

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810118075.4

[51] Int. Cl.

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

[43] 公开日 2009年1月7日

[11] 公开号 CN 101336901A

[22] 申请日 2008.8.7

[21] 申请号 200810118075.4

[71] 申请人 北京伟嘉人生物技术有限公司

地址 100085 北京市海淀区上地嘉华大厦 D  
座 803

共同申请人 中国科学院生物物理研究所

[72] 发明人 梁 伟 肖凤英 伍 冶 金忠辉

[74] 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司

代理人 王朋飞

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

一种含有妥曲珠利的抗球虫微乳剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供了一种抗球虫微乳剂，该微乳剂中含有妥曲珠利、油相、表面活性剂、助表面活性剂及水。本发明也提供了制备所述抗球虫微乳剂的方法，其是通过应用少量油相将妥曲珠利溶解，再加入一定量表面活性剂、助表面活性剂，再通过一定方法将其乳化来制成纳米级水包油型的微乳剂。本发明的抗球虫微乳剂大大降低了药物制剂的成本，减少了有机溶剂的使用，减轻了环境污染，同时微乳加入到畜禽饮用水中不会产生药物析出现象，分散均匀，使畜禽摄入均匀，不会产生毒害作用。

1、一种含妥曲珠利的抗球虫微乳剂，其特征在于，含有下述重量百分比的组分：

妥曲珠利	0.1 - 5.0%
油相	10 - 40%
表面活性剂	1 - 30%
助表面活性剂	1 - 20%
水	30 - 80%。

2、如权利要求 1 所述的抗球虫微乳剂，其特征在于，含有下述重量百分比的组分：

妥曲珠利	1%
油相	15%
表面活性剂	12%
助表面活性剂	6%
水	66%。

3、如权利要求 1 或 2 所述的抗球虫微乳剂，其特征在于，所述的油相为大豆油、花生油、油酸、油酸乙酯、乙酸乙酯、丁酸乙酯、亚油酸甘油酯中的一种或多种。

4、如权利要求 1 或 2 所述的抗球虫微乳剂，其特征在于，所述的表面活性剂为吐温系列、司盘系列、乳化剂 OP 系列、平平加 O 系列、卖泽系列、芊泽系列、泊洛沙姆系列或十二烷基苯磺酸钙中的一种或多种。

5、如权利要求 1 或 2 任一项所述的抗球虫微乳剂，其特征在于，所述助表面活性剂为乙醇、异丙醇、正丁醇、正戊醇、聚乙二醇、丙三醇、1,2-丙二醇、丙醇或环己酮中的一种或多种。

6、一种制备权利要求 1-5 任一项所述抗球虫微乳剂的方法，其包括步骤：将妥曲珠利原料药溶解在油相中，同时将表面活性剂、助表面活性剂按处方量混匀，然后将两种溶剂混合，混匀后，观察妥曲珠利完全溶解后，加入处方量的水，混匀即得妥曲珠利微乳剂。

## 一种含有妥曲珠利的抗球虫微乳剂及其制备方法

### 技术领域

本发明属于兽药微乳剂领域，具体地，涉及一种含有妥曲珠利的抗球虫微乳剂及其制备方法。

### 背景技术

球虫病是畜牧业生产中造成巨大损失的一种疾病，主要由艾美尔球虫属引起，导致畜禽肠道坏死、腹泻、肠炎及畜禽死亡，即使较轻的感染，也会导致饲料转化率的下降、重量增加减少及生长迟缓，从而引起经济效益的损失，如我国每年因鸡的球虫病引起的损失高达5亿元人民币。

妥曲珠利是一种三嗪酮类化合物，由德国拜耳公司在20世纪80年代开发成功，能有效杀灭包括艾美尔球虫在内的很多原虫，其中对柔嫩、堆型、巨型、毒害、布氏与和缓等6种艾美尔球虫具有高效杀灭作用，属于高效抗球虫药物，由于其杀虫效果好、毒性低、抗球虫范围广，在全世界得到广泛应用，但其价格较为昂贵。

妥曲珠利不溶于水，溶于聚乙二醇、丙二醇等有机溶剂。因此目前上市产品一般为预混剂和溶液剂。因为用量小，容易导致预混剂混合不均匀，畜禽食入不均匀现象，从而产生疗效低或个别畜禽食入过多产生毒性作用；而溶液剂目前皆为有机溶剂溶液，大量有机溶剂的使用在运输、贮藏及容器的选择上受到限制，导致成本的升高，并且大量使用有机溶剂对环境也存在一定污染，并且加入到畜禽饮水中，会出现药物析出现象，也会对疗效产生一定影响。因此，人们需要找到一种少用有机溶剂的剂型来替代传统的溶液剂。

