



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107041869 B

(45)授权公告日 2019.11.22

(21)申请号 201710160562.6

A61P 33/10(2006.01)

(22)申请日 2017.03.17

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107041869 A

CN 101579309 A,2009.11.18,

CN 102342950 A,2012.02.08,

CN 101879175 A,2010.11.10,

CN 102107005 A,2011.06.29,

CN 104739753 A,2015.07.01,

CN 102440944 A,2012.05.09,

CN 102600195 A,2012.07.25,

(43)申请公布日 2017.08.15

(73)专利权人 河南农业大学

地址 450002 河南省郑州市金水区文化路  
95号

专利权人 河南安进生物技术股份有限公司

耿智霞,等.伊维菌素体外透皮吸收影响因素的研究.《扬州大学学报(农业与生命科学版)》.2013,第34卷(第2期),

(72)发明人 宁长申 刘营营 岳治光 王学良

张素梅 菅复春 宋耀民 张龙现

王荣军

徐珍.蔡普生微乳凝胶经皮给药制剂的制备及初步药效学研究.《中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生科技辑》.2011,(第02期),

陈红伟,等.正交设计筛选复方伊维菌素透皮剂处方.《黑龙江畜牧兽医 科技版》.2011,第139卷

(74)专利代理机构 郑州中原专利事务所有限公司  
41109

代理人 赵磊

刘磊,等.伊维菌素制剂的研究进展.《江苏农业科学》.2013,第41卷(第9期),

(51)Int.Cl.

A61K 9/08(2006.01)

A61K 31/7048(2006.01)

A61K 47/22(2006.01)

A61P 33/02(2006.01)

A61P 33/14(2006.01)

审查员 许慧

权利要求书1页 说明书10页 附图1页

(54)发明名称

一种伊维菌素长效透皮吸收剂及其制备方法

的特点,可有效地杀灭动物体内寄生虫及体外寄生虫。

(57)摘要

本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:2~20g;无水乙醇:100~200mL;氮酮:10~30 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮:100~400 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。本发明依据伊维菌素不溶于水、易溶于有机溶剂的理化性质,经过筛选多种溶剂系统,以高效渗透促进剂氮酮、无水乙醇、N,N-二甲基甲酰胺和 $\alpha$ -吡咯烷酮为赋型剂,进行最佳的溶剂组合,采用透皮吸收理论和生产工艺等研制而成的伊维菌素长效透皮吸收剂,该产品具有使用方便、安全、有效时间长

1. 一种伊维菌素长效透皮吸收剂, 其特征在于: 每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分: 伊维菌素原料药: 2~20g; 无水乙醇: 100~200 mL; 氮酮: 10~30 mL;  $\alpha$ -吡咯烷酮: 100~400 mL; N,N-二甲基甲酰胺: 加至1L;

所述的伊维菌素长效透皮吸收剂的制备方法, 其特征在于包括以下步骤:

(1) 按照上述配比称取伊维菌素原料药和无水乙醇, 将伊维菌素原料药溶于无水乙醇中, 搅拌至完全溶解得到混合液a;

(2) 先取体积分数为总体积20~30%的N,N-二甲基甲酰胺, 然后加入配方量的氮酮, 得到混合液b;

(3) 将混合液b加入至混合液a中, 搅拌均匀得到混合液c;

(4) 向混合液c中加入配方量的 $\alpha$ -吡咯烷酮, 搅拌均匀得到混合液d;

(5) 向混合液d加入余量的N,N-二甲基甲酰胺, 搅拌均匀得到伊维菌素长效透皮吸收剂。

2. 根据权利要求1所述的伊维菌素长效透皮吸收剂, 其特征在于: 每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分: 伊维菌素原料药: 10~15g; 无水乙醇: 160~180 mL; 氮酮: 15~25 mL;  $\alpha$ -吡咯烷酮: 200~350 mL; N,N-二甲基甲酰胺: 加至1L。

