

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910084905.0

*A61K 9/16 (2006.01)*  
*A61K 31/165 (2006.01)*  
*A61K 47/42 (2006.01)*  
*A61P 11/00 (2006.01)*  
*A61P 31/04 (2006.01)*

[43] 公开日 2009 年 10 月 7 日

[11] 公开号 CN 101548955A

[22] 申请日 2009.5.27

[21] 申请号 200910084905.0

[71] 申请人 北京大北农动物保健科技有限责任公司

地址 101407 北京市怀柔区雁栖经济开发区  
北三街 10 号

共同申请人 北京大北农科技集团股份有限公司  
韶山大北农动物药业有限公司

[72] 发明人 田 玲 杨秀玉 周德刚 秦玉明  
莫 云 刘 澜 冯华兵 葛代兴  
葛 冰 王海良 郭致君 张俊儒  
邓利斌 黄建茹

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

一种兽用氟苯尼考肺靶向微球及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种兽用治疗肺部感染的氟苯尼考肺靶向微球及其制备方法，属于兽用制剂的技术领域。本发明的兽用氟苯尼考肺靶向微球以氟苯尼考为主要成分，以明胶和聚乙二醇为载体。本发明方法制备的微球可以减少微球静注后被免疫系统吸收，可提高肺部对微球的截取率，从而保证微球的肺靶向性。本发明的氟苯尼考肺靶向微球解决了此类药物普通制剂疗效不显著，毒副作用大等问题，提高了微球的载药量，保证药物主要集中于肺部，增加了肺部组织的药物浓度，使药效更显著，提高了药效。本发明为兽医临床使用氟苯尼考治疗畜禽疾病提供了真正高效的、具有靶向性的新型药物制剂。

- 1、一种兽用氟苯尼考肺靶向微球，其特征在于以氟苯尼考为主要成分，以明胶和聚乙二醇为载体。
- 2、根据权利要求1所述的兽用氟苯尼考肺靶向微球，其特征在于氟苯尼考与载体的重量比为 20 : 1 ~ 1 : 10。
- 3、根据权利要求2所述的兽用氟苯尼考肺靶向微球，其特征在于氟苯尼考与载体的重量比优选范围为 5 : 1 ~ 1 : 2。
- 4、根据权利要求1所述的兽用氟苯尼考肺靶向微球，其特征在于明胶与聚乙二醇的重量比为 50 : 1 ~ 1 : 30。
- 5、根据权利要求4所述的兽用氟苯尼考肺靶向微球，其特征在于明胶与聚乙二醇的重量比优选范围为 15 : 1 ~ 1 : 5。
- 6、根据权利要求1所述的兽用氟苯尼考肺靶向微球，其特征在于加入的聚乙二醇的分子量范围为 200 ~ 10000。
- 7、根据权利要求1所述的兽用氟苯尼考肺靶向微球，其特征在于氟苯尼考肺靶向微球的粒径范围为 5 ~ 30  $\mu\text{m}$ 。
- 8、如权利要求1—7任一项所述的兽用氟苯尼考肺靶向微球的制备方法，其特征在于步骤如下：
  - (1) 在充分溶胀的明胶溶液中，加入聚乙二醇，溶解，加入氟苯尼考，搅拌混匀，在 55℃—65℃水浴中预热；
  - (2) 将得到的(1)滴入含有司盘-80、吐温-80 和液体石蜡的容器中，在 55℃—65℃水浴中搅拌，至乳白色；
  - (3) 冰水浴迅速冷却，以细流状加入甲醛，搅拌至交联固化，用异丙醇脱水搅拌，抽滤；
  - (4) 用异丙醇—乙醚洗涤，至洗尽甲醛，用石油醚洗去微球表面的液体石蜡，真空干燥，即得。

