



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102920706 A

(43) 申请公布日 2013.02.13

(21) 申请号 201210454463.6

(22) 申请日 2012.11.14

(71) 申请人 东北农业大学

地址 150030 黑龙江省哈尔滨市香坊区木材街 59 号

(72) 发明人 范宏刚 姜胜 蔺东启 郭凤铭

冀伟 李大鹏 邹晶 张建涛

刘海玉 李雪娇

(51) Int. Cl.

A61K 31/4468(2006.01)

A61K 31/167(2006.01)

A61K 31/08(2006.01)

A61P 23/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 1 页

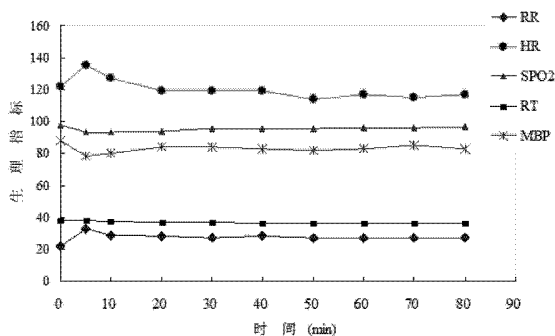
(54) 发明名称

一种犬用乳化异氟醚复方麻醉剂及其制备方法

法

(57) 摘要

一种犬用乳化异氟醚复方麻醉剂及其制备方法属于兽药制备技术；制剂由异氟醚、枸橼酸芬太尼、盐酸利多卡因和 30% 脂肪乳组成，通过将异氟醚、枸橼酸芬太尼、盐酸利多卡因依次溶于 30% 脂肪乳中，灌封于安瓿瓶中，经充分振荡、水浴、灭菌制得本剂。本剂麻醉诱导快速，麻醉过程安全有效，苏醒迅速，麻醉可控性强，毒副作用小，使用方便，尤其适用于复杂或时间长的手术。



1. 一种犬用乳化异氟醚复方麻醉剂,其特征在于所述犬用乳化异氟醚复方麻醉剂由异氟醚、枸橼酸芬太尼、盐酸利多卡因和 30% 脂肪乳组成,在每 100mL 犬用乳化异氟醚复方麻醉剂中各成份的含量为异氟醚 8mL,枸橼酸芬太尼 20 μ g,盐酸利多卡因 48 mg,余量为 30% 脂肪乳。

2. 一种如权利要求 1 所述犬用乳化异氟醚复方麻醉剂的制备方法,其特征在于将异氟醚、芬太尼、利多卡因依次溶于 30% 脂肪乳中,灌封于 10 mL 安瓿瓶中,充分振荡,水浴,最终灭菌制得本剂。

一种犬用乳化异氟醚复方麻醉剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于兽药制备技术领域, 主要涉及一种犬用静脉输注乳化异氟醚复方麻醉剂及制备技术。

背景技术

[0002] 麻醉药物一般可分为吸入麻醉药和静脉麻醉药两种。现有的吸入麻醉虽然具有可控性强、对机体影响小等优点, 但使用时需要通过专用麻醉设备, 配以专一的吸入麻醉挥发罐, 不仅手续十分繁琐, 而且设备和药品十分昂贵, 增加麻醉费用, 在国内大多数动物医院很难推广应用, 再者由于犬的品种众多(体型、上呼吸道解剖特性等因素) 和兽医麻醉人员对吸入麻醉技术掌握程度, 也影响了吸入麻醉在动物临床麻醉领域的发展。

[0003] 与吸入麻醉相比, 静脉麻醉药具有无环境污染、给药剂量准确、效果确切的优点。当前静脉麻醉药物的靶控输注技术, 能够模拟机体血药浓度变化精确给予药物, 能够实现预期的麻醉深度, 术后快速苏醒恢复; 副作用较少, 无肝肾功能损害。

