

说明书

一种缓释恩诺沙星混悬液及其制备方法

5 技术领域

本发明属于兽药技术领域，具体地说，涉及一种缓释恩诺沙星混悬液及其制备方法。

背景技术

- 10 氟喹诺酮类药物在我国兽医临床应用越来越广泛，但其制剂的开发研究还比较落后，目前大部分是注射液、散剂、口服溶液和少数软膏剂等普通剂型，尚未有长效制剂的报道。国外已有恩诺沙星脂质体、内服缓释剂和浇淋剂的报道。兽用氟喹诺酮类药物普通制剂，常需 1 日给药 2 次，特别是注射剂，频繁给药不仅耗费人力和时间，而且会引起动物的应激反应。为了延
- 15 缓药物吸收，延长有效血药浓度维持时间，从而减少给药次数，迫切需要一种新剂型来弥补现有剂型的不足。混悬液是药物以微粒状态分散于介质中形成非均匀的液体制剂，混悬液中部分溶解的药物和小颗粒药物进入动物机体后，可在较短时间内达到血药峰浓度，从而迅速发挥药效；缓释部分为药物悬浮颗粒，由于其释放缓慢，因而起到长时间维持有效药物浓度的作用。
- 20 恩诺沙星又名乙基环丙沙星，是动物专用的第三代喹诺酮类抗菌药，其作用机理是通过抑制细菌 DNA 螺旋酶达到抗菌效果，在动物体内的代谢主要是脱去乙基而成为环丙沙星。恩诺沙星为光谱杀菌药，对支原体、大肠杆菌、克雷白杆菌、沙门氏菌、变形杆菌、绿脓杆菌、嗜血杆菌、多杀性巴氏杆菌、溶血性巴氏杆菌、金葡萄球菌、链球菌等都具有杀菌作用，具有杀菌
- 25 谱广，体内分布广，与其他药物无交叉耐药等优点，兽医临床上主要用于防治动物细菌感染和支原体感染性疾病。由于恩诺沙星水溶性差、味苦、刺激性大、易分解，所以大大限制了在兽医临床上的应用，目前，常用的恩诺沙星制剂主要有乳剂、固体颗粒剂和注射剂等，而普通注射剂的半衰期短，体内消除迅速，需要多次给药，费时费力；乳剂药物含量低，需要大量多次给

药；固体颗粒剂的生物利用度低，不利于大规模给药。因恩诺沙星味苦，目前市场上的口服溶液剂、可溶性粉剂均用在鸡上，在猪上的应用较少。

因此，有必要提供一种新的缓释恩诺沙星混悬液。

5 发明内容

有鉴于此，本发明针对恩诺沙星的难溶性的问题，提供了一种缓释恩诺沙星混悬液及其制备方法。

为了解决上述技术问题，本发明公开了一种缓释恩诺沙星混悬液，按照质量百分含量由以下组分构成：恩诺沙星 3%-8%、甲基纤维素 0.8%-1.0%、甘油 10%-15%、柠檬酸 0.8%-1.2%、苯甲酸钠 0.02%-0.10%，余量为纯化水，以上质量百分含量总量为 100%。

本发明公开了一种缓释恩诺沙星混悬液的制备方法，包括以下步骤：

步骤 1、按照质量百分比称量以下组分：恩诺沙星 3%-8%、甲基纤维素 0.8%-1.0%、甘油 10%-15%、柠檬酸 0.8%-1.2%、苯甲酸钠 0.02%-0.10%，余量为纯化水，以上质量百分含量总量为 100%；

步骤 2、对甲基纤维素进行溶胀处理；

步骤 3、对恩诺沙星进行分散处理；

步骤 4、在分散后的恩诺沙星中加入 5 滴氢氧化钠溶液使之溶解，再加入称量好的柠檬酸后搅拌均匀，之后边搅拌边依次加入溶胀好的甲基纤维素、甘油和苯甲酸钠，搅拌混合，最后加入纯化水定容，配置成药液，所有操作在室温下进行；将配好的药液进行边搅拌边均质；

