



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103536530 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 29

(21) 申请号 201310528303. 6

(22) 申请日 2013. 10. 30

(71) 申请人 王玉万

地址 100083 北京市海淀区清华东路 17 号  
院 41-5-102

(72) 发明人 王玉万 潘贞德 戴晓曦 徐飞  
沈力

(51) Int. Cl.

A61K 9/10 (2006. 01)

A61K 47/44 (2006. 01)

A61K 47/26 (2006. 01)

A61K 47/12 (2006. 01)

A61K 31/65 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

盐酸多西环素长效注射剂及制备方法

(57) 摘要

将原位胶凝制剂中使用的缓释材料乙酸异丁酸蔗糖酯,应用于兽用油悬注射剂的制备,这是本发明的宗旨,具体涉及将乙酸异丁酸蔗糖酯与氢化蓖麻油组合或与硬脂酸铝组合,用于制备盐酸多西环素长效注射剂,制剂分散介质为十四烷酸异丙酯、苯甲酸苄酯、油酸乙酯或它们一种以上的混合物。该制剂缓释效果好、性状稳定、组织相容性好、易制备。

1. 一种盐酸多西环素长效注射剂,其特征在于每升注射剂中包括以下重量的各组分:

盐酸多西环素           100-250g

乙酸异丁酸蔗糖酯   70-300g

氢化蓖麻油           1-10g 或硬脂酸铝 5-15g

十四烷酸异丙酯或油酸乙酯或油酸乙酯 / 苯甲酸苄酯组合物加至 1 升;

在每升注射剂中还可加入 0.2-2g 抗氧化剂,抗氧化剂为叔丁基-4-羟基茴香醚、二丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯或抗坏血酸棕榈酸酯中的一种或一种以上任何比例的混合物。

2. 按权利要求 1 所述的长效注射剂,其特征在于在每升注射剂中加入 2-10g 司盘-80。

3. 按权利要求 1 所述的长效注射剂,其特征在于每升注射剂中包括以下重量的各组分:

盐酸多西环素           170-210g

乙酸异丁酸蔗糖酯   150-180g

硬脂酸铝               8.5-12g

抗氧化剂               0.2-0.6g

十四烷酸异丙酯或油酸乙酯加至 1 升。

4. 按权利要求 3 所述的长效注射剂,其特征在于所述的抗氧化剂为叔丁基-4-羟基茴香醚和二丁基羟基甲苯和没食子酸丙酯的组合物。

## 盐酸多西环素长效注射剂及制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于兽药制剂制备技术,具体涉及将盐酸多西环素和缓释载体组合,制备兽用盐酸多西环素长效注射剂。

### 背景技术

[0002] 目前已商品化的兽用多西环素注射剂和专利公开的技术,其剂型多为溶液型,制剂需充氮贮存,并且组成制剂的水、有机溶剂、助溶剂、络合剂、抗氧化剂等助剂的用量和制剂的 pH 值都要求的很严格,稍有偏差,制剂的稳定性便会出现问题,该剂型不易制备出稳定的高浓度制剂,缓释效果也不明显,该剂型对注射部位组织有损伤。专利 CN101862293B 公开了以植物油和表面活性剂为载体制备的含盐酸多西环素的混悬液,该制剂稳定性好、具有缓释作用,一次用药,药效维持时间长达 2 天。专利 CN102440998A 描述的是一种以植物油为载体制备的含盐酸多西环素和磷酸替米可星的复方制剂。专利 CN102895245A 描述的是一种含盐酸多西环素和甲氧苄啶的水包油型纳米乳制剂。

[0003] 专利 US5747058, US2006/0034926 公开了一种含乙酸异丁酸蔗糖酯 (SAIB) 的原位胶凝制剂,制剂的缓释作用主要取决于 SAIB 的存在,并且制剂只少含一种水溶性或可与水混溶或部分混溶的溶剂,这是保证制剂注入体内后在注射部位较快完成胶凝过程的关键,即 SAIB 在原位完成胶凝依赖于亲水溶剂的释放,这是该制剂的突出特征。在原位胶凝制剂中还可以加入一定量的疏水性溶剂,如植物油或合成的油质类物质,适宜的加入量为 1-10%。