## 一种伊维菌素长效透皮吸收剂及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂技术领域,具体涉及一种伊维菌素长效透皮吸收剂及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 寄生虫病是养殖业中常见的危害严重的一类疾病,由于寄生虫夺取畜禽所需的营养物质病,分泌有害物质,造成动物消瘦、贫血、衰弱、降低生产性能,甚至死亡。伊维菌素是一种新型的广谱、高效、低毒的抗生素类抗寄生虫药,对大多数的体内外寄生虫均有良好驱杀作用。目前广泛应用于动物的蜱、螨、蚊、线虫等体内外寄生虫病。如今,在许多国家已被制成多种制剂,如片剂、注射剂、粉剂、胶囊剂、口服液、透皮剂、软膏、搽剂等。

[0003] 目前市场上的透皮剂类、口服类药物持效时间短、需反复多次用药;注射剂类药物费工费时,不适合放牧地区及大型养殖场等严重制约着寄生虫病的防控效果。本发明旨在研制出药效时间长、稳定性好、高效、安全的伊维菌素长效透皮吸收剂,解决养殖场给药费时费力的问题。以期兽医临床提供使用方便、持效时间比较长的伊维菌素制剂,达到有效预防和控制牛、羊寄生虫病的效果。

### 发明内容

[0004] 针对目前市场上的透皮剂类、口服类药物持效时间短、需反复多次用药等问题,本发明依据伊维菌素不溶于水、易溶于有机溶剂的理化性质,经过筛选多种溶剂系统,以高效渗透促进剂氮酮、无水乙醇、N,N-二甲基甲酰胺和 $\alpha$ -吡咯烷酮为赋型剂,进行最佳的溶剂组合,采用透皮吸收理论和生产工艺等研制而成的伊维菌素长效透皮吸收剂,该产品具有使用方便、安全、有效时间长的特点,可有效地杀灭动物体内寄生虫及体外寄生虫。

[0005] 为实现上述目的,本发明采用的技术方案如下:

[0006] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:2~20g;无水乙醇:100~200mL;氮酮:10~30 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮:100~400 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0007] 根据上述的伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:10~15g;无水乙醇:160~180 mL;氮酮:15~25 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮:200~350 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0008] 所述的伊维菌素长效透皮吸收剂的制备方法,包括以下步骤:

[0009] (1)按照上述配比称取伊维菌素原料药和无水乙醇,将伊维菌素原料药溶于无水乙醇中,搅拌至完全溶解得到混合液a;

[0010] (2)先取体积分数为总体积20~30%的N,N-二甲基甲酰胺,加入配方量的氮酮,得到混合液b;

[0011] (3)将混合液b加入至混合液a中,搅拌均匀得到混合液c;

[0012] (4)向混合液c中加入配方量的 $\alpha$ -吡咯烷酮,搅拌均匀得到混合液d;

[0013] (5)向混合液d加入余量的N,N-二甲基甲酰胺,搅拌均匀得到伊维菌素长效透皮吸收剂。

[0014] 与现有技术相比,本发明的有益效果:

[0015] 1. 本发明依据伊维菌素不溶于水、易溶于有机溶剂的理化性质,经过筛选多种溶剂系统,以高效渗透促进剂氮酮、无水乙醇、N,N-二甲基甲酰胺和 $\alpha$ -吡咯烷酮为赋型剂,进行最佳的溶剂组合,采用透皮吸收理论和生产工艺等研制而成的伊维菌素长效透皮吸收剂,该产品具有使用方便、安全、有效时间长的特点,可有效地杀灭动物体内寄生虫及体外寄生虫。

[0016] 2. 本发明首先对伊维菌素长效透皮吸收剂的制备工艺进行了研究,优选了伊维菌素透皮吸收剂的处方工艺;进行了冻融试验、药物析出度试验和稳定性考察;用高效液相色谱检测方法检测长效伊维菌素透皮吸收剂的含量;通过标准曲线的绘制、精密度试验、回收率试验等验证此方法的准确性。

## 附图说明

[0017] 图1是伊维菌素的标准溶液的标准曲线图。

## 具体实施方式

[0018] 以下通过实施例对本发明的内容进一步描述,但不局限于这些实施例。

[0019] 实施例1

[0020] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:2~20g;无水乙醇:100~200 mL;氮酮10~30 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮100~400 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0021] 所述的伊维菌素透皮吸收剂的制备方法,包括以下步骤:

[0022] (1)按照上述配比称取伊维菌素原料药和无水乙醇,将伊维菌素原料药溶于无水乙醇中,搅拌至完全溶解得到混合液a;