[0004] 目前, 动物临床麻醉发展趋势是平衡麻醉, 也就是多种药物联合应用, 不但可以比较好的控制麻醉深度, 满足手术的需要, 还可以减少单种药物的用量, 减少药物蓄积, 减轻药物浓度过大导致的副作用, 比如静脉复合麻醉等等。因此, 针对各种静脉麻醉药物的作用特点, 配制复合制剂是当前麻醉临床发展的主要趋势, 这样不仅能避免单一药物使用剂量过大、毒副作用大, 而且能达到较好的麻醉效果。

发明内容

[0005] 本发明的目的就是针对上述现有技术存在的问题, 结合犬类麻醉临床需要, 而开发一种犬用乳化异氟醚复方麻醉剂, 通过将乳化异氟醚、芬太尼、利多卡因三种药物进行科学组方, 达到合理配伍、产生良好的麻醉效果, 同时将各单药的副作用降至最低, 克服吸入麻醉操作复杂、费用昂贵、设备技术要求高、以及肌肉注射给药难以控制麻醉深度和维持时间、易产生明显的呼吸和循环系统影响、难以应用于复杂和长时间手术等技术难题。

[0006] 本发明的目的是这样实现的:

1. 所述犬用乳化异氟醚复方麻醉剂由异氟醚、枸橼酸芬太尼、盐酸利多卡因和 30% 脂肪乳组成, 在每 100mL 犬用乳化异氟醚复方麻醉剂中各成份的含量为异氟醚 8mL, 枸橼酸芬太尼 20 μ g, 盐酸利多卡因 48 mg, 余量为 30% 脂肪乳;

2. 所述犬用乳化异氟醚复方麻醉剂的制备方法, 将异氟醚、芬太尼、利多卡因依次溶于 30% 脂肪乳中, 灌封于 10 mL 安瓿瓶中, 充分振荡, 水浴, 最终灭菌制得本剂。

[0007] 本发明与现有技术相比具有以下优点:

1. 麻醉诱导迅速, 诱导时间 11.52 ± 3.47 s, 麻醉维持时间根据手术需要而定(实验中最长达 6h), 苏醒时间为 6.26 ± 1.21 min。显示本复方麻醉剂诱导迅速平稳; 麻醉维持灵活可控; 苏醒快速, 无异常表现(兴奋、复睡等)。

[0008] 2. 对主要生理参数影响

对正常体温有一定影响,表现为注射后体温开始下降,到麻醉 50min 时,体温降至最低值,与 0min 比较,仅降低了 1.8℃;心率在注药后 5min 达到峰值,较 0min 增加了 10.66%。之后开始平稳下降,麻醉 20min 时已恢复至正常水平。呼吸频率注药后先升高后下降,到麻醉 20min 时基本恢复正常水平。血氧饱和度表现为初期下降,到注药后 5min 降至最低,后逐渐恢复并接近正常水平,整个麻醉过程中血氧饱和度在均 93% 以上。血压在注药后开始降低,到 5min 时降至麻醉全过程的最低值,随后逐渐升高,在注药后 10-60min,血压与 0min 相比较,差异性均不显著($p>0.05$)。

[0009] 3. 对肝肾功能的影响

麻醉后各时间点 ALT、AST、BUN 活性分别与 0 h 比较,差异性不显著($p>0.05$),且不同时间点 AST、ALT、BUN 的活性也均在正常范围之内。结果表明,犬用乳化异氟醚复合麻醉剂对犬肝肾功能无明显影响。

[0010] 4. 操作简单,可静脉推注,用于快速诱导麻醉;静脉输注用于维持麻醉,根据手术需要可灵活设置输注时间和剂量,用于复杂或时间长的手术。

附图说明

[0011] 图 1 是麻醉后犬各项生理指标变化情况。

[0012] 图 2 是麻醉后犬肝肾功能指标变化情况。

[0013] 图中 T1、T2、T3、T4、T5、T6、T7、T8 分别代表 0、0.5、1、2、6、12、24、48h 等时间点。

具体实施方式

[0014] 下面对本发明实施方案进行详细描述。

[0015] 1. 所述犬用乳化异氟醚复方麻醉剂由异氟醚、枸橼酸芬太尼、盐酸利多卡因和 30% 脂肪乳组成,在每 100mL 犬用乳化异氟醚复方麻醉剂中各成份的含量为异氟醚 8mL,枸橼酸芬太尼 20 μ g,盐酸利多卡因 48 mg,余量为 30% 脂肪乳;