## 一种兽用氟苯尼考肺靶向微球及其制备方法

### 技术领域

本发明属于兽用制剂的技术领域，涉及氟苯尼考肺靶向微球及其制备方法。

### 背景技术

氟苯尼考(Florfenicol)是动物专用抗菌药物，用于治疗呼吸系统的细菌感染。其普通的制剂如注射液、粉剂等，用药后药物在血液及组织中均匀分布，没有靶向性，且药物进入血液循环后，要与蛋白结合，经受多种酶、组织、器官的代谢和排泄等，因此只有少量药物才能到达靶部位。如果要提高靶区的药物浓度，就必须增加剂量，这不仅造成药物的浪费，增大了药物的毒副作用和药物在动物体内的残留，而且也增加了产生耐药性的可能性。

氟苯尼考肺靶向微球是一种用于治疗畜禽肺部感染的高效靶向新制剂，具有靶向、高效、长效、低毒等显著优势，代表了兽用制剂的新高度。肺靶向制剂给药后能将治疗药物最大限度地运送到肺部组织，使治疗药物在肺部浓集超出传统制剂的数倍乃至数百倍，治疗效果明显提高；同时可减少药物的用量，降低药物不良反应，而且便于控制给药的速度和方式，达到高效低毒的治疗效果。另外，由于靶向制剂提高了抗菌效率，因此有可能降低细菌对药物产生耐药性的可能，这对于兽医临床更有效的使用抗菌药是很有意义的。

但是普通的氟苯尼考明胶微球静脉注射后，易被免疫系统摄取，使这部分药物不能再被肺部截取，进而影响了药物的肺靶向性。微球被免疫系统的摄取也是影响微球靶向性的最重要的因素之一。

### 发明内容

本发明的目的在于提供一种兽用高效治疗肺部细菌感染的氟苯尼考肺靶向微球。该发明将氟苯尼考制成肺靶向制剂提高了肺部组织的药物浓度，解决了此类药物普通制剂疗效不显著，毒副作用大等问题，使药效更显著；以明胶和聚乙二醇为混合载体，可以避免氟苯尼考微球静注后被免疫系统吸收，从而提高其肺部的靶向性，保证药物主要集中于肺部，增加了肺部组织的药物浓度，

提高了药效；提高了微球的载药量，进一步保证了产品的质量与疗效。本发明为兽医临床使用氟苯尼考治疗畜禽疾病提供了高效的、具有靶向性的新型药物制剂。

本发明的另一目的在于提供该兽用氟苯尼考肺靶向微球的制备方法。

本发明的目的是通过如下技术方案实现的：

本发明提供一种兽用氟苯尼考肺靶向微球，其特征在于以氟苯尼考为主要成分，以明胶和聚乙二醇为载体。

其中，氟苯尼考与载体的重量比为 20：1～1：10。

进一步，氟苯尼考与载体的重量比优选范围为 5：1～1：2。

本发明中，明胶与聚乙二醇的重量比为 50：1～1：30。

进一步，明胶与聚乙二醇的重量比优选范围为 15：1～1：5。

其中，所述的聚乙二醇的分子量范围为 200～10000。

本发明所述的兽用氟苯尼考肺靶向微球的粒径范围为 5～30  $\mu\text{m}$ 。

本发明还提供了该兽用氟苯尼考肺靶向微球的制备方法，其特征在于步骤如下：

(1) 在充分溶胀的明胶溶液中，加入聚乙二醇，溶解，加入氟苯尼考，搅拌均匀，在 55℃—65℃水浴中预热；

(2) 将得到的(1)滴入含有司盘-80、吐温-80 和液体石蜡的容器中，在 55℃—65℃水浴中搅拌，至乳白色；

(3) 冰水浴迅速冷却，以细流状加入甲醛，搅拌至交联固化，用异丙醇脱水搅拌，抽滤；

(4) 用异丙醇—乙醚洗涤，至洗尽甲醛，用石油醚洗去微球表面的液体石蜡，真空干燥，即得。

本发明的兽用氟苯尼考肺靶向微球不同于现有的微球，制备中是以明胶和聚乙二醇为混合载体，从而避免了药物被机体的免疫系统摄取，保证药物主要集中于肺部，增加了肺部组织的药物浓度，提高其肺部的靶向性，进而提高药效。同时，本发明所用的混合载体还提高了微球的载药量，进一步保证了产品的质量与疗效。本发明为兽医临床使用氟苯尼考治疗畜禽疾病提供了真正高效、具有靶向性的新型药物制剂。