[0023] (2)先取体积分数为总体积20~30%的N,N-二甲基甲酰胺,然后加入配方量的氮酮,得到混合液b;

[0024] (3)将混合液b加入至混合液a中,搅拌均匀得到混合液c;

[0025] (4)向混合液c中加入配方量的 $\alpha$ -吡咯烷酮,搅拌均匀得到混合液d;

[0026] (5)向混合液d加入余量的N,N-二甲基甲酰胺,搅拌均匀得到伊维菌素长效透皮吸收剂。

[0027] 实施例2

[0028] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:15g;无水乙醇:180 mL;氮酮:20 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮300 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0029] 本实施例的制备方法与实施例1相同。

[0030] 实施例3

[0031] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:2g;无水乙醇:120 mL;氮酮30 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮200 mL;N,N-二

甲基甲酰胺:加至1L。

[0032] 本实施例的制备方法与实施例1相同。

[0033] 实施例4

[0034] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:3g;无水乙醇:110 mL;氮酮28 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮260 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0035] 本实施例的制备方法与实施例1相同。

[0036] 实施例5

[0037] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:5g;无水乙醇:140 mL;氮酮25 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮300 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0038] 本实施例的制备方法与实施例1相同。

[0039] 实施例6

[0040] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:6g;无水乙醇:150 mL;氮酮20 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮180 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0041] 本实施例的制备方法与实施例1相同。

[0042] 实施例7

[0043] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:8g;无水乙醇:160 mL;氮酮23 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮220 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0044] 本实施例的制备方法与实施例1相同。

[0045] 实施例8

[0046] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:9g;无水乙醇:135 mL;氮酮19 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮250 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0047] 本实施例的制备方法与实施例1相同。

[0048] 实施例9

[0049] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:10g;无水乙醇:165 mL;氮酮20 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮260 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0050] 本实施例的制备方法与实施例1相同。

[0051] 实施例10

[0052] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:12g;无水乙醇:170 mL;氮酮26 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮160 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0053] 本实施例的制备方法与实施例1相同。

[0054] 实施例11

[0055] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括

以下组分:伊维菌素原料药:20g;无水乙醇:180 mL;氮酮15 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮360 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0056] 本实施例的制备方法 with 实施例1相同。

[0057] 实施例12

[0058] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:19g;无水乙醇:190 mL;氮酮22 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮320 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0059] 本实施例的制备方法 with 实施例1相同。

[0060] 实施例13

[0061] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:18g;无水乙醇:185 mL;氮酮16 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮240 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0062] 本实施例的制备方法 with 实施例1相同。

[0063] 实施例15

[0064] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:16g;无水乙醇:170 mL;氮酮10 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮400 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0065] 本实施例的制备方法 with 实施例1相同。

[0066] 实施例16

[0067] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:14g;无水乙醇:160 mL;氮酮30 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮100 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0068] 本实施例的制备方法 with 实施例1相同。

[0069] 实施例17

[0070] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:13.5g;无水乙醇:135 mL;氮酮29 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮210 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0071] 本实施例的制备方法 with 实施例1相同。

[0072] 实施例18

[0073] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:12g;无水乙醇:160 mL;氮酮24 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮340 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0074] 本实施例的制备方法 with 实施例1相同。

[0075] 实施例19

[0076] 本发明提供了一种伊维菌素长效透皮吸收剂,每升伊维菌素长效透皮吸收剂包括以下组分:伊维菌素原料药:16g;无水乙醇:130 mL;氮酮26 mL; $\alpha$ -吡咯烷酮180 mL;N,N-二甲基甲酰胺:加至1L。

[0077] 本实施例的制备方法 with 实施例1相同。

[0078] 1、处方研究

[0079] (1) 处方依据

[0080] 依据伊维菌素的理化性质将其做成长效透皮吸收剂, 药物能通过皮肤迅速吸收而很快发挥疗效, 同时用药剂量也容易控制。长效透皮吸收制剂具有其它剂型不可比拟的优点, 使用方便, 安全、有效时间长, 无毒副作用。