微乳是由水相、油相、表面活性剂和助表面活性剂按适当比例自发形成的一种透明或半透明、低粘度、各向同性且热力学稳定的溶液

体系。与普通乳剂不同，只要各组分比例适当，不需外力做功即可形成，在一定范围内既能与油相混匀，又可与水相混匀，长期放置或离心均不分层。

微乳的粒径均匀，一般在10-100nm之间，从结构上可分为a、油包水型(w/o)，细小的水相颗粒分散于油相中，表面覆盖一层表面活性剂和助表面活性剂分子构成的单分子膜。分子的非极性端朝着油相，极性端朝着水相，w/o型微乳可以和多余的油相共存；b、水包油型(o/w)微乳，其结构与w/o型微乳相反，可以和多余的水相共存；c、油水双连续型微乳，即任一部分的油相在形成液滴被水相包围的同时，也可与其它油滴一起组成油连续相，包围油相中的水滴，油水间界面不断波动使双连续型微乳具有各向同性。

通常来说，w/o型微乳可延长水溶性药物的释放时间，起到缓释作用，o/w型则可以增加亲脂性药物溶解度。与普通乳剂不同，微乳中药物不仅可载于内相和外相，而且可增溶于栅栏层中。

通过对妥曲珠利理化性质的研究，我们认为将其制成o/w型可以增加妥曲珠利的溶解度，同时可以减少有机溶剂的使用，降低成本，减少环境污染。

## 发明内容

本发明的第一个目的在于提供一种妥曲珠利微乳剂，该微乳剂的有效成份粒径极细小且均匀，利于在动物体内的吸收。

妥曲珠利微乳剂是由妥曲珠利原料药、油相、表面活性剂、助表面活性剂和水组成，其中各组分的重量百分比为：

妥曲珠利	0.1 - 5.0%
油相	10 - 40%
表面活性剂	1 - 30%
助表面活性剂	1 - 20%
水	30 - 80%。

优选地，本发明的妥曲珠利微乳剂含有下述重量百分比的组分：

妥曲珠利	1%
油相	15%
表面活性剂	12%
助表面活性剂	6%
水	66%。

本发明的另一个目的是提供制备本发明妥曲珠利微乳剂的方法，其包括如下步骤：

将妥曲珠利原料药溶解在油相中，同时将表面活性剂、助表面活性剂按处方量混匀，然后将两种溶液混合，混匀后，观察妥曲珠利完全溶解后，加入处方量的水，混匀即得妥曲珠利微乳剂。

也可以先将水与表面活性剂、助表面活性剂、水按处方量混匀，再与溶解了妥曲珠利的油相混匀，最后仍得到o/w型微乳。

所述的油相是含有大豆油、花生油、油酸、油酸乙酯、乙酸乙酯、丁酸乙酯、亚油酸甘油酯或具有相似特征的物质中的任意一种或两种及两种以上的组合。

所述的表面活性剂是含有吐温系列、司盘系列、乳化剂OP系列、平平加O系列、卖泽系列、苜泽系列、泊洛沙姆系列、十二烷基苯磺酸钙或具有相似特征的物质中的任意一种或两种及两种以上的组合。

所述的助表面活性剂是含有乙醇、异丙醇、正丁醇、正戊醇、聚乙二醇、丙三醇、1,2-丙二醇、丙醇、环己酮等具有类似特征的物质中的任意一种或两种及两种以上的组合。

本发明含有妥曲珠利的抗球虫微乳剂的制备方法，是通过应用少量有机溶剂将妥曲珠利溶解，再加入一定量表面活性剂、助表面活性剂和水，再通过一定方法将其乳化为纳米级的水包油乳剂，所得产品其性状表现为透明溶液，略带乳光。

在本发明含有妥曲珠利的抗球虫微乳剂中，水的用量占30%~80%，大大降低了药物制剂的成本，减少了有机溶剂的使用，极大减轻了环境污染，同时纳米乳溶液加入到畜禽饮水中不会产生药物析

出现象，药物在水中分散均匀，使畜禽摄入均匀，不会产生毒害作用，具有高效的作用。制备时不需要特殊的设备，操作简单，易于保存。由于粒径小，可采用过滤灭菌。且在使用时直接加水稀释仍为均匀透明的溶液，没有妥曲珠利析出。

