



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102813644 A

(43) 申请公布日 2012. 12. 12

(21) 申请号 201210287304. 1

(22) 申请日 2012. 08. 07

(71) 申请人 湖北龙翔药业有限公司

地址 435402 湖北省黄冈市武穴市龙坪五里

(72) 发明人 王铭宏 吴东林

(74) 专利代理机构 武汉华旭知识产权事务所

42214

代理人 刘荣

(51) Int. Cl.

A61K 31/22 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

一种酒石酸沃尼妙林在兽药中的用途

(57) 摘要

本发明提供一种酒石酸沃尼妙林在兽药中的用途,主要用于治疗和预防猪因支原体感染及细菌性感染有关的药物的用途,相比于现有技术来说,将酒石酸沃尼妙林制成预混剂或颗粒剂或粉剂,通过混饲的方式达到防治猪支原体感染及细菌性疾病,抗支原体效果优于其它同类产品,并不产生耐药性。本发明提供的酒石酸沃尼妙林的在兽病上的用途,目前在现有技术中还没有先例,沃尼妙林酒石酸配制的制剂,在治疗兽病,特别是猪的疾病方面,其效果要优于盐酸沃尼妙林,并且酒石酸沃尼妙林的引湿性较弱,便于长时间的存放,不会影响到药物的药效。采用酒石酸沃尼妙林配制的制剂的适口性也要强于现有的盐酸沃尼妙林的制剂。

1. 一种酒石酸沃尼妙林在兽药中的用途,其特征在于用于制备治疗和预防预防猪的支原体性肺炎、猪痢疾以及猪传染性胸膜肺炎的药物。

2. 根据权利要求1所述的酒石酸沃尼妙林在兽药中的用途,其特征在于:所述酒石酸沃尼妙林配制的药物为预混剂。

3. 根据权利要求1所述的酒石酸沃尼妙林在兽药中的用途,其特征在于:所述酒石酸沃尼妙林配制的药物为颗粒剂。

4. 根据权利要求1所述的酒石酸沃尼妙林在兽药中的用途,其特征在于:所述酒石酸沃尼妙林配制的药物为可溶性粉。

5. 根据权利要求1或2所述的酒石酸沃尼妙林在兽药中的用途,其特征在于:所述酒石酸沃尼妙林配制的药物通过混合在饲料中的方式来投放。

6. 根据权利要求5所述的酒石酸沃尼妙林在兽药中的用途,其特征在于:所述酒石酸沃尼妙林配制的药物在治疗猪的支原体性肺炎、猪痢疾以及猪传染性胸膜肺炎时的所用酒石酸沃尼妙林的剂量为每 1000kg 饲料中含有 0.09kg ~ 0.24kg 的酒石酸沃尼妙林。

一种酒石酸沃尼妙林在兽药中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种酒石酸沃尼妙林的用途,特别是酒石酸沃尼妙林在兽药中的用途。

背景技术

[0002] 随着家畜饲养业的发展,因饲养密度加大而引发的因支原体感染或细菌性感染引起的兽类疾病越来越猖獗。盐酸沃尼妙林作为新一代的截短侧耳素,因时而生。

[0003] 盐酸沃尼妙林(Valnemulin Hydrochloride)是1984年首先由Sandoz公司利用截短侧耳素(Pleuromutilin)为原料合成,与泰妙菌素属同一类药物,是动物专用抗生素。1999年由欧共体批准用于预防与治疗猪痢疾短螺旋体感染引起的猪痢疾和肺炎支原体感染引起的猪地方性肺炎。其后瑞士诺华(Novartis)公司将其制成预混剂,1999年以商品名Econor®在欧洲上市,预混剂规格为(按沃尼妙林计)10%、1%、0.5%,是第一个全欧洲批准的兽用药物预混剂。2009年我国农业部批准了盐酸沃尼妙林为二类新兽药,主要用于防治猪的支原体感染。虽然盐酸沃尼妙林抗支原体的效果好,但产品刺激性强,影响动物的适口性;很强的引湿性,严重影响产品的质量稳定性。因此,盐酸沃尼妙林在兽医临床上没有推广开来。虽然现有技术中也有将盐酸沃尼妙林采用包衣处理,可以增加药物的稳定性,但是加大了生产加工的成本。