2. 所述犬用乳化异氟醚复方麻醉剂的制备方法,将异氟醚、芬太尼、利多卡因依次溶于 30% 脂肪乳中,灌封于 10 mL 安瓿瓶中,充分振荡,水浴,最终灭菌制得本剂。

[0016] 本发明涉及的乳化异氟醚复方麻醉剂是一种新型的静脉全身麻醉药物,其中枸橼酸芬太尼为阿片受体激动剂,属强效麻醉性镇痛药。镇痛作用机制与吗啡相似,但作用强度为吗啡的 60 ~ 80 倍。与吗啡相比,枸橼酸芬太尼镇痛作用产生迅速,维持时间短,不释放组胺、对心血管功能影响小,能抑制气管插管时的应激反应,常用于麻醉前、中、后的镇静与镇痛,也用于各种原因引起的疼痛。枸橼酸芬太尼对呼吸的抑制作用弱于吗啡,但静脉注射过快则易抑制呼吸。盐酸利多卡因是医用临床常用的局部麻药,是目前防治急性心肌梗死及各种心脏病并发快速室性心律失常药物,是急性心肌梗死的室性早搏,室性心动过速及室性震颤的首选药。自有学者成功应用盐酸利多卡因静脉注射用于术后镇痛后,静脉盐酸利多卡因镇痛的研究越来越受到人们的重视。研究发现静脉内利多卡因能通过影响外周和中枢神经末梢功能而发挥镇痛作用,不仅可广泛用于手术后疼痛、神经性疼痛、纤维肌痛、截肢后疼痛和其他急慢性疼痛的治疗,还可减少组织缺血引起的炎症应答反应和减轻由内皮和血管组织因子通过三磷酸腺苷释放和 K^+ 通道的作用机制介导的组织损伤。

[0017] 实验效果

(一) 实验动物

健康本地犬 8 只,12-16 月龄,雌雄各半,体重 5.1 ± 0.2 kg,购自哈尔滨青喜养殖场,购入时进行常规的免疫及驱虫;ICR 小鼠 300 只,雌雄各半,体重为 22 ± 2 g,购置于黑龙江省中医药大学实验动物中心,在同一条件下饲养 4 周进行试验,整个试验过程中饲养管理条件保持一致。

[0018] (二) 组方试验

1. 药物初步筛选试验

通过对犬麻醉的对比试验,综合分析各种组合的麻醉诱导期、麻醉期、苏醒期、镇静、镇痛、肌松效果以及呼吸、脉搏、体温等生理指标,发现由乳化异氟醚、芬太尼、利多卡因组成的复合制剂明显优于其他各种组合,因此暂定以乳化异氟醚、芬太尼、利多卡因作为复合麻醉制剂的主要成分;

2. 组分确定及比例探索试验

用由乳化异氟醚、芬太尼、利多卡因组成的不同组合对犬进行静脉输注,观测生物反射情况以及镇静、镇痛、肌松等情况,对不同组合的麻醉作用进行综合分析和评价,不断调整各组分的比例和剂量,初步筛选出以乳化异氟醚、芬太尼、利多卡因作为复合制剂的组分,并且拟定三者比例为 5 :3 :4。

[0019] 表 1 因素水平表

水平	乳化异氟醚 (8mL/100mL)	芬太尼 (100μg /100mL)	利多卡因 (48mg/100mL)
1	0.6	0.2	0.6
2	0.8	0.3	0.8
3	1	0.4	1