[0004] 专利 CN101677952B 公开了一种改进的原位胶凝制剂,其特点是 SAIB 与丙交酯-乙交酯共聚物 (PLGA) 组合应用,制剂中 SAIB 适宜含量为 45-85%, PLGA 含量为 15-45%,改进的制剂同样选择与水能混溶或互溶的溶剂来溶解 SAIB 和 PLGA,优选溶剂为 N-甲基吡咯烷酮。

[0005] 目前市售产品和专利公开的兽用油质注射剂,多数是以植物油为介质制备的溶液型制剂或混悬型制剂。本项研究显示,在油性介质中加入合适的缓释材料对传统的油悬剂或溶液型油质注射剂进行改进,是开发经济高效兽用长效注射剂的可行途径。

[0006] 本发明所述的制剂不同于传统的油质注射剂和含 SAIB 的原位胶凝制剂。本发明是在疏水性介质(油酸乙酯、十四烷酸异丙酯)中加入缓释材料 SAIB 和氢化蓖麻油(HCO)或加入 SAIB 和硬脂酸铝,来制备含抗菌药物的油质注射剂。实验表明,在油性介质中添加适量的 SAIB 和 HCO 或加入 SAIB 和硬脂酸铝,制剂缓释作用明显加强,SAIB 的加入,还提高了分散介质的相对密度,从而改善了制剂的悬浮性和重分散性,使制剂更稳定。以疏水性溶媒为介质,并加入 SAIB,实际是一种改进的油质注射剂,是将 SAIB 应用于油质注射剂的制备。SAIB 与 HCO 或 SAIB 与硬脂酸铝的加入,增加了制剂的粘性和疏水性;HCO 的加入减缓了 SAIB、十四烷酸异丙酯(IPM)、油酸乙酯的降解速率,SAIB 和 HCO 组合使用,更有效的减缓了油酸乙酯、IPM 的吸收与扩展速率,这些都是本制剂缓释作用优于传统油质注射剂的原因。另外,以油酸乙酯替代植物油制备油质注射剂,可以克服植物油在低温条件下粘性增大

等缺陷,从而使制剂在一个较宽的温度范围内保持流动性和低粘度以便于注射。这些都是本发明的特点。

## 发明内容

[0007] 本发明介绍一种改进的盐酸多西环素油质注射剂的制备方法,并为油质长效注射剂的开发提供新技术和新途径。

[0008] 本发明制剂组成和制备方法如下:

[0009] 制剂组成:在每 100ml 本注射剂中含盐酸多西环素 10-25g, HCO. 1-1g 或硬脂酸铝 0.5-1.5g, SAIB7-30g, 油性介质加至 100ml。油性介质包括:油酸乙酯、IPM 或苯甲酸苄酯中的一种或一种以上任何比例的混合物。

[0010] 在每 100ml 制剂中还可加入 0.02-0.2g 抗氧化剂,抗氧化剂为叔丁基-4-羟基茴香醚(BHA)、二丁基羟基甲苯(BHT)或没食子酸丙酯(PG)中的一种或一种以上任何比例的混合物。

[0011] 在所述的每 100ml 注射剂中还可加入司盘-80 0.2-0.8g。

[0012] 在所述的每 100ml 注射剂中还可加入卵磷脂 0.01-0.1g。

[0013] 制剂制备方法主要有两种:

[0014] 方法一、将 HCO 与部分油性介质混合,搅拌并加热,制备含 HCO 的油胶;将 SAIB 溶于剩余的油性介质中,制备含 SAIB 的溶液;将活性成份与油胶混合或与含 SAIB 的溶液混合,过胶体磨研磨至活性成份粒径小于  $20\mu\text{m}$ ,加入剩余成份,过高剪切均质机,之后过或不过砂磨机,制得粒径小于  $10\mu\text{m}$  的长效注射剂。