[0004] 目前,酒石酸沃尼妙林主要作为药物检测的对照品或者标准品来使用,例如,在高效液相色谱法测定沃尼妙林含量的研究中,其作为色谱图分析中的对照品,目前国内外均没有关于酒石酸沃尼妙林其他应用的报道。本发明的技术人员经过长期的临床实验,通过大量的实验结果证明,酒石酸沃尼妙林对于治疗和预防预防猪的支原体性肺炎、猪痢疾以及猪传染性胸膜肺炎具有显著地疗效。

发明内容

[0005] 为了解决现有技术的不足,本发明提供了一种酒石酸沃尼妙林用来治疗和预防随着饲养密度加大引发的支原体感染及细菌性感染有关的兽病。

[0006] 本发明解决其技术问题所采用的技术方案是:

[0007] 一种酒石酸沃尼妙林在兽药中的用途,其特征在于用于制备治疗和预防预防猪的支原体性肺炎、猪痢疾以及猪传染性胸膜肺炎的药物。

[0008] 所述酒石酸沃尼妙林配制的药物为预混剂。

[0009] 所述酒石酸沃尼妙林配制的药物为颗粒剂。

[0010] 所述酒石酸沃尼妙林配制的药物为可溶性粉剂。

[0011] 所述酒石酸沃尼妙林配制的药物通过混合在饲料中的方式来投放。

[0012] 所述酒石酸沃尼妙林配制的药物在治疗猪的支原体性肺炎、猪痢疾以及猪传染性胸膜肺炎时的所用酒石酸沃尼妙林的剂量为每1000kg饲料中含有0.09kg~0.24kg的酒石酸沃尼妙林。

[0013] 本发明与现有技术相比具有的有益效果是：本发明提供的酒石酸沃尼妙林的在兽病上的用途，目前在现有技术中还没有先例，沃尼妙林酒石酸配制的制剂，在治疗兽病，特别是猪的疾病方面，其效果要优于盐酸沃尼妙林，酒石酸沃尼妙林在预防和治疗猪喘气病中，其治疗效果治愈率均大于 86%，并可实现 100% 不感染，在治疗猪痢疾的临床试验中，其治愈率可达到 95%，对于猪传染性胸膜肺炎也有很好的治疗效果，药物在猪内的残留量小，而且酒石酸沃尼妙林的引湿性较弱，便于长时间的存放，不会影响到药物的药效。采用酒石酸沃尼妙林配制的制剂的适口性也要强于现有的盐酸沃尼妙林的制剂，在患病动物的饲料中投放药物，不用担心会影响到动物通过食用饲料对药物的摄取，将酒石酸沃尼妙林制成预混剂或颗粒剂或粉剂，通过混饲的方式达到防治猪支原体感染及细菌性疾病，抗支原体效果优于其它同类产品，并不产生耐药性。

具体实施方式

[0014] 下面结合实施例对本发明作进一步说明。

[0015] 一种酒石酸沃尼妙林在兽药中的用途，其特征在于用于制备治疗和预防预防猪的支原体性肺炎、猪痢疾以及猪传染性胸膜肺炎的药物。

[0016] 所述酒石酸沃尼妙林配制的药物为预混剂。所述酒石酸沃尼妙林配制的药物为颗粒剂。所述酒石酸沃尼妙林配制的药物为可溶性粉剂。所述酒石酸沃尼妙林配制的药物通过混合在饲料中的方式来投放。

[0017] 所述酒石酸沃尼妙林配制的药物在治疗猪的支原体性肺炎、猪痢疾以及猪传染性胸膜肺炎时的所用酒石酸沃尼妙林的剂量为每 1000kg 饲料中含有 0.09kg ~ 0.24kg 的酒石酸沃尼妙林。