3. 正交试验

按照三因素三水平正交试验设计原则并结合预试验中麻醉效果的观察进行设计。复合麻醉制剂中的 3 个因素为乳化异氟醚、芬太尼、利多卡因,3 个水平为高、中、低。根据正交表 L9 (3³)将小白鼠随机分为 9 个试验组,根据统计学标准和药理设计中的样本选择原则,每个试验组选择小白鼠 30 只,腹腔注射 0.025mL/g,根据正交表分析各药物成分对麻醉效果的影响。

[0020] 小白鼠麻醉后 30min 内翻正反射消失达 1min 以上者判定为阳性。

[0021] 由表 2 可知 :乳化异氟醚在高剂量时效果优于中、低剂量 ;芬太尼在低剂量时效果优于高、中剂量 ;利多卡因在中剂量时效果优于高、低剂量。比较分析实验效果,其中乳化异氟醚所起作用较大。因此选择翻正反射效果最好的组合 7、8 和 9,作为组方 1、2 和 3 进入下一步正交决定性验证实验。

[0022] 表 2 小白鼠正交实验结果 (n=30)

L9 (3 ³) 组别		三因素三水平			翻正反射出现情况		有效率 (%)
		乳化异氟醚	芬太尼	利多卡因	有	无	
实验 组合	1	0.6 1	0.2 1	0.6 1	24	6	80.00%
	2	0.6 1	0.3 2	0.8 2	20	10	66.67%
	3	0.6 1	0.4 3	1 3	20	10	66.67%
	4	0.8 2	0.2 1	0.8 2	25	5	83.33%
	5	0.8 2	0.3 2	1 3	22	8	73.33%
	6	0.8 2	0.4 3	0.6 1	16	14	53.33%
	7	1 3	0.2 1	1 3	28	2	93.33%
	8	1 3	0.3 2	0.6 1	27	3	90.00%
	9	1 3	0.4 3	0.8 2	27	3	90.00%
效 果	E ₁	2.13	2.57*	2.23			
	E ₂	2.10	2.30	2.40*			
	E ₃	2.73*	2.10	2.33			

注：*表示每列三水平单药效果中最大值，E₁、E₂、E₃为该药低、中、高水平的药效之和。

[0023] 4. 正交决定性验证实验

(1) 镇静效果监测及评价标准

小白鼠麻醉后，分别观察用药后5min、10min、20min和30min时的镇静效果。观察眨眼、耳动、躯体动、头颈动、尾动。

[0024] 对声音刺激反应明显，如给药前，记“+”；对声音刺激反应迟钝，记“±”；对声音刺激无反应，记“-”。

[0025] 评分方法：“+”计0分，“±”计2分，“-”计4分。

[0026] (2) 镇痛效果监测及评价标准

主要通过针刺鼻唇部、躯干、四肢上部、爪部、尾部进行评价。

[0027] 针刺各部疼痛反应明显，记“+”；疼痛反应迟钝，记“±”；疼痛反应消失，记“-”。

[0028] 评分方法：“+”计0分，“±”计2分，“-”计4分。

[0029] (3) 肌松效果监测及评价标准

观察头颈部、尾、四肢、咬肌和腹壁肌肉松弛程度。

[0030] 用镊子夹尾提起时如出现回头和转身反应、四肢出现明显滑动，刺激四肢尚能爬行，记“+”；夹尾提起时出现转头、同时四肢轻度滑动，记“±”；无回头和转身反应，记“-”。

[0031] 夹耳提起时如尾可弯曲至水平位置或上翘时，记“+”；如尾出现弯曲反应，记“±”；尾自然下垂，记“-”。

[0032] 用镊子夹住耳朵提起，如四肢出现挣扎，记“+”；四肢轻度滑动，记“±”；四肢自然下垂，记“-”。

[0033] 夹耳提起时如后腹部无明显变化，记“+”；后腹部略有膨大松弛，记“±”；后腹部明显膨大松弛，记“-”。

[0034] 咬肌松弛轻拉上、下颌，口腔可顺利打开，记“+”；口腔可打开，但很快可恢复者，

记“±”；不能够打开或打开后立即恢复者，记“—”。

[0035] 评分方法：“+”计 0 分，“±”计 2 分，“—”计 4 分。

[0036] 表 3 小白鼠注药 5、10、20 及 30min 后麻醉效果的观察 (n=15)