步骤 5、罐装、密封后灭菌，制备得到缓释恩诺沙星混悬液。

可选地，在该方法中所用到的玻璃仪器在使用之前需要经过以下处理：计量玻璃仪器应当自然沥干，不能在烘箱中烘烤；将其余玻璃仪器推至洗机的上盘中，启动洗衣机，玻璃仪器经过超声波清洗、纯化水冲洗后放入烘箱烘干，按照规定的灭菌程序进行灭菌；冲洗用纯化水的压力为 $\geq 0.2\text{Mpa}$ ；洗机电机速率不超过 50Hz；灭菌阶段的温度为 180℃，灭菌时间 1.5 小时。

可选地，所述步骤 2 中的对甲基纤维素进行溶胀处理具体按照以下步骤

实施：将称量好的甲基纤维素放入烧杯，加入缓释恩诺沙星混悬液总体积的30%的纯化水，于磁力搅拌器上搅拌3-4h，溶胀备用。

可选地，所述步骤3中的对恩诺沙星进行分散处理具体为：取称量好的恩诺沙星研磨10-20min，磨细，加入纯化水分散。

5 可选地，所述步骤4中的氢氧化钠溶液的浓度为2mol/L。

可选地，所述步骤4中的搅拌混合时间为25-35min。

可选地，所述步骤4中的将配好的药液进行边搅拌边均质具体为：在300bar-500bar的压力下均质2次，调压力1600bar均质8次。

10 可选地，所述步骤5中的灭菌压强为0.3-0.6Mpa，灭菌温度为115℃，时长为30min。

与现有技术相比，本发明可以获得包括以下技术效果：

15 本发明采用微细析晶方式制备混悬剂，使恩诺沙星以极细小的微晶形态分散于助悬剂的胶体溶液中，混悬液的稳定性显著提高，以甘油作甜味剂，改善产品的适口性，且吸收好、作用时间长、制备方法简单，还能提高其生物利用度，使产品发挥更高效的作用。

当然，实施本发明的任一产品并不一定需要同时达到以上所述的所有技术效果。

附图说明

20 此处所说明的附图用来提供对本发明的进一步理解，构成本发明的一部分，本发明的示意性实施例及其说明用于解释本发明，并不构成对本发明的不当限定。在附图中：

图1是本发明缓释恩诺沙星混悬液的盒装图；

图2是本发明缓释恩诺沙星混悬液的瓶装图。

25

具体实施方式

以下将配合实施例来详细说明本发明的实施方式，藉此对本发明如何应用技术手段来解决技术问题并达成技术功效的实现过程能充分理解并据以

实施。

本发明提供一种缓释恩诺沙星混悬液，按照质量百分含量由以下组分构成：恩诺沙星 3%-8%、甲基纤维素 0.8%-1.0%、甘油 10%-15%、柠檬酸 0.8%-1.2%、苯甲酸钠 0.02%-0.10%，余量为纯化水，以上质量百分含量总量为 100%。

本发明制备得到的缓释恩诺沙星混悬液的外观如图 1 和图 2 所示。

本发明还公开了一种缓释恩诺沙星混悬液的制备方法，包括以下步骤：

步骤 1、按照质量百分比称量以下组分：恩诺沙星 3%-8%、甲基纤维素 0.8%-1.0%、甘油 10%-15%、柠檬酸 0.8%-1.2%、苯甲酸钠 0.02%-0.10%，余量为纯化水，以上质量百分含量总量为 100%；

步骤 2、对甲基纤维素进行溶胀处理：将称量好的甲基纤维素放入烧杯，加入缓释恩诺沙星混悬液总体积 30% 的纯化水，于磁力搅拌器上搅拌 3-4h，溶胀备用；

步骤 3、对恩诺沙星进行分散处理：取称量好的恩诺沙星研磨 10-20min，磨细，加入适量的纯化水分散；

步骤 4、在分散后的恩诺沙星中加入 5 滴 2mol/L 氢氧化钠溶液使之溶解，再加入称量好的柠檬酸后搅拌均匀，之后边搅拌边依次加入溶胀好的甲基纤维素、甘油和苯甲酸钠，搅拌混合时间为 25-35min，最后加入纯化水定容，所有操作在室温下进行；将配好的药液在 300bar-500bar 的压力下用均质机均质 2 次，调压力 1600bar 均质 8 次，边搅拌边均质。