[0018] 在实施例 1 为应用酒石酸沃尼妙林制剂治疗猪支原体性肺炎的临床试验。

[0019] 对酒石酸沃尼妙林预混剂进行的临床有效性评价，主要针对我国饲养猪临床中常见的猪支原体性肺炎。

[0020] 选取自然感染病猪 140 头，随机分为 5 组，另外根据投放在饲料中的酒石酸沃尼妙林的含量分为高、中、低三个制剂组，高、中、低三个制剂组投放的剂量分别为每 1000kg 饲料中投放酒石酸沃尼妙林酒石酸沃尼妙林的含量 0.24kg，每 1000kg 饲料中投放酒石酸沃尼妙林酒石酸沃尼妙林的含量 0.15kg，每 1000kg 饲料中投放酒石酸沃尼妙林酒石酸沃尼妙林的含量 0.09kg，还设有延胡索酸泰妙菌素对照药物组和空白对照组，延胡索酸泰妙菌素的投放剂量为每 1000kg 饲料中投放 0.20 kg，然后随机分配这 5 组药物到 5 组实验对象中，每组药物对应的实验组均连续用药 3 周。

[0021] 结果表明，酒石酸沃尼妙林对治疗猪喘气病有治疗效果，高、中剂量组的有效率均为 100%，治愈率均大于 86%，与泰妙菌素的治疗效果相当；而低剂量组的治愈率仅为 21.8%。这说明，酒石酸沃尼妙林的高中剂量均可提高猪的日增重和料肉比。

[0022] 在本实施例 2 为应用酒石酸沃尼妙林预防猪支原体性肺炎（猪喘气病）的临床试验。

[0023] 首先选择健康的猪 80 头（公母各半），并随机分为 2 组，每组 40 头，分别为试验 I 组和试验 II 组，其中试验 I 组为空白组，试验 II 组为酒石酸沃尼妙林处理组。试验 I 组不给任何药物，试验 II 组按照每吨饲料添加 240g 酒石酸沃尼妙林的剂量来混饲，连续给药 15 天

后,然后采取人工攻毒方式,在两组猪中传播猪肺炎支原体,每天定时观察各组猪的采食、饮水和精神状况,并对攻毒天后的试验猪进行病原体微生物分离鉴定。结果显示试验 I 组所有的猪都感染了支原体性肺炎,而试验 II 组未见有支原体性肺炎感染,可见酒石酸沃尼妙林对猪支原体感染有预防作用。

[0024] 在本实施例 3 为应用酒石酸沃尼妙林的制剂治疗猪痢疾临床试验。

[0025] 对酒石酸沃尼妙林预混剂进行的临床有效性评价,主要针对我国饲养猪临床中的猪痢疾。

[0026] 选取自然感染病猪 120 头,随机分为 5 组,另外根据投放在饲料中的酒石酸沃尼妙林的含量分为高、中、低三个制剂组,高、中、低三个制剂组投放的剂量分别为每 1000kg 饲料中投放酒石酸沃尼妙林酒石酸沃尼妙林的含量 0.24kg,每 1000kg 饲料中投放酒石酸沃尼妙林酒石酸沃尼妙林的含量 0.15kg,每 1000kg 饲料中投放酒石酸沃尼妙林酒石酸沃尼妙林的含量 0.09kg,还设有延胡索酸泰妙菌素对照药物组和空白对照组,延胡索酸泰妙菌素的投放剂量为每 1000kg 饲料中投放 0.20 kg,然后随机分配这 5 组药物到 5 组实验对象中,每组药物对应的实验组均连续用药 10 天。

[0027] 结果表明,酒石酸沃尼妙林预混剂可有效治疗猪痢疾,高、中剂量组的有效率均为 100%,治愈率均大于 95%,而低剂量组治疗效果稍差,有效率为 69%,治愈率仅为 51%。说明,高、中剂量组均可提高猪的日增重和料肉比。