时间	组别	小白鼠麻醉效果		
		镇痛效果	镇静效果	肌松效果
5min	1	255	267	290
	2	240	259	288
	3	235	248	281
10min	1	288	294	300
	2	276	291	290
	3	271	281	285
20min	1	287	293	300
	2	271	292	292
	3	271	284	287
30min	1	171	214	244
	2	143	202	230
	3	144	211	225
评分总计	1	1001	1068	1134
	2	930	1044	1100
	3	921	1024	1078

由实验结果见表 3，可以看出组方 1 优于组方 2 和 3，特别是在镇痛方面。由此确定最佳处方为组方 1。

[0037] 5. 优选处方对犬的麻醉效果观察

(1) 麻醉方法

犬试验前 12h 禁食，试验前 2h 禁水，待其进入试验场地适应环境安静后，测取其基础生理指标，包括呼吸频率 (RR)、心率 (HR)、平均动脉压 (MBP)、动脉血氧饱和度 (SPO2)、体温 (RT) 等。随后称重，分别于犬两前肢臂头静脉安置静脉留置针，肌肉注射 0.01 mg/kg 阿托品，15min 后按照 1mL/Kg 剂量于 10 s 内匀速向静脉内推注乳化异氟醚复方麻醉剂进行诱导。待翻正反射消失后，迅速于左侧静脉留置针连接静脉注射泵，调整流速，按照 5mL/Kg/h 的剂量进行静脉输注，同时开始计时，进入麻醉期后，将其抬到保定台上仰卧保定，连接麻醉监护仪。

[0038] 分别于不同时间点通过安置于对侧臂头静脉的静脉留置针采集静脉血 1 mL，放置 1 h 后，3000 rpm 离心 10 min，分离无乳糜和溶血的血清至 EP 管。采用 UniCel DxC 800 Synchron 全自动生化分析仪进行检测。

[0039] (2) 麻醉时期的监测

麻醉诱导时间 11.52±3.47 s，麻醉维持时间 1~6h，苏醒时间为 6.26±1.21 min。

[0040] (3) 麻醉效果 (镇痛、镇静、肌松) 监测

按表 4 犬的麻醉效果 (镇痛、镇静、肌松) 评分标准进行评分，麻醉效果得分为各项得分之和。

[0041] 表 4 镇痛、镇静、肌松评分标准

标准	评分	表现
镇静评分	0	正常
	1	轻度镇静（侧卧，头动，眨眼）
	2	中度镇静（侧卧，头动，眼轮反射微弱，眼球内翻）
	3	深度镇静（体动消失，眼轮反射消失）
镇痛评分 （使用柯赫耳钳夹住四肢蹄部指（趾） 间隔 3 秒钟）	0	正常反应
	1	反应轻微
	2	反应极弱
	3	没有反应
肌松评分	0	开口阻力正常
	1	下颌能打开，但阻力较大
	2	打开下颌稍微有阻力，出现明显肌松现象
	3	打开下颌没有阻力

麻醉效果得分见表 5。

[0042] 表 5 犬麻醉效果得分表

	时间（min）									
	0	5	10	20	30	40	50	60	70	80
复方制剂	0 ^D	5.1 ^B	8.5 ^A	9 ^A	9 ^A	9 ^A	9 ^A	9 ^A	1.6 ^C	0 ^D

