高张产茧 54.5 公斤,最低张产茧 35.5 公斤),比面上张产茧平均提高 5 公斤左右,张种增加收入 150 元。用户反映,本发明的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊对由芽胞杆菌或灵菌感染所引起的家蚕细菌性败血病的防治效果显著,尤其是对家蚕灵菌败血病的治疗效果明显优于盐酸诺氟沙星溶液。该药是一种新的蚕用抗菌药物,具有抗菌活性强、抗菌谱广、杀菌作用高效迅速等优点,用户运输、使用方便,药物价格适中,尤其蚕农使用该药能提高张产茧量、增加收入,是一种值得推广的蚕用抗菌药。

[0058] 实施例 2:用于防治家蚕细菌性败血病的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊及其制备方法

[0059] 采用本发明的用于防治家蚕细菌性败血病的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊及其制备方法,蚕用盐酸沙拉沙星胶囊处方中各组分配比为:盐酸沙拉沙星原粉与稀释助溶剂蔗糖粉、碳酸钠的重量配比为 1 : 1 : 2;即每粒胶囊中含盐酸沙拉沙星 0.1g、蔗糖粉 0.1g、碳酸钠 0.2g。其制备方法即生产工艺为:按处方投料量分别称取原辅料,混合均匀,以 75%乙醇溶液为黏合剂制成软材,烘干、整粒、混匀后,经中间体检合格后将灌入胶囊中,抛光并铝塑包装。使用时将胶囊内容物倾入 1000mL 水中,搅拌溶解后喷于桑叶正反叶面(以湿润为度),然后将药叶喂蚕,用于防治由芽胞杆菌或灵菌感染所引起的家蚕细菌性败血病。在农村蚕区开展并完成中试。中试规模为 1000 粒,用于饲养 121.5 张蚕种的家蚕败血病防治。中试

证明,使用本发明的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊进行家蚕细菌性败血病防治后,家蚕败血病年平均损失率比未使用养蚕户降低 3.54%个百分点,与对照药物盐酸诺氟沙星溶液相比,蚕病损失率降低 1.56%个百分点。使用蚕用盐酸沙拉沙星胶囊后,平均张产茧 45.25 公斤(最高张产茧 54.4 公斤,最低张产茧 32.5 公斤),比面上张产茧平均提高 5 公斤左右,张种增加收入 110 元。用户反映,本发明的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊,抗菌活性强、抗菌谱广、杀菌作用高效迅速,对由芽胞杆菌感染引起的家蚕细菌性败血病的防治效果显著,对由灵菌感染引起的家蚕败血病的也有一定的预防治疗作用。该药是一种新的蚕用抗菌药物,抗菌作用广泛;蚕农使用成本相对较低;其原料药盐酸沙拉沙星为畜禽专用抗菌药物,不易产生耐药性;作为胶囊剂,生产工艺稳定(经制粒工艺处理、胶囊剂型、铝塑包装),质量可控性强,成品药效稳定。蚕农使用该药后能增加收入,在生产中具有推广使用价值,会取得较好的社会效益,应及早申报投产。

[0060] 实施例 3:用于防治家蚕细菌性败血病的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊及其制备方法