步骤 5、罐装、密封后灭菌，灭菌压强为 0.3-0.6Mpa，灭菌温度为 115℃，时长为 30min，制备得到缓释恩诺沙星混悬液。

在该方法中所用到的玻璃仪器在使用之前需要经过以下处理：计量玻璃仪器应当自然沥干，不能在烘箱中烘烤；将其余玻璃仪器推至洗机的上盘中，启动洗衣机，玻璃仪器经过超声波清洗、纯化水冲洗后放入烘箱烘干，按照规定的灭菌程序进行灭菌；冲洗用纯化水的压力为 $\geq 0.2\text{Mpa}$ ；洗机电机速率不超过 50Hz；灭菌阶段的温度为 180℃，灭菌时间 1.5 小时。

实施例 1

一种缓释恩诺沙星混悬液，按照质量百分含量由以下组分构成：恩诺沙

星 5%、甲基纤维素含量 0.85%、甘油含量 14%、柠檬酸含量 0.8%、苯甲酸钠 0.06%，余量为水，以上质量百分含量总量为 100%。

上述的缓释恩诺沙星混悬液的制备方法如下：

步骤 1、按照以上质量百分比称量各组分；

- 5 步骤 2、对甲基纤维素进行溶胀处理：将称量好的甲基纤维素放入烧杯，加入缓释恩诺沙星混悬液总体积 30%的纯化水，于磁力搅拌器上搅拌 3.5h，溶胀备用；

步骤 3、对恩诺沙星进行分散处理：取称量好的恩诺沙星研磨 15min，磨细，加入适量的纯化水分散；

- 10 步骤 4、在分散后的恩诺沙星中加入 5 滴 2mol/L 氢氧化钠溶液使之溶解，再加入称量好的柠檬酸后搅拌均匀，之后边搅拌边依次加入溶胀好的甲基纤维素、甘油和苯甲酸钠，搅拌混合时间为 30min，最后加入纯化水定容，所有操作在室温下进行；将配好的药液在 400bar 的压力下用均质机均质 2 次，调压力 1600bar 均质 8 次，边搅拌边均质。

- 15 步骤 5、罐装、密封后灭菌，灭菌压强为 0.45Mpa，灭菌温度为 115℃，时长为 30min，制备得到缓释恩诺沙星混悬液。

在该方法中所用到的玻璃仪器在使用之前需要经过以下处理：计量玻璃仪器应当自然沥干，不能在烘箱中烘烤；将其余玻璃仪器推至洗机的上盘中，启动洗机，玻璃仪器经过超声波清洗、纯化水冲洗后放入烘箱烘干，按照规定的灭菌程序进行灭菌；冲洗用纯化水的压力为 $\geq 0.2\text{Mpa}$ ；洗机电机速率不超过 50Hz；灭菌阶段的温度为 180℃，灭菌时间 1.5 小时。

20 实施例 2

一种缓释恩诺沙星混悬液，按照质量百分含量由以下组分构成：恩诺沙星 3%、甲基纤维素 0.8%、甘油 15%、柠檬酸 0.8%、苯甲酸钠 0.10%，余量为纯化水，以上质量百分含量总量为 100%。

上述的缓释恩诺沙星混悬液的制备方法如下：

步骤 1、按照以上质量百分比称量各组分；

步骤 2、对甲基纤维素进行溶胀处理：将称量好的甲基纤维素放入烧杯，加入缓释恩诺沙星混悬液总体积 30%的纯化水，于磁力搅拌器上搅拌 3h，

溶胀备用；

步骤 3、对恩诺沙星进行分散处理：取称量好的恩诺沙星研磨 20min，磨细，加入适量的纯化水分散；

5 步骤 4、在分散后的恩诺沙星中加入 5 滴 2mol/L 氢氧化钠溶液使之溶解，再加入称量好的柠檬酸后搅拌均匀，之后边搅拌边依次加入溶胀好的甲基纤维素、甘油和苯甲酸钠，搅拌混合时间为 25min，最后加入纯化水定容，所有操作在室温下进行；将配好的药液在 500bar 的压力下用均质机均质 2 次，调压力 1600bar 均质 8 次，边搅拌边均质。