注：肩标大写字母不同代表差异显著， $P < 0.05$ 。

[0043] 6. 生理功能监测

T 呈现逐渐下降的趋势，其他指标都体现在注药后初期升高，之后恢复至正常水平（见表 6）。

[0044] 表 6 麻醉后犬的各项生理参数变化（min，n=8）

项目	时间（min）									
	0	5	10	20	30	40	50	60	70	80
RR	22±4	33±7*	29±6*	28±8	27±7	28±6	27±9	27±7	27±6	27±7
HR	122±7	135±12*	127±15*	119±12	119±8	119±11	114±8	117±5	115±8	117±7
SPO ₂	97.9±0.8	93.0±2.2*	93.1±3.0*	94.0±2.0*	95.4±1.4*	95.4±0.7*	95.3±0.7*	96.1±1.7	96.0±1.8	96.5±1.9
RT	38.1±0.2	37.7±0.3	37.4±0.3*	37.0±0.2*	36.7±0.3*	36.5±0.2*	36.3±0.3*	36.3±0.2*	36.3±0.2*	36.3±0.2*
MBP	88±8	78±8*	80±11	84±6	84±8	83±6	82±8	83±11	85±10	83±6

注：与 0 分钟比较，* 代表差异显著， $P < 0.05$ 。

[0045] 7. 肝肾功能监测

各时间点 ALT、AST、BUN 活性分别与基础值相比，差异性均不显著（ $P > 0.05$ ），ALP、CK、CREA、CHOL 在麻醉后 1h 出现一定程度的变化，与基础值比较差异性显著（ $P < 0.05$ ），之后逐渐恢复至基础水平（ $P > 0.05$ ）。具体结果见表 7。

[0046] 表 7 麻醉后犬的肝肾功能指标变化（h，n=8）

Time(h)	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	CK (U/L)	BUN (mmol/L)	CREA (mmol/L)	CHOL (mmol/L)
0	26.25±6.20	42.50±8.11	45.63±7.93	170.50±24.77	4.37±0.70	71.75±7.15	3.97±0.13
0.5	22.81±5.80	32.15±6.49	33.01±11.64	140.31±23.03	5.03±0.80	61.36±9.27	4.52±0.74
1	19.25±6.41	30.00±5.45	30.75±7.27*	128.75±29.40*	5.35±0.85	53.88±11.15*	5.09±1.27*
2	25.50±5.65	43.00±9.70	47.25±8.44	176.75±28.93	4.45±0.64	74.00±8.75	4.39±0.65
6	26.63±7.05	42.25±10.94	51.75±9.57	167.88±19.37	4.56±0.88	68.38±12.65	4.08±0.71
12	25.88±5.79	42.00±8.78	44.75±6.67	167.00±32.29	4.32±0.87	69.13±8.18	4.04±0.38
24	27.13±5.74	41.63±7.96	46.63±7.15	165.38±20.37	4.49±0.93	72.13±9.49	3.95±0.48
48	26.13±6.90	42.38±9.80	50.00±7.80	175.00±29.19	4.60±1.20	70.50±12.18	4.06±0.63