[0015] 方法二、将硬脂酸铝在 85-100℃ 条件下溶于部分油酸乙酯或 IPM 中,制得油胶;将 SAIB 与剩余油性介质混合,常温至 60℃ 条件下溶解,制得含 SAIB 的溶液;将活性成份与油胶混合或与 SAIB 溶液混合,过胶体磨研磨至活性成份粒径小于  $20\mu\text{m}$ ,加入剩余成份,过高剪切均质机,之后过或不过砂磨机,制得粒径小于  $10\mu\text{m}$  的长效注射剂。

[0016] 制剂制备过程需在无菌条件下进行,研磨时物料温度不可超过 40℃,制剂中活性成份粒径应小于  $20\mu\text{m}$ ,小于  $5\mu\text{m}$  最合适。制备盐酸多西环素混悬注射剂时,药物颗粒越小,缓释效果越好,这很可能与水溶性的盐酸多西环素颗粒较大时不易被胶束裹住,发生渗滤所致。

[0017] 本发明特点归纳如下:

[0018] (1) 本发明将原位胶凝制剂中应用的缓释材料 SAIB 与 HCO 或与硬脂酸铝组合,应用于油悬剂的制备。

[0019] (2) 药剂在注射部位形成疏水性较强的团块,药物颗粒需溶解并突破疏水性团块才能扩展到体液和组织中。临床试验显示,应用本药剂治疗畜禽由支原体、衣原体、附红细胞体、链球菌等引起的感染性疾病,三天用药一次,可收到预期的治疗效果。血药分析结果表明,猪按 10-20mg/kg b.w. 肌注或皮下注射本制剂,血浆中药物有效浓度可维持 3-4 天;本制剂更适于经皮下给药,事实上肌注通常对于食用型动物是不适合的,除非没有其他可行的选择存在,因此本制剂更适合于牛、羊疾病防治。

[0020] (3) 本制剂组织相容性好。使用长效制剂必须给以足够的有效剂量,这样才有可能由注射部位持续性释放药物以达到预期的缓释作用。用本发明所述的缓释介质可制备出高

浓度制剂,制剂中活性成份含量可高达 25%,这样在给以足够的有效剂量时,不需注射过多的体积,就是说应用本制剂注射较小体积,就可达到较多的给药剂量。从而可减轻制剂对注射部位的刺激,降低给药时产生的应激反应,并便于使用。其二是本制剂所用的溶解 SAIB 和 HCO 的溶剂(IPM、油酸乙酯)对注射部位的组织刺激小、损伤小,不同于已报道的原位胶凝制剂中采用的乙醇、二甲基乙酰胺、2-吡咯烷酮、N-甲基-2-吡咯烷酮等;也不同于油悬剂中通常采用的植物油,以油酸乙酯或 IPM 为介质替代植物油,可以克服植物油由于品种不同或精制不好而存在的抗原性和局部耐受性问题。实验表明,绵羊经皮下注射或肌注本制剂,注射部位未发生不可逆的组织损伤。

[0021] (3) 以疏水性溶剂溶解 SAIB,同时添加适量的 HCO 或硬脂酸铝制备缓释注射剂,可以减少 SAIB 的用量,SAIB 的用量在 7-20%时制剂就有很好的缓释作用,而用亲水性溶剂溶解 SAIB 制备原位胶凝制剂,SAIB 的用量要达到 40%或更多,制剂才能显示出较好的缓释效果。目前国产 SAIB 价格较贵(医用级在 400-500 元/kg),制剂中 SAIB 用量多,无疑会增加制备成本,从而提高使用成本,不利于在兽医领域推广应用。

[0022] (4) 制剂稳定性好。长期稳定性实验结果表明,制剂悬浮性好,悬浮率大于 70%,重分散性好;尤其是:在制剂中即使不加抗氧剂,并且灌装时不充氮,室温放置一年活性组分降解率仍小于标示量的 10%,这是本制剂突出优点,是已公开的多西环素溶液型注射剂所不及的。

### 具体实施方式

[0023] 实施例 1、制备 20%盐酸多西环素注射剂

[0024] 制剂组成:每 100ml 注射剂中含盐酸多西环素 20g、SAIB18g、硬脂酸铝 1.2g、BHA0.01g、BHT0.01g、PG0.005g, IPM 加至终体积。