通过下列实施例将更具体的说明本发明，但是应理解所述实施例仅是为了说明本发明，而不是以任何方式限制本发明的范围。

## 具体实施方式

### 实施例 1

工艺：

(1) 取 10%明胶溶液 10mL，加入聚乙二醇-4000 0.5g，溶解，加入氟苯尼考 1g，搅拌溶解，在 60℃水浴中预热；

(2) 将得到的 (1) 滴入含有 0.3g 司盘-80、0.3g 吐温-80 和 50mL 液体石蜡的容器中，在 60℃水浴中快速搅拌 15 分钟至乳白色，转速为 1500r/min；

(3) 冰水浴迅速冷却至 5℃以下，以细流状加入甲醛 10mL，搅拌交联固化 1 小时，用异丙醇脱水搅拌 1 小时，抽滤；

(4) 用异丙醇-乙醚洗涤，至洗尽甲醛，用石油醚洗去微球表面的液体石蜡，真空干燥，即得。

### 实施例 2

工艺：

(1) 取 20%明胶溶液 10mL，加入聚乙二醇-200 0.04g，溶解，加入氟苯尼考 0.1g，搅拌溶解，在 55℃水浴中预热；

(2) 将得到的 (1) 滴入含有 0.3g 司盘-80、0.3g 吐温-80 和 50mL 液体石蜡的容器中，在 55℃水浴中快速搅拌 15 分钟至乳白色，转速为 1000r/min；

(3) 冰水浴迅速冷却至 5℃以下，以细流状加入甲醛 10mL，搅拌交联固化 1 小时，用异丙醇脱水搅拌 1 小时，抽滤；

(4) 用异丙醇-乙醚洗涤，至洗尽甲醛，用石油醚洗去微球表面的液体石蜡，真空干燥，即得。

### 实施例 3

工艺：

(1) 取 5%明胶溶液 1mL，加入聚乙二醇-2000 1.5g，溶解，加入氟苯尼考 0.4g，搅拌溶解，在 60℃水浴中预热；

(2) 将得到的 (1) 滴入含有 0.3g 司盘-80、0.3g 吐温-80 和 50mL 液体石蜡的容器中，在 60℃水浴中快速搅拌 15 分钟至乳白色，转速为 1500r/min；

(3) 冰水浴迅速冷却至 5℃ 以下, 以细流状加入甲醛 10mL, 搅拌交联固化 1 小时, 用异丙醇脱水搅拌 1 小时, 抽滤;

(4) 用异丙醇-乙醚洗涤, 至洗尽甲醛, 用石油醚洗去微球表面的液体石蜡, 真空干燥, 即得。

#### 实施例 4

工艺:

(1) 取 15% 明胶溶液 10mL, 加入聚乙二醇-400 0.1g, 溶解, 加入氟苯尼考 0.2g, 搅拌溶解, 在 65℃ 水浴中预热;

(2) 将得到的 (1) 滴入含有 0.3g 司盘-80、0.3g 吐温-80 和 50mL 液体石蜡的容器中, 在 65℃ 水浴中快速搅拌 15 分钟至乳白色, 转速为 1000r/min;

(3) 冰水浴迅速冷却至 5℃ 以下, 以细流状加入甲醛 10mL, 搅拌交联固化 1 小时, 用异丙醇脱水搅拌 1 小时, 抽滤;

(4) 用异丙醇-乙醚洗涤, 至洗尽甲醛, 用石油醚洗去微球表面的液体石蜡, 真空干燥, 即得。

#### 实施例 5

工艺:

(1) 取 10% 明胶溶液 1mL, 加入聚乙二醇-6000 0.5g, 溶解, 加入氟苯尼考 1.2g, 搅拌溶解, 在 60℃ 水浴中预热;

(2) 将得到的 (1) 滴入含有 0.3g 司盘-80、0.3g 吐温-80 和 50mL 液体石蜡的容器中, 在 60℃ 水浴中快速搅拌 15 分钟至乳白色, 转速为 1500r/min;

(3) 冰水浴迅速冷却至 5℃ 以下, 以细流状加入甲醛 10mL, 搅拌交联固化 1 小时, 用异丙醇脱水搅拌 1 小时, 抽滤;

(4) 用异丙醇-乙醚洗涤, 至洗尽甲醛, 用石油醚洗去微球表面的液体石蜡, 真空干燥, 即得。

#### 实施例 6

工艺:

(1) 取 10% 明胶溶液 1mL, 加入聚乙二醇-8000 0.1g, 溶解, 加入氟苯尼考 2g, 搅拌溶解, 在 60℃ 水浴中预热;

(2) 将得到的 (1) 滴入含有 0.3g 司盘-80、0.3g 吐温-80 和 50mL 液体石

- 蜡的容器中，在 60℃水浴中快速搅拌 15 分钟至乳白色，转速为 1000r/min；
- (3) 冰水浴迅速冷却至 5℃以下，以细流状加入甲醛 10mL，搅拌交联固化 1 小时，用异丙醇脱水搅拌 1 小时，抽滤；
- (4) 用异丙醇-乙醚洗涤，至洗尽甲醛，用石油醚洗去微球表面的液体石蜡，真空干燥，即得。

实施例 7

工艺：

- (1) 取 10%明胶溶液 10mL，加入聚乙二醇-800 0.2g，溶解，加入氟苯尼考 0.5g，搅拌溶解，在 60℃水浴中预热；
- (2) 将得到的 (1) 滴入含有 0.3g 司盘-80、0.3g 吐温-80 和 50mL 液体石蜡的容器中，在 60℃水浴中快速搅拌 15 分钟至乳白色，转速为 1500r/min；
- (3) 冰水浴迅速冷却至 5℃以下，以细流状加入甲醛 10mL，搅拌交联固化 1 小时，用异丙醇脱水搅拌 1 小时，抽滤；
- (4) 用异丙醇-乙醚洗涤，至洗尽甲醛，用石油醚洗去微球表面的液体石蜡，真空干燥，即得。

实验例 1 按照实施例 1 制备的氟苯尼考微球载药量的测定  
对照药物的制备：

- (1) 取 15%明胶溶液 10mL，加入氟苯尼考 1g，混匀，在 60℃水浴中预热；
- (2) 将得到的 (1) 滴入含有 0.3g 司盘-80、0.3g 吐温-80 和 50mL 液体石蜡的容器中，在 60℃水浴中快速搅拌 15 分钟至乳白色，转速为 1500r/min；
- (3) 冰水浴迅速冷却至 5℃以下，以细流状加入甲醛 10mL，搅拌交联固化 1 小时，用异丙醇脱水搅拌 1 小时，抽滤；
- (4) 用异丙醇-乙醚洗涤，至洗尽甲醛，用石油醚洗去微球表面的液体石蜡，真空干燥，即得。

实验结果：按照实施例 1 制备的氟苯尼考肺靶向微球载药量结果见表 1

表 1 按照实施例 1 制备氟苯尼考肺靶向微球载药量测定结果

|                   | 载药量 (%) |
|-------------------|---------|
| 按照实施例 1 制备的氟苯尼考微球 | 35.4%   |
| 对照药物              | 22.8%   |