[0081] 因为长效透皮吸收制剂是油性系统, 溶液需呈微黄色或几乎无色、澄清透明的油状液体, 而伊维菌素在水、油中的溶解性不好, 所以选取无毒、无副作用的合适溶媒是处方筛选的关键, 首先要解决的问题是伊维菌素的溶解性。筛选溶媒时不仅要考虑治疗的需求, 还要考虑安全性、有效性, 以及成本降到最低等因素。查阅相关文献, 同时进行了资料检索, 根据油性系统常用的溶剂系统和伊维菌素的理化性质, 以采用的溶剂系统与主药不发生化学反应, 不干扰主药的含量测定, 有利于溶液的稳定和药物的溶解为依据, 对方进行了筛选和确定。

[0082] 针对上述情况, 采用排除法筛选最合适的溶媒, 优良的溶剂应对药物有较好的溶解性和分散性, 毒性小, 无刺激性, 无不适的臭味。溶媒的选取主要从非极性溶媒、半极性溶媒入手, 分别筛选了无水乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、丙二醇为溶媒。由于透皮剂型的特点, 为增加生物利用度, 选取油性月桂氮卓酮为透皮吸收促进剂。根据溶液的澄明状态、溶剂的毒性大小、工艺的繁琐程度、成本的预算情况, 最后确定了无水乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、丙二醇为溶媒系统, 溶媒联用不仅提高了药物的溶解度, 而且增加药物的稳定性和安全性。

[0083] 溶媒系统确定后, 为进一步增加药物的溶解性, 且制备出持效时间长的透皮制剂, 经过筛选, 选取大分子物质 $\alpha$ -吡咯烷酮为长效剂, 由于其独特的化学结构特点, 在透皮溶液中不仅起到较长时间内持续释放药物的特点, 还避免了药物的水解和降解, 提高药物的稳定性。

[0084] 长效伊维菌素透皮剂主要是根据药剂学的理论进行处方设计的, 处方设计前的基础工作, 如测定药物的理化性质等。做到了程序化、规范化, 为最终处方的确定提供了有力的依据。

[0085] (2) 处方筛选

[0086] ①伊维菌素透皮吸收剂的溶媒处方筛选

[0087] 根据上述伊维菌素原料的理化性质和初步溶剂筛选的结果, 设定了伊维菌素透皮吸收剂的初工艺, 拟定了多个处方进行筛选, 首先从溶剂系统开始筛选, 分别选用无水乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、丙二醇作为伊维菌素溶剂, 然后筛选不同浓度比例的附加剂, 确定添加量, 分别做了试验, 并将每个溶剂配方配制成三个不同浓度伊维菌素的溶液, 即含伊维菌素浓度分别为0.5%、1.0%、1.5%的伊维菌素透皮剂, 筛选出选出稳定性最好的浓度的伊维菌素透皮剂。几种不同溶媒的配比处方见表1。

表 1 溶媒的配比处方

编号	无水乙醇	氯酮	N,N-二甲基甲酰胺	丙二醇
1	20.0%	2.0%	0	78.0%
2	30.0%	2.0%	0	68.0%
3	0	2.0%	20.0%	78.0%
4	0	2.0%	30.0%	68.0%
5	20.0%	2.0%	30.0%	48.0%
6	48.0%	2.0%	50.0%	0

[0088] 通过室温观察、高温试验、冷冻试验观察配制的伊维菌素透皮剂的性状来判断药物的稳定性。药物若溶解完全,即成几乎无色、澄清透明的油状液体。首先进行室温观察:将配制好的伊维菌素透皮剂放至室温,观察药物是否溶解完全,即成几乎无色、澄清透明的油状液体。反之即为白色浑浊液体。如果完全溶解,将其继续放置室温内静置。分别于0.5 h、1 h、3 h观察溶液有无变浑浊,来判断药物的稳定性。然后是冷冻试验:将室温观察通过的溶剂过滤,于4℃冰箱中放置15 h后取出观察伊维菌素透皮剂的性状,指标与室温观察相同,且连续观察三天。如果溶液变浑浊,将其室温静置1-2 h后观察药物是否恢复澄清透明。如果短时间恢复说明药物稳定性较好。反之,则证明此种配方伊维菌素稳定性差。最后进行高温试验,方法同冷冻试验。结果见表2。