[0025] 制备方法:(1) 将硬脂酸铝加入到约一半量 IPM 中,搅拌并加热(95-100℃),制备含硬脂酸铝的油胶;(2) 将 SAIB 溶解于剩余 IPM 中,制备 SAIB/IPM 溶液;(3) 将盐酸多西环素与油胶混合,过胶体磨研磨至盐酸多西环素粒径小于 15 μm,然后与 SAIB/IPM 溶液混合,并加入抗氧剂,用高剪切均质机在 15000-21000rpm 条件下经多次均质化后再经砂磨机研磨,制得粒径小于 5 μm 的注射剂。

[0026] 实施例 2、制备 20%盐酸多西环素注射剂

[0027] 制剂组成:每 100ml 注射剂中含盐酸多西环素 20g、SAIB18g、HCO0.45g、BHA0.01g、BHT0.02g、PG0.05g, IPM 加至终体积。

[0028] 制备方法:(1) 将 HCO 与一半量 IPM 混合,加热(80-90℃)溶解,制备含 HCO 胶状液体;(2) 将 SAIB 溶于剩余 IPM 中制得 SAIB/IPM 溶液;(3) 将盐酸多西环素与胶状液体混合,过胶体磨研磨至盐酸多西环素粒径小于 15 μm,然后加入抗氧剂和 SAIB/IPM,用高剪切均质机在 15000-21000rpm 条件下经多次均质化后,过砂磨机,制得粒径小于 5 μm 的注射剂。

[0029] 实施例 3、制备 18%盐酸多西环素注射剂

[0030] 制剂组成:每 100ml 注射剂中含盐酸多西环素 18g、SAIB22g、硬脂酸铝 0.8g、BHA0.01g、BHT0.01g、PG0.005g、苯甲酸苄酯 30ml,油酸乙酯加至终体积。

[0031] 制备方法:(1) 将硬脂酸铝加入到油酸乙酯中,搅拌并加热(95-100℃),制备

含硬脂酸铝的胶体溶液；(2) 将 SAIB 溶解于苯甲酸苄酯中，制备 SAIB/ 苯甲酸苄酯溶液；(3) 将盐酸多西环素与含硬脂酸铝的胶体溶液混合，过胶体磨研磨至盐酸多西环素粒径小于  $15\ \mu\text{m}$ ，然后与 SAIB/ 苯甲酸苄酯溶液混合，并加入抗氧化剂，用高剪切均质机在 15000-21000rpm 条件下经多次均质化后，制得粒径小于  $10\ \mu\text{m}$  的注射剂。

[0032] 实施例 4、制备 10% 多西环素注射剂

[0033] 制剂组成：每 100ml 注射剂中含盐酸多西环素 10g、SAIB28g、HCO0.1g、司盘-800.5g、BHA0.01g、BHT0.02g，油酸乙酯加至终体积。

[0034] 制备方法：(1) 将 HCO、SAIB、司盘-80 与油酸乙酯混合，搅拌并加热 ( $80-90^{\circ}\text{C}$ )，制备含 HCO、SAIB、司盘-80 的胶状液体；(2) 将盐酸多西环素与约一半量的胶状液体混合，过胶体磨研磨至多西环素粒径小于  $15\ \mu\text{m}$ ，然后加入抗氧化剂和剩余胶状液体，用高剪切均质机在 15000-21000rpm 条件下经多次均质化后，过砂磨机，制得粒径小于  $5\ \mu\text{m}$  的注射剂。

[0035] 实施例 5、制备 10% 多西环素注射剂

[0036] 制剂组成：每 100ml 注射剂中含盐酸多西环素 10g、SAIB12g、HCO0.8g、司盘-800.3g、卵磷脂 0.01g、BHA0.01g、BHT0.02g，油酸乙酯加至终体积。

[0037] 制备方法：(1) 将 HCO、SAIB 与油酸乙酯混合，搅拌并加热 ( $80-90^{\circ}\text{C}$ )，制备含 HCO、SAIB 的胶状液体；(2) 将盐酸多西环素与约一半量的胶状液体混合，过胶体磨研磨至多西环素粒径小于  $15\ \mu\text{m}$ ，然后加入抗氧化剂和剩余成份，用高剪切均质机在 15000-21000rpm 条件下经多次均质化后，制得粒径小于  $10\ \mu\text{m}$  的注射剂。