注：与 0 h 比较，* 代表差异显著

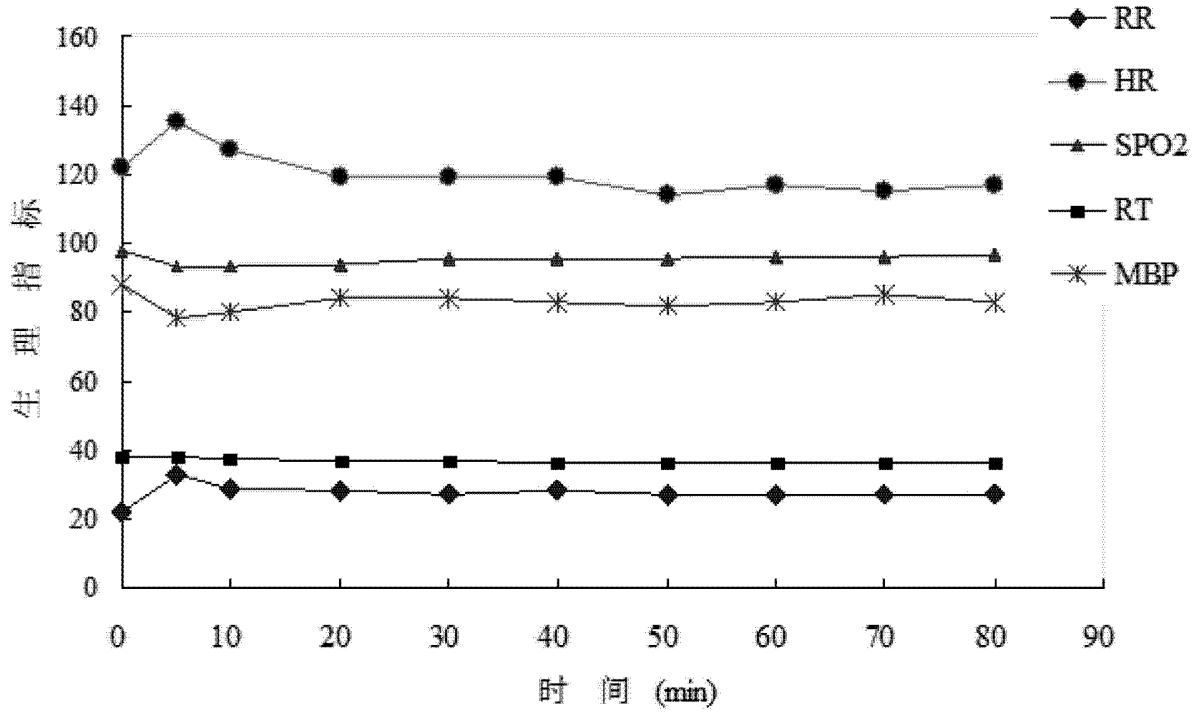


图 1

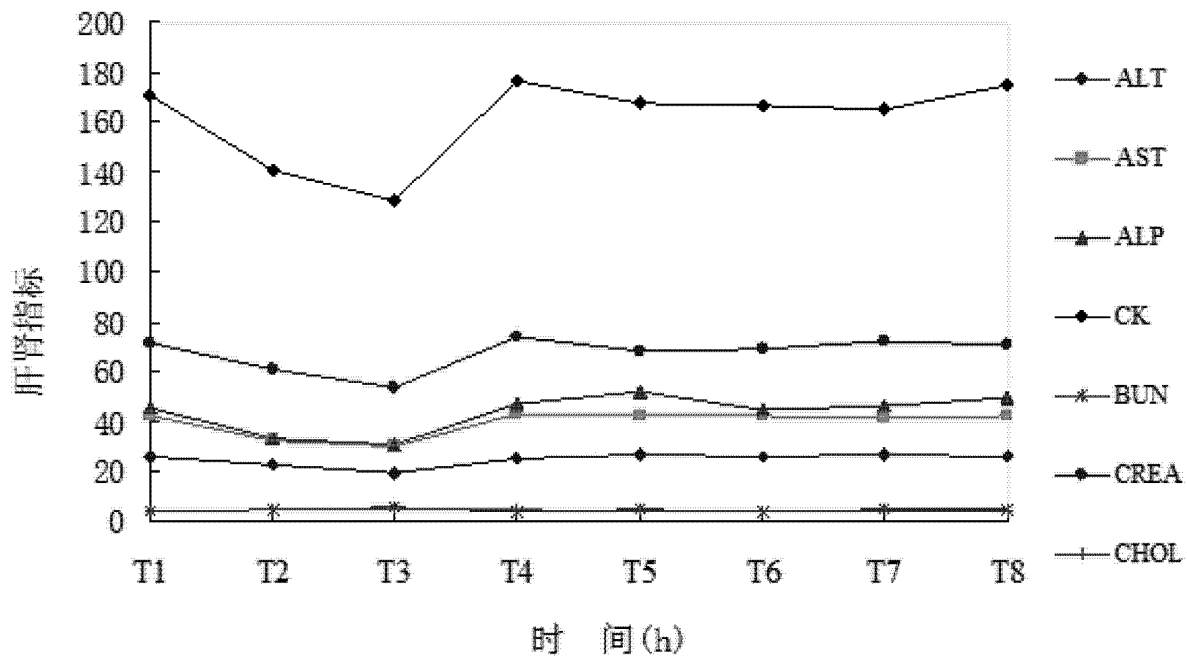


图 2