[0028] 在本实施例 4 为应用酒石酸沃尼妙林治疗猪传染性胸膜肺炎放线杆菌的临床试验。

[0029] 试验选择 240 头健康猪,采用猪传染性胸膜肺炎放线杆菌建立胸膜肺炎模型,进行验证浓度为 10% 酒石酸沃尼妙林预混剂对猪传染性胸膜肺炎临床疗效。

[0030] 结果表明:浓度为 10% 的酒石酸酸沃尼妙林预混剂各试验组与阳性对照组相比,对猪传染性胸膜肺炎具有显著的疗效。

[0031] 实施例 5 为酒石酸沃尼妙林药代动力学试验。

[0032] 本研究采用高效液相色谱法研究酒石酸沃尼妙林单剂量(12mg/kg 体重)经口服和静注两种途径在猪体内的药物代谢动力学特征。

[0033] 血浆药物提取方法以乙腈作为血浆蛋白沉淀剂和萃取剂,再加入无水硫酸钠混匀离心后取上清液吹干,残渣用流动相超声溶解,进行 HPLC 检测。以延胡索酸泰妙菌素作为内标,酒石酸沃尼妙林在 0.05 μ g/ml—5 μ g/ml 的浓度范围内,色谱峰面积和浓度呈良好的线性关系,相关系数达到 0.996 以上,酒石酸沃尼妙林在血浆中的定量限为 0.05 μ g/ml。

[0034] 房室模型分析表明,口服给药组药时数据符合有吸收一室模型,静注给药组药时数据符合无吸收一室模型,其主要药物动力学参数见表 -1:

[0035] 表 -1 酒石酸沃尼妙林药物动力学试验结果

[0036]

给药方式 药动学参数	吸收半衰 期 $\mu\text{g} / \text{ml} \cdot \text{h}$	达峰时间h	药时曲线 下面积为h	消除半衰 期h	表观分布容 积为 $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$
口服	1.32	2.38	6.81	2.1	/
静脉注射	1.39	1.8	8.25	/	2.91

[0037] 结果表明：静脉注射后，表观分布容积较高，在体内分布广泛。酒石酸沃尼妙林口服后在猪体内能在较短的时间内达到峰值血药浓度，吸收快，生物利用度好。消除半衰期短，在体内消除较快。

[0038] 实施例 6 为酒石酸沃尼妙林预混剂残留消除试验。

[0039] 本试验研究了酒石酸沃尼妙林在猪体内残留消除规律，样品用内标法定量，通过液-液萃取、氮气吹干、浓缩等步骤进行前处理，酒石酸沃尼妙林含量用反相高效液相色谱法(RP-HPLC)测定。在药物残留研究中，给猪以每吨饲料含酒石酸沃尼妙林 240g 的剂量连续饲喂酒石酸沃尼妙林预混剂 21 天停药后，于最后一次给药后的 0、6、12、18、24、36h 采集血浆、肌肉、脂肪、肝脏和肾脏样品进行分析测定。

[0040] 给猪以每吨饲料含酒石酸沃尼妙林 240g，连续饲喂酒石酸沃尼妙林预混剂 21 天停药后，血浆和各组织中的药物浓度随时间变化的数据见表 -2，相关系数及消除半衰期见表 -3，结果表明不同组织中药物浓度及消除速率都不同，在肝脏中浓度最大，但消除最快，肾脏中次之，但消除最慢，脂肪中最少，消除速率由快到慢依次为肝脏、血液、脂肪、肌肉、肾脏。

[0041] 表 -2 酒石酸沃尼妙林残留消除试验结果

[0042]

组织	时间 h	平均血药浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
血浆	0	1.26
	6	0.84
	12	0.34
	18	0.16
	24	0.09
	36	ND
肌肉	0	0.92
	6	0.44
	12	0.25
	18	0.11
	24	0.08
	36	ND
脂肪	0	0.83
	6	0.48
	12	0.22
	18	0.12
	24	0.07
	36	ND
肝脏	0	6.64
	6	2.71
	12	0.97
	18	0.32
	24	0.15
	36	<LOQ

[0043]

肾脏	0	1.34
	6	0.93
	12	0.57
	18	0.41
	24	0.20
	36	0.11

[0044] 注:其中 ND 为未检测到, LOQ 为最低定量限

[0045] 表-3 酒石酸沃尼妙林在猪组织中的消除方程、相关系数和消除半衰期

[0046]

组织	消除方程	相关系数 (r)	消除半衰期 $t_{1/2ke}$ (h)
血浆	$C=1.169 e^{-0.1059t}$	0.9969	6.40
肌肉	$C=0.7278e^{-0.094t}$	0.9767	7.37
脂肪	$C=0.7852e^{-0.110t}$	0.9997	6.68
肝脏	$C=5.8748e^{-0.154t}$	0.9944	4.50
肾脏	$C=1.2502e^{-0.0667t}$	0.9853	10.37