[0061] 采用本发明的用于防治家蚕细菌性败血病的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊及其制备方法,蚕用盐酸沙拉沙星胶囊处方中各组分配比为:盐酸沙拉沙星原粉与稀释助溶剂蔗糖粉、碳酸钠的重量配比为 1:1.5:1.5;即每粒胶囊中含盐酸沙拉沙星 0.1g、蔗糖粉 0.15g、碳酸钠 0.15g。其制备方法即生产工艺为:按处方投料量分别称取原辅料,混合均匀,以 60%乙醇溶液为黏合剂制成软材,烘干、整粒、混匀后,经中间体检合格后将灌入胶囊中,抛光并铝塑包装。使用时将胶囊内容物倾入 500mL 水中,搅拌溶解后喷于桑叶正反叶面(以湿润为度),将药叶喂蚕,用于防治由芽胞杆菌或灵菌感染所引起的家蚕细菌性败血病。在农村蚕区开展并完成中试。中试规模为 1000 粒,用于饲养 42 张蚕种的家蚕败血病防治。中试证明,使用本发明的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊进行家蚕细菌性败血病防治后,家蚕败血病的发病率有所下降,春季蚕病损失率比未使用养蚕户降低 3.2%个百分点,与对照药物硫氰酸红霉素胶囊相比,蚕病损失率降低 1.4%个百分点。使用蚕用盐酸沙拉沙星胶囊后,平均张产茧 49.1 公斤,张产茧平均增长 4.7%,张种增加收入 50.31 元,蚕农增收 2100 元,实现社会效益 6.2 余万元。用户反映,本发明的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊水溶性较好,对由芽胞杆菌或灵菌感染所引起的家蚕细菌性败血病具有明显的防治效果,尤其是对家蚕灵菌败血病的治疗效果显著优于市场现有同类型药物。本发明的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊制备方法,其生产工艺稳定,质量可控性强,水溶性明显优于盐酸沙拉沙星原粉。该药是一种新的蚕用抗菌药物,抗菌作用强大、抗菌谱广、杀菌作用高效迅速;原料药为动物专用抗菌药物,不易产生耐药性;蚕农运输、使用方便、成本相对较低;使用该药后能提高张种产茧量、增加蚕农收入,深受用户欢迎,是当前较为理想的蚕用抗菌药物,市场应用前景广阔、值得推广。

[0062] 实施例 4:用于防治家蚕细菌性败血病的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊及其制备方法

[0063] 采用本发明的用于防治家蚕细菌性败血病的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊及其制备方法,蚕用盐酸沙拉沙星胶囊处方中各组分配比为:盐酸沙拉沙星原粉与稀释助溶剂蔗糖粉、碳酸钠的重量配比为 1:0.5:2.5;即每粒胶囊中含盐酸沙拉沙星 0.1g、蔗糖粉 0.05g、碳酸钠 0.25g。其制备方法即生产工艺为:按处方投料量分别称取原辅料,混合均匀,以 50%乙醇溶液为黏合剂制成软材,烘干、整粒、混匀后,经中间体检合格后将灌入胶囊中,抛光并铝塑包装。使用时将胶囊内容物倾入 1000mL 水中,搅拌溶解后喷于桑叶正反叶面(以湿润为度),将药叶喂蚕,用于防治由芽胞杆菌或灵菌感染所引起的家蚕细菌性败血病。在农村

蚕区开展并完成中试。中试规模为 1000 粒,用于饲养 87 张蚕种的家蚕败血病防治。中试证明,使用本发明的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊进行家蚕细菌性败血病防治后,家蚕败血病的发病率有所下降,春季蚕病损失率比未使用养蚕户降低 0.8%个百分点,与对照药物盐酸诺氟沙星溶液相比,蚕病损失率降低 0.6%个百分点。使用蚕用盐酸沙拉沙星胶囊后,张产茧 48.5 公斤,平均增长 5.8%,张种增加收入 61.02 元,蚕农增收 0.53 万元,实现社会效益 12.6 余万元。用户反映,本发明的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊及其制备方法,其水溶解性较好,药物残留较少;其生产工艺稳定,质量可控性强;蚕用盐酸沙拉沙星胶囊对由芽胞杆菌或灵菌感染所引起的家蚕细菌性败血病的防治效果显著,特别是对家蚕灵菌败血病的预防治疗效果明显优于盐酸诺氟沙星溶液。蚕用盐酸沙拉沙星胶囊是一种新的理想的蚕用抗菌药,与市场常用同类药相比,具有抗菌活性强、抗菌谱广、杀菌作用高效迅速等优点,对不论是由芽胞杆菌还是由灵菌感染所引起的家蚕细菌性败血病均有明显的防治效果;其原料药盐酸沙拉沙星为畜禽专用抗菌药物,避免了人畜共用同种原料药导致细菌产生耐药性、影响人用效果;该药价格适中,蚕农运输、使用方便,成品药效稳定,使用该药后能提高张产茧量、增加蚕农收入、社会效益明显,是一种值得推广的蚕用抗菌药物,在生产中具有广阔的应用前景,希望尽早投入生产。用户反映,本发明的蚕用盐酸沙拉沙星胶囊及其制备方法以其独特的生产工艺和抗菌防病作用,产生了巨大的经济效益和社会效益,值得推广。