10 步骤 5、罐装、密封后灭菌，灭菌压强为 0.3Mpa，灭菌温度为 115℃，时长为 30min，制备得到缓释恩诺沙星混悬液。

在该方法中所用到的玻璃仪器在使用之前需要经过以下处理：计量玻璃仪器应当自然沥干，不能在烘箱中烘烤；将其余玻璃仪器推至洗机的上盘中，启动洗衣机，玻璃仪器经过超声波清洗、纯化水冲洗后放入烘箱烘干，按照规定的灭菌程序进行灭菌；冲洗用纯化水的压力为 $\geq 0.2\text{Mpa}$ ；洗机电机速率不超过 50Hz；灭菌阶段的温度为 180℃，灭菌时间 1.5 小时。

实施例 3

一种缓释恩诺沙星混悬液，按照质量百分含量由以下组分构成：恩诺沙星 8%、甲基纤维素 1.0%、甘油 10%、柠檬酸 1.2%、苯甲酸钠 0.02%，余量为纯化水，以上质量百分含量总量为 100%。

20 上述的缓释恩诺沙星混悬液的制备方法如下：

步骤 1、按照以上质量百分比称量各组分；

步骤 2、对甲基纤维素进行溶胀处理：将称量好的甲基纤维素放入烧杯，加入缓释恩诺沙星混悬液总体积 30% 的纯化水，于磁力搅拌器上搅拌 4h，溶胀备用；

25 步骤 3、对恩诺沙星进行分散处理：取称量好的恩诺沙星研磨 10min，磨细，加入适量的纯化水分散；

步骤 4、在分散后的恩诺沙星中加入 5 滴 2mol/L 氢氧化钠溶液使之溶解，再加入称量好的柠檬酸后搅拌均匀，之后边搅拌边依次加入溶胀好的甲基纤维素、甘油和苯甲酸钠，搅拌混合时间为 35min，最后加入纯化水定容，所

有操作在室温下进行；将配好的药液在 300bar 的压力下用均质机均质 2 次，调压力 1600bar 均质 8 次，边搅拌边均质。

步骤 5、罐装、密封后灭菌，灭菌压强为 0.3-0.6Mpa，灭菌温度为 115℃，时长为 30min，制备得到缓释恩诺沙星混悬液。

5 在该方法中所用到的玻璃仪器在使用之前需要经过以下处理：计量玻璃仪器应当自然沥干，不能在烘箱中烘烤；将其余玻璃仪器推至洗机的上盘中，启动洗机，玻璃仪器经过超声波清洗、纯化水冲洗后放入烘箱烘干，按照规定的灭菌程序进行灭菌；冲洗用纯化水的压力为 $\geq 0.2\text{Mpa}$ ；洗机电机速率不超过 50Hz；灭菌阶段的温度为 180℃，灭菌时间 1.5 小时。

10 实施例 4

一种缓释恩诺沙星混悬液，按照质量百分含量由以下组分构成：恩诺沙星 4%、甲基纤维素 0.9%、甘油 14%、柠檬酸 1%、苯甲酸钠 0.04%，余量为纯化水，以上质量百分含量总量为 100%。

上述的缓释恩诺沙星混悬液的制备方法同实施例 1。

15 实施例 5

一种缓释恩诺沙星混悬液，按照质量百分含量由以下组分构成：恩诺沙星 6%、甲基纤维素 0.95%、甘油 12%、柠檬酸 0.9%、苯甲酸钠 0.08%，余量为纯化水，以上质量百分含量总量为 100%。

上述的缓释恩诺沙星混悬液的制备方法同实施例 1。

20 对比例 1

一种缓释恩诺沙星混悬液，按照质量百分含量由以下组分构成：恩诺沙星 5%、甘油含量 14%、柠檬酸含量 0.8%、苯甲酸钠 0.06%，余量为水，以上质量百分含量总量为 100%。

上述的缓释恩诺沙星混悬液的制备方法同实施例 1。

25 对比例 2

一种缓释恩诺沙星混悬液，按照质量百分含量由以下组分构成：恩诺沙星 5%、甲基纤维素含量 0.85%、柠檬酸含量 0.8%、苯甲酸钠 0.06%，余量为水，以上质量百分含量总量为 100%。