表 26 种处方 3 种浓度伊维菌素的稳定性试验

处方编号	0.5%伊维菌素	1%伊维菌素	1.5%伊维菌素	整体效果
1	室温观察有析出	冷冻试验有析出	冷冻试验有析出	不好
2	冷冻试验有析出	冷冻试验有析出	冷冻试验有析出	较好
	0.5h 恢复	0.5h 恢复	0.5h 恢复	
3	高温试验无析出	高温试验无析出	高温试验无析出	
4	冷冻试验有析出	冷冻试验有析出	冷冻试验有析出	不好
5	冷冻试验有析出	冷冻试验有析出	冷冻试验有析出	不好
6	冷冻试验有析出	冷冻试验有析出	冷冻试验有析出	不好
	冷冻试验无析出	冷冻试验无析出	冷冻试验无析出	好
	高温试验无析出	高温试验无析出	高温试验无析出	

[0091] 通过上表可以看出,处方2和处方6的效果稳定性较好,溶剂筛选的结果是复合溶剂为最佳溶剂,溶剂联用具有良好的潜溶效应,以此处方为基础处方,确定了透皮吸收促进剂和附加剂在伊维菌素、溶液中的最佳用量。

[0092] ②伊维菌素透皮溶液加入长效剂后的溶媒处方筛选



[0093] 根据溶剂、附加剂筛选的结果,根据兽药典的规定和要求,加入一定比例的长效剂 $\alpha$ -吡咯烷酮,除对方2和6进行了深入研究和进一步筛选外,还增加了一组处方筛选。结果见表3。

[0094]

表 3 加入长效剂后的伊维菌素透皮溶液处方

处方编号	无水乙醇	氮酮	N,N-二甲基甲酰胺	丙二醇	吡咯烷酮	纯水
A 1	0	2.0%	40.0%	28.0%	30.0%	0
A 2	0	2.0%	50.0%	0	30.0%	18.0%
A 3	18.0%	2.0%	50.0%	0	30.0%	0

[0095] 检测其溶液稳定性(方法同溶媒处方稳定性筛选):结果见表4。

[0096]

表 4 不同配方长效伊维菌素的稳定性试验

处方编号	0.5%伊维菌素	1%伊维菌素	1.5%伊维菌素	整体效果
A1	室温观察有析出	室温观察有析出	室温观察有析出	不好
A2	冷冻试验有析出且有油状液滴浮于液体表面	冷冻试验有析出且有油状液滴浮于液体表面	冷冻试验有析出且有油状液滴浮于液体表面	不好
A3	冷冻试验无析出 高温试验无析出	冷冻试验无析出 高温试验无析出	冷冻试验无析出 高温试验无析出	很好

[0097] 通过上表可以得出处方A 3符合要求,将处方A 3药品经密封并通过进一步的稳定性试验鉴定,本批药品置于冷藏室一周,每天观察结果,见表5。

[0098]

表 5 处方 A3 的 3 种浓度长效伊维菌素的稳定性试验

温度	0.5%伊维菌素			1%伊维菌素			1.5%伊维菌素		
	-20℃	4℃	40℃	-20℃	4℃	40℃	-20℃	4℃	40℃
1	少量析出 15min 恢复	无	无	少量析出 15min 恢复	无	无	少量析出 25min 恢复	无	无
2	少量析出 15min 恢复	无	无	少量析出 15min 恢复	无	无	少量析出 25min 恢复	无	无
3	少量析出 15min 恢复	无	无	少量析出 15min 恢复	无	无	少量析出 25min 恢复	无	无
4	少量析出 15min 恢复	无	无	少量析出 15min 恢复	无	无	少量析出 25min 恢复	无	无
5	少量析出 15min 恢复	无	无	少量析出 15min 恢复	无	无	少量析出 25min 恢复	无	无
6	少量析出 15min 恢复	无	无	少量析出 15min 恢复	无	无	少量析出 25min 恢复	无	无
7	少量析出 15min 恢复	无	无	少量析出 15min 恢复	无	无	少量析出 25min 恢复	无	无

[0099] 由上表可知,药品稳定性良好。可最后确定处方和制备工艺。经小试、中试和车间生产多次反复验证,证明长效伊维菌素透皮溶液的组方比较合理,生产工艺切实可行,产品质量稳定。处方A 3三种浓度伊维菌素溶液即0.5%伊维菌素、1%伊维菌素、1.5%伊维菌素溶液稳定性均良好。