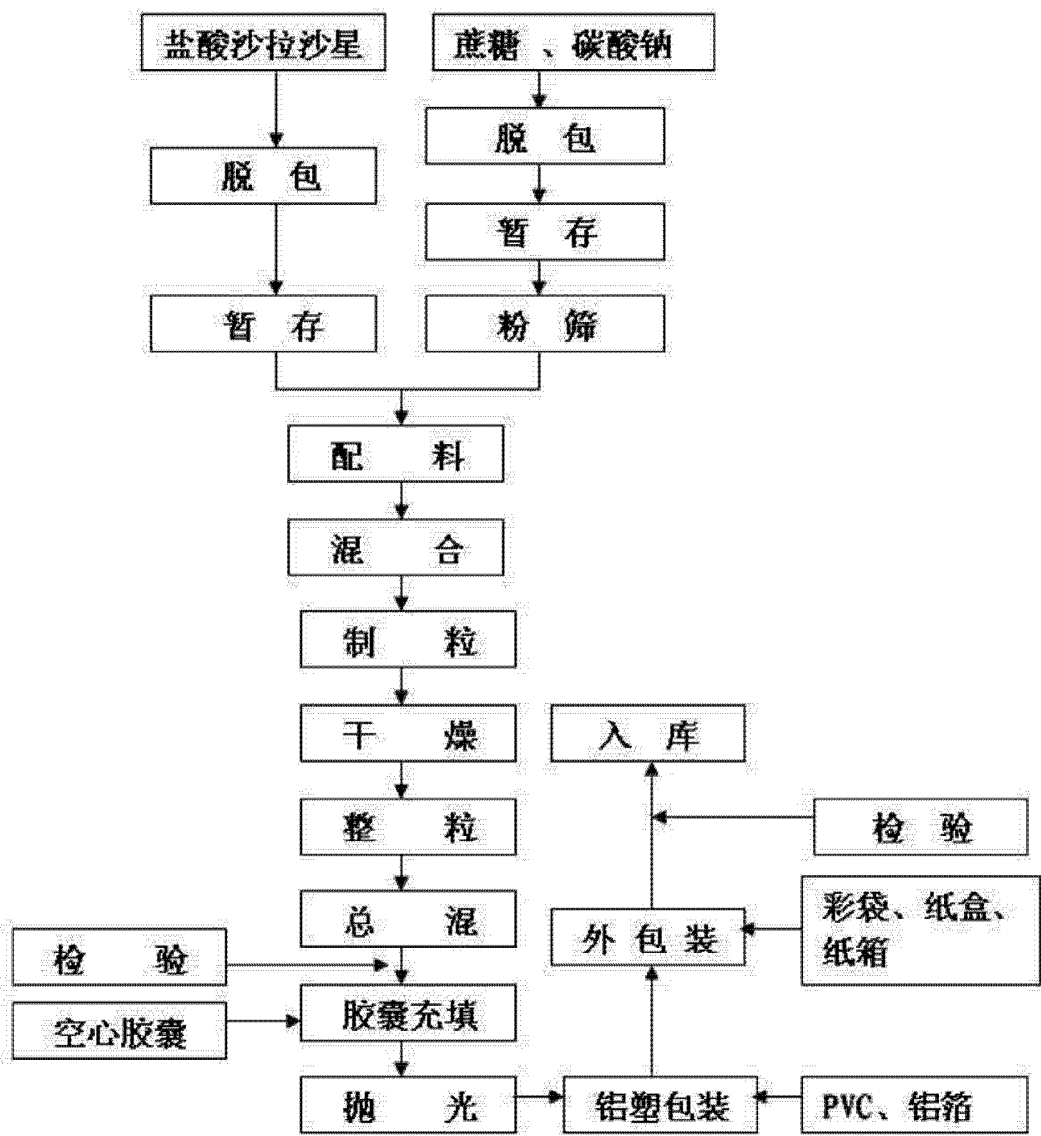


图 1