上述的缓释恩诺沙星混悬液的制备方法同实施例 1。

对比例 3

一种缓释恩诺沙星混悬液，按照质量百分含量由以下组分构成：恩诺沙星 5%、甲基纤维素含量 0.85%、甘油含量 14%、余量为水，以上质量百分含量总量为 100%。

5 上述的缓释恩诺沙星混悬液的制备方法同实施例 1。

本发明参照 2020 年版《中华人民共和国药典》、《中华人民共和国兽药典》和《药剂学》等，对制备出混悬液进行质量评价，包括性状特征、沉降体积比、重分散性等，采用紫外-可见分光光度法检测混悬液中恩诺沙星的含量，为发展恩诺沙星兽用新剂型奠定了基础。

10 1、质量评价：

1.1、物理性状：观察混悬液的颜色、状态、分层情况，用 pH 计测定其 pH 值。

1.2、沉降体积比的测定

沉降体积比是指沉降物的容积与沉降前混悬液的容积之比。测定方法：
15 取本品 50mL，置于具塞量筒中，密塞，用力振摇 1min，记下混悬液开始的高度 H_0 ，静置 3h，记下混悬液的最终高度 H 。

按下式计算： 沉降体积比= H/H_0 。

1.3、重分散性测定

将 50mL 恩诺沙星混悬液置 50mL 具塞量筒内，放置沉降。密塞，24 h
20 后，量筒倒置后再翻正过来(一反一正算一次，翻动时用力均匀)，均匀用力翻转 3 次，观察量筒底部的沉降物是否消失。

1.4、药物含量测定

(1) 标准曲线的绘制

参考文献方法进行（史同瑞. 恩诺沙星混悬液及其制备方法:CN200510011669.1[P].）。精确称取干燥至恒重的恩诺沙星对照品 10mg，
25 置于 100mL 容量瓶中，用 0.1mol/L 的盐酸溶液稀释至刻度，制成贮备液，分别精取贮备液适量分置 100ml 容量瓶中，用 0.1mol/L 的盐酸溶液稀释至刻度，制成 2、3、4、5、7、9、10ug/mL 的标准液，于 271nm 波长处测定吸收度，以吸收值 A 值对浓度 C 值进行回归，得回归方程。

(2) 药物含量测定

随机抽取恩诺沙星混悬液 3 支，分别精取 1mL 混悬液样品，用 0.1mol/L 的盐酸溶液稀释至恩诺沙星浓度为 5mg/mL 的溶液，以 0.1mol/L 的盐酸作空白对照，在 271nm 波长处测定稀释样品上清液的吸收度，由回归方程计

5 算出样品中恩诺沙星的含量。

实施例 1-5 以及对比例 1-5 制备得到的缓释恩诺沙星混悬液的性状指标

表 1 实施例 1-5 以及对比例 1-3 制备得到的缓释恩诺沙星混悬液的性状指标

	性状	PH 值	沉降体积比	重 分 散性	回 归 方 程	恩诺沙星含量
实 施 例 1	乳白色、稍黏稠的混悬型液体，静置后分层，上清液为无色或略呈淡黄色的液体，下层为乳白色细腻胶状物，振荡后为均匀的乳白色混悬液	6.4 -6.8	混悬剂放置 1h 未见分层，放置 3 h 后，沉降体积比为 98%，放置一段时间待沉降面不再改变时，测得最终沉降体积比为 95%。结果符合要求	底 部 沉 降 物 消 失，符 合 混 悬 剂 的 质 量 要求	A=0.10 89C-0.024 7 ， r=0.9998	10.2 2%
实 施 例 2	乳白色、稍黏稠的混悬型液体，静置后分层，上清液为无色或略呈淡黄色的液体，下层为乳白色细腻胶状物，振荡后为均匀的乳白色混悬液	6.4 -6.8	混悬剂放置 1h 未见分层，放置 3 h 后，沉降体积比为 98%，放置一段时间待沉降面不再改变时，测得最终沉降体积比为 95%。结果符合要求	底 部 沉 降 物 消 失，符 合 混 悬 剂 的 质 量 要求	A=0.10 89C-0.075 9 ， r=0.9998	100. 97%
实 施 例 3	乳白色、稍黏稠的混悬型液体，静置后分层不彻底，上清液为无色或略呈淡黄色的液体，下层为乳白色细腻胶状物，振荡后为较均匀的乳白色混悬	6.4 -6.8	混悬剂放置 1h 未见分层，放置 3 h 后，沉降体积比为 87%，放置一段时间待沉降面不再改变时，测得最终沉降体积比为 82%。结果符合要求	底 部 沉 降 物 消 失，符 合 混 悬 剂 的 质 量 要求	A=0.10 89C-0.034 1 ， r=0.9998	101. 09%