[0100] 2、长效伊维菌素透皮剂的含量测定

[0101] 本试验采用高效液相色谱法测定透皮剂中伊维菌素的含量,色谱柱选择:(Waters surfire C18柱150 mm× 2.1 mm,5μm),流动相为乙腈—甲醇—水(56:38:6),流速1.0 mL/min,检测波长254nm,柱温30℃,进样量20μL。

[0102] (1)标准曲线的绘制 精确称取伊维菌素标准品20.86mg,置200 mL容量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得100μg/mL对照品储备溶液。精确量取储备液1.0、2.0、4.0、5.0、10.0 mL,置于5个10mL的容量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,得浓度分别为10、20、40、50、100μg/mL的系列溶液,分别进样20μL,以浓度为横坐标,以峰面积为纵坐标作图,绘制标准曲线。

[0103] a. 对照品溶液的制备 精确量取伊维菌素对照品储备液10mL置于10 mL量瓶中,得浓度为100μg/mL的伊维菌素对照品溶液1。精确称取伊维菌素标准品15.29mg,置100 mL容量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得150μg/mL对照品溶液2。

[0104] b. 供试品溶液的制备 分别精确量取伊维菌素含量为0.5%、1%、1.5%的伊维菌素透皮剂2.0、1.0、1.0 mL于100 mL容量瓶中,用甲醇定容至刻度,摇匀,超声震荡3min,得浓度分别为100、100、150 μg/mL的系列溶液,分别进样20 μL测定,得伊维菌素透皮剂三个浓度的含量。

[0105] 经试验,伊维菌素在10~100 $\mu$ g范围内呈良好的线性关系。以标准液浓度为横坐标,以峰面积为纵坐标绘制标准溶液的标准曲线图。该标准曲线的回归方程为 $y=31172x+137536.4472$ , $R^2=0.99962$ , $r=0.9998$ ,结果符合要求,见图1。

[0106] (2)精密度试验 取伊维菌素含量为0.5%、1%、1.5%的伊维菌素透皮剂供试品溶液,在“(1)”条件下分别进样20 $\mu$  L,分别于1 d内测定5次,5天内隔天测定3 d,计算日内和日间精密度。经计算,三个样品的日内精密度和日间精密度均小于1%,说明本试验精密度良好,见表6。

表 6 三个样品的日内精密度和日间精密度

[0107]	样品名称	日内精密度 1	日内精密度 2	日内精密度 3	日间精密度
	样品 1	0.50%	0.26%	0.87%	0.82%
	样品 2	0.50%	0.42%	0.08%	0.65%
	样品 3	0.74%	0.41%	0.20%	0.48%

[0108] (3) 回收率试验 配制一定浓度的样品溶液,分别加入不同浓度的对照品溶液,伊维菌素含量为0.5%、1.0%、1.5% 的透皮剂各制备出伊维菌素含量为37.5 $\mu$ g/mL、50 $\mu$ g/mL的两种浓度,进样测定,由标准曲线计算含量和回收率。

[0109] a. 配制对照品浓度 取对照品a 25mL于100mL容量瓶中,用甲醇定容至刻度,制成浓度为50 $\mu$ g/mL的溶液,记为对照品。取对照品25mL于50mL容量瓶中,用甲醇定容至刻度,制成浓度为25 $\mu$ g/mL的溶液,记为对照品。用对照品2同法配制对照品,浓度为37.5 $\mu$ g/mL。

[0110] b. 配制样品浓度 取样品1、样品2、样品3各1mL分别于100、200、200mL容量瓶中,每个样品设两个平行,用甲醇定容至刻度,制成浓度为50、50、75 $\mu$ g/mL的溶液经测定伊维菌素含量为0.5%、1.0%、1.5% 的透皮剂的回收率均在90%左右,符合要求,试验结果见表7。