### 具体实施方式

以下实施例用于说明本发明，但不用来限制本发明的范围。

#### 实施例 1: 0.1%妥曲珠利微乳剂

处方:

原辅料	处方量
妥曲珠利	3mg
苜泽-30	0.05g
聚乙二醇 200	0.04g
司盘 60	0.06g
大豆油	0.3g
<hr/>	
水加至	3.0g

配制方法:

称取处方量的妥曲珠利，加入处方量的大豆油，再取处方量的苜泽-30、聚乙二醇 200、司盘 60 混匀，然后将两种溶液混匀，待妥曲珠利完全溶解，然后加入足量的水，混匀即得 0.1%妥曲珠利微乳剂。

上述溶液经zetasizer 3000HS-纳米粒度测定仪测定：微乳粒径分布在25-95nm之间，其中在41.6nm占26.9%，在50.9nm占38.2%，在62.1nm占21.7%。微乳粒径在40-65nm之间占到了85%以上。

#### 实施例 2: 0.5%妥曲珠利微乳剂

处方:

原辅料	处方量
妥曲珠利	15mg
乳化剂 OP	0.1g

聚乙二醇 200	0.1g
吐温 80	0.2g
丁酸乙酯	0.3g
<hr/>	
水加至	3.0g

**配制方法:**

称取处方量的妥曲珠利，加入处方量的丁酸乙酯，再取处方量的乳化剂 OP、聚乙二醇 200、吐温 80 混匀，然后将两种溶液混匀，待妥曲珠利完全溶解，然后加入足量的水，混匀即得 0.5%妥曲珠利微乳剂。

上述溶液经zetasizer 3000HS-纳米粒度测定仪测定：微乳粒径分布在25-95nm之间，微乳粒径在40-65nm之间占到了85%以上。

**实施例 3: 1%妥曲珠利微乳剂****处方:**

原辅料	处方量
妥曲珠利	30mg
乳化剂 OP	0.4g
聚乙二醇 400	0.2g
吐温 80	0.4g
乙酸乙酯	0.5g
<hr/>	
水加至	3.0g

**配制方法:**

称取处方量的妥曲珠利，加入处方量的乙酸乙酯，再取处方量的乳化剂 OP、聚乙二醇 400、吐温 80 混匀，然后将两种溶液混匀，待妥曲珠利完全溶解，然后加入足量的水，混匀得 1%妥曲珠利微乳剂。

上述溶液经zetasizer 3000HS-纳米粒度测定仪测定：微乳粒径分布在25-95nm之间，微乳粒径在40-65nm之间占到了85%以上。

**实施例 4: 2%妥曲珠利微乳剂****处方:**

原辅料	处方量
妥曲珠利	30mg
平平加 O	0.1g
聚乙二醇 200	0.2g
吐温 80	0.1g
乙酸乙酯	0.4g
<hr/>	
水加至	1.5g

#### 配制方法:

称取处方量的妥曲珠利，加入处方量的乙酸乙酯，再取处方量的平平加 O、聚乙二醇 200、吐温 80 混匀，然后将两种溶液混匀，待妥曲珠利完全溶解，然后加入足量的水，混匀得 2%妥曲珠利微乳剂。

上述溶液经zetasizer 3000HS-纳米粒度测定仪测定：微乳粒径分布在25-95nm之间，微乳粒径在40-65nm之间占到了85%以上。

#### 实施例 5: 5%妥曲珠利微乳剂

##### 处方:

原辅料	处方量
妥曲珠利	75mg
卖泽 52	0.2g
聚乙二醇 200	0.1g
司盘 40	0.15g
亚油酸甘油酯	0.4g
<hr/>	
水加至	1.5g

#### 配制方法:

称取处方量的妥曲珠利，加入处方量的亚油酸甘油酯，再取处方量的卖泽 52、聚乙二醇 200、司盘 40 混匀，然后将两种溶液混匀，待妥曲珠利完全溶解后加入足量的水，混匀得 5%妥曲珠利微乳剂。

上述溶液经zetasizer 3000HS-纳米粒度测定仪测定：微乳粒径分布在25-95nm之间，微乳粒径在40-65nm之间占到了85%以上。



**稳定性试验:**

将常规溶液及上述5种微乳溶液进行稀释达到临床所需有效药物浓度，静置观察，记录药物微小析出时间。常规溶液在30分钟内会观察到细微的药物析出，而上述0.1%、0.5%、1%、2%及5%的微乳溶液放置48小时未见析出，能够满足畜牧养殖业饮水用药需求。