	液					
实 施 例 4	乳白色、稍黏稠的混悬型液体，静置后分层，上清液为无色或略呈淡黄色的液体，下层为乳白色细腻胶状物，振荡后为均匀的乳白色混悬液	6.4 -6.8	混悬剂放置 1h 未见分层，放置 3 h 后，沉降体积比为 98%，放置一段时间待沉降面不再改变时，测得最终沉降体积比为 95%。结果符合要求	底 部 沉 降 物 消 失，符 合 混 悬 剂 的 质 量 要 求	A=0.10 89C+0.04 37 ， r=0.9998	100. 97%
实 施 例 5	乳白色、稍黏稠的混悬型液体，静置后分层，上清液为无色或略呈淡黄色的液体，下层为乳白色细腻胶状物，振荡后为均匀的乳白色混悬液	6.4 -6.8	混悬剂放置 1h 未见分层，放置 3 h 后，沉降体积比为 98%，放置一段时间待沉降面不再改变时，测得最终沉降体积比为 95%。结果符合要求	底 部 沉 降 物 消 失，符 合 混 悬 剂 的 质 量 要 求	A=0.10 89C+0.06 28 ， r=0.9998	100. 49%
对 比 例 1	乳白色、较黏稠的混悬型液体，静置后分层不彻底，上清液为无色或略呈淡黄色的液体，下层为乳白色细腻胶状物，振荡后为不均匀的乳白色混悬液	7.1 -7.5	混悬剂放置 1h 未见分层，放置 10h 后，沉降体积比为 76%，放置一段时间待沉降面不再改变时，测得最终沉降体积比为 72%。结果不符合要求	底 部 沉 降 物 未 消 失， 不 符 合 混 悬 剂 的 质 量 要 求	A=0.10 89C-0.923 5 ， r=0.9998	99.0 1%
对 比 例 2	乳白色、较黏稠的混悬型液体，静置后分层不彻底，上清液为无色或略呈淡黄色的液体，下层为乳白色细腻胶状物，振荡后为不均匀的乳白色混悬液	7.1 -7.5	混悬剂放置 1h 未见分层，放置 12h 后，沉降体积比为 74%，放置一段时间待沉降面不再改变时，测得最终沉降体积比为 71%。结果不符合要求	底 部 沉 降 物 未 消 失， 不 符 合 混 悬 剂 的 质 量 要 求	A=0.10 89C-0.367 2 ， r=0.9998	98.7 9%
对 比 例	乳白色、较黏稠的混悬型液体，静置后分层，上	7.1 -7.5	混悬剂放置 1h 未见分	底 部 沉 降 物	A=0.10 89C-0.769	99.6 4%

3	清液为无色或略呈淡黄色的液体，下层为乳白色细腻胶状物，振荡后为较均匀的乳白色混悬液		积比为 73%，放置一段时间待沉降面不再改变时，测得最终沉降体积比为 70%。结果不符合要求	未消失，不符合混悬剂的质量要求	1， r=0.9998	
---	---	--	--	-----------------	----------------	--

由表 1 可知，实施例制备出的混悬液比对比例含量更好、混悬程度更均匀，口感更好。

上述说明示出并描述了发明的若干优选实施例，但如前所述，应当理解发明并非局限于本文所披露的形式，不应看作是对其他实施例的排除，而可用于各种其他组合、修改和环境，并能够在本文所述发明构想范围内，通过上述教导或相关领域的技术或知识进行改动。而本领域人员所进行的改动和变化不脱离发明的精神和范围，则都应在发明所附权利要求的保护范围内。