表 7 样品的峰面积及含量与回收率

[0111]	样品名称	峰面积	标准浓度	实测浓度	回收率
	样品 1-1	1181576	37.5 $\mu$ g/ml	33.49 $\mu$ g/ml	89.30%
	样品 1-2	1575435	50.0 $\mu$ g/ml	46.13 $\mu$ g/ml	92.26%
	样品 2-1	1211045	37.5 $\mu$ g/ml	34.43 $\mu$ g/ml	91.81%
	样品 2-2	1626150	50.0 $\mu$ g/ml	47.75 $\mu$ g/ml	95.50%
	样品 3-1	1142399	37.5 $\mu$ g/ml	32.23 $\mu$ g/ml	85.94%
	样品 3-2	1599706	50.0 $\mu$ g/ml	46.90 $\mu$ g/ml	93.80%

[0112] (4) 含量测定 制定两个批次伊维菌素,分别测定这三个批次三个浓度即含伊维菌素为0.5%、1.0%、1.5% 的伊维菌素透皮剂中伊维菌素的含量,记录不同批次间的含量变化。将每个批次伊维菌素含量为0.5%、1.0%、1.5% 的透皮剂依次标为样1、样2、样3。不同批次不

同浓度透皮剂含量见表8。

[0113]

表 8 不同批次药品含量的测定

药品批次	样 1-1	样 1-2	样 2-1	样 2-2	样 3-1	样 3-2
20160401 批次	107.12%	108.02%	99.23%	101.28%	122.33%	122.48%
20160418 批次	101.00%	100.97%	99.37%	97.78%	104.86%	103.83
20160524 批次	102.11%	103.14%	102.47%	101.82%	99.71%	100.23%

[0114] (5)水分测定 用自动水分滴定仪测定伊维菌素透皮剂中的水分。依据中国兽药典2010版规定伊维菌素注射液含水量不得超过1%。经测定样品1平均含水量为1.24%，样品2为0.94%，样品3为0.88%。样品2和样品3符合要求，结果如表9所示。

表 9 药品中水分的测定

	样品名称	含水量 1	含水量 2	含水量 3	平均含水量
[0115]	样品 1	1.27%	1.27%	1.17%	1.24%
	样品 2	0.89%	0.85%	0.98%	0.91%
	样品 3	0.91%	0.86%	0.87%	0.88%

[0116] 3、本药物处方优点：

[0117] 本发明制备了长效伊维菌素透皮吸收剂并建立相应的检测方法，以期为兽医临床提供使用方便、持效时间比较长的伊维菌素制剂。本吸收剂经皮给药，使药物通过皮肤吸收后进入血液循环系统而发挥全身疗效。该制剂最大的优点是经皮给药，避免了肝脏的首过效应，用药方便，减少对喂药动物的应激性刺激，且有效时间长，减少动物的用药次数，血药浓度“峰谷”波动小，血药浓度平稳，可避免超过治疗血药浓度范围的毒副作用且能保持在治疗期内维持疗效。

[0118] 上述为本发明优选的实施方式，在不脱离本发明所附权利要求书所限定的本发明精神范围内，在形式和细节上对本发明所做的任何变化，都属于本发明的保护范围。

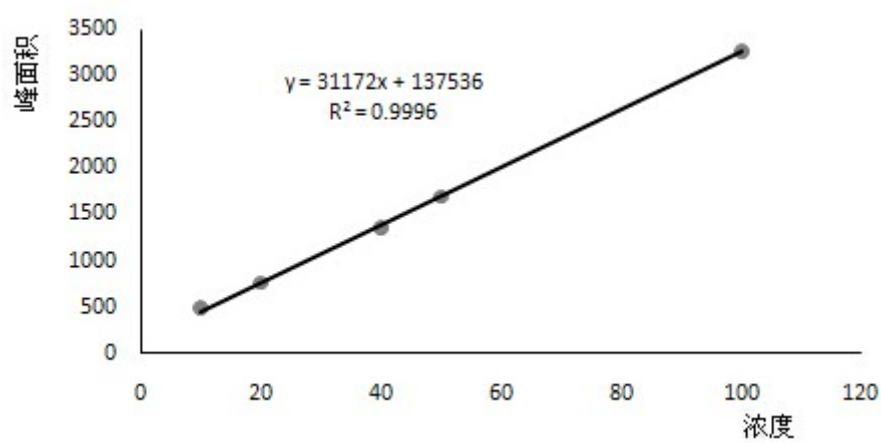


图1