**实验例 2 按照实施例 7 制备的氟苯尼考微球载药量的测定****对照药物的制备：**

- (1) 取 15%明胶溶液 10mL，加入氟苯尼考 1g，混匀，在 60℃水浴中预热；
- (2) 将得到的 (1) 滴入含有 0.3g 司盘-80、0.3g 吐温-80 和 50mL 液体石蜡的容器中，在 60℃水浴中快速搅拌 15 分钟至乳白色，转速为 1500r/min；
- (3) 冰水浴迅速冷却至 5℃以下，以细流状加入甲醛 10mL，搅拌交联固化 1 小时，用异丙醇脱水搅拌 1 小时，抽滤；
- (4) 用异丙醇-乙醚洗涤，至洗尽甲醛，用石油醚洗去微球表面的液体石蜡，真空干燥，即得。

实验结果：按照实施例 7 制备的氟苯尼考肺靶向微球载药量结果见表 2。

表 2 按照实施例 7 制备的氟苯尼考肺靶向微球载药量测定结果

|                   | 载药量 (%) |
|-------------------|---------|
| 按照实施例 7 制备的氟苯尼考微球 | 26.1%   |
| 对照药物              | 15.3%   |

**实验例 3 按照实施例 1 制备的氟苯尼考微球的肺靶向性考察****对照药物 1 的制备：**

- (1) 取 10%明胶溶液 10mL，加入氟苯尼考 2g，搅拌混匀，在 60℃水浴中预热；
- (2) 将得到的 (1) 滴入含有 2mL 司盘-8 和 60mL 液体石蜡的容器中，在 60℃水浴中快速搅拌 15 分钟至乳白色，转速为 1500r/min；
- (3) 冰水浴迅速冷却至 5℃以下，以细流状加入甲醛 5mL，搅拌交联固化 1 小时，用异丙醇脱水搅拌 1 小时，抽滤；
- (4) 用异丙醇-乙醚洗涤，至洗尽甲醛，用石油醚洗去微球表面的液体石蜡，真空干燥，即得。

对照药物 2 为市售普通氟苯尼考注射液。

实验方法：1、取健康小鼠 90 只，随机分成三组。实验前禁食一夜，分别静脉注射按照实施例 1 方法制备的药物、对照药物 1 和对照药物 2，剂量为每公斤体重 10mg 氟苯尼考。于注射 0.5、1、2、4、8、12、24、48 小时，每组随机选取 3 只小鼠眼眶取血 0.5ml，离心分离血浆。断头处死小鼠，剖腹，取出肺，用



生理盐水漂洗残留血，滤纸吸干水分，精密称量组织重量，制备成 0.5g/ml 的肺组织匀浆，用高效液相色谱法检测氟苯尼考含量。

实验结果：按照实施例 1 制备的氟苯尼考微球肺靶向性试验结果见表 3

表 3 按照实施例 1 制备的氟苯尼考微球肺靶向性试验结果

| 时间(小时) | 肺 (μg/g) |        |        | 血浆 (μg/g) |        |        |
|--------|----------|--------|--------|-----------|--------|--------|
|        | 实施例 1 组  | 对照药物 1 | 对照药物 2 | 实施例 1 组   | 对照药物 1 | 对照药物 2 |
| 0.5    | 10.03    | 7.11   | 4.12   | 3.31      | 3.07   | 5.12   |
| 1      | 9.80     | 6.01   | 3.23   | 2.86      | 2.21   | 4.34   |
| 2      | 9.31     | 5.24   | 2.40   | 1.92      | 1.19   | 3.01   |
| 4      | 8.07     | 4.17   | 1.34   | 1.13      | 0.56   | 1.86   |
| 8      | 6.80     | 3.20   | 0.98   | 0.98      | 0.34   | 0.89   |
| 12     | 4.51     | 2.93   | 0.21   | 0.67      | 0.11   | 0.23   |
| 24     | 2.11     | 1.03   | 未检出    | 0.12      | 未检出    | 未检出    |
| 48     | 0.23     | 未检出    | 未检出    | 未检出       | 未检出    | 未检出    |