[0038] 实施例 6、20% 多西环素注射剂的制备和稳定性实验

[0039] 制剂组成：每 100ml 注射剂中含盐酸多西环素 20g、SAIB8g、硬脂酸铝 1g、IPM 加至终体积。

[0040] 制备方法：(1) 将硬脂酸铝加入到约一半量 IPM 中，搅拌并加热 ( $95-100^{\circ}\text{C}$ )，制得含硬脂酸铝的油胶；(2) 将 SAIB 溶解于剩余 IPM 中，制得 SAIB/IPM 溶液；(3) 将盐酸多西环素与约一半量的油胶混合，过胶体磨研磨至多西环素粒径小于  $15\ \mu\text{m}$ ，然后加入剩余成份，用高剪切均质机在 15000-21000rpm 条件下经多次均质化后过砂磨机，得粒径小于  $5\ \mu\text{m}$  的注射剂。

[0041] 稳定性实验：将本制剂密封于 20ml 安瓶中，在  $25-35^{\circ}\text{C}$  避光存放 12 个月，制剂沉降体积比为 68-70%，振摇后易分散；采用 HPLC 检测制剂中多西环素含量，结果显示，制剂室温贮藏 12 个月后，盐酸多西环素含量为 18.21-19.05%，由此可见，本制剂在没有加抗氧化剂和充氮的条件下仍很稳定。

[0042] 实施例 7、稳定性实验、血药浓度测定和疗效试验

[0043] (1) 沉降率和重分散性：实施例 1 制剂和实施例 2 制剂静置 3 小时后沉降体积比为 95-97%；重分散性实验结果表明本制剂振摇后易分散，瓶底部无沉淀物。

[0044] (2) 稳定性实验：将实施例 1 制剂和实施例 2 制剂密封于 20ml 安瓶中，于  $25-35^{\circ}\text{C}$  避光存放 6 个月，制剂沉降体积比为 68-72%，振摇后易分散，瓶底部无沉淀物。制剂中多西环素含量为初始量的 98.22-98.88%。

[0045] (3) 血药浓度测定：

[0046] 对比制剂 a 组成：盐酸多西环素 20g、HCO0.6g、BHA0.01g、BHT0.01g、PG0.05，IPM 加至 100ml。

[0047] 对比制剂 b 组成：盐酸多西环素 20g、硬脂酸铝 1.2g、BHA0.01g、BHT0.01g、PG0.05g, IPM 加至 100ml。

[0048] 对比制剂 c 组成：盐酸多西环素 20g、SAIB18g、BHA0.01g、BHT0.01g、PG0.05g, IPM 加至 100ml。

[0049] 试验方法：选约 25kg 体重的健康猪 25 头，分五组，每组 5 头，分别肌注实施例 1 制剂、实施例 2 制剂和对比制剂，给药剂量为 15mg/kg b.w.，按时采血，采用高压液相色谱法（C<sub>18</sub> 柱）测定血浆中的多西环素浓度。实验结果如下表所示：

[0050]

采血时间 h	血药浓度 (μg/ml)				
	对比制剂 a	对比制剂 b	对比制剂 c	实施例 1	实施例 2
12	0.91	0.96	1.15	0.94	0.86
24	0.74	0.65	0.78	0.98	0.92
48	0.28	0.31	0.36	0.51	0.64
72	0.06	0.10	0.12	0.36	0.43
96	未检出	未检出	未检出	0.14	0.18

[0051] 表中多西环素浓度 (μg/ml) 是每组动物血药浓度测定值的平均数。

[0052] (4) 疗效试验

[0053] 实施例 2 制剂用于治疗确诊感染支原体的病猪 23 头（为自然感染），按 15mg/kg 体重肌注，三天给药一次，连续给药三次。给药两次后病猪临床症状（如咳嗽、气喘等）消失，体温和食欲恢复正常，给药三次后统计，治愈率达 91.3%。