

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/555

A61P 43/00

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94107777.2

[45]授权公告日 2000 年 12 月 13 日

[11]授权公告号 CN 1059321C

[22]申请日 1994.6.28 [24]颁证日 2000.10.21

[21]申请号 94107777.2

[73]专利权人 张晓频

地址 530021 广西壮族自治区南宁市植物路 52 号

[72]发明人 张晓频

[56]参考文献

CN1041762 1990. 5. 2 CO8B37/02

<<畜牧与兽医>>19(3) 1987. 3. 1 尤自光等,

国产和进口铁制剂对提高子猪

审查员 姜 晖

[74]专利代理机构 南宁市专利事务所

代理人 黎明天

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 铁钴硒铜砷注射液

[57]摘要

本发明是关于防治仔猪和禽畜因缺铁、缺硒、缺钴、缺铜、缺砷引起的各种疾病的注射液和促长剂,克服了以往产品效用单一,效果不突出的不足,能同时满足禽畜,尤其是仔猪对铁、钴、硒、铜、砷的需要。经过降解、络合、精制、配制、高温灭菌,制备出每毫升含络合铁 $150\text{mg} \pm 5\text{mg}$,络合钴 $1\text{mg} \pm 0.5\text{mg}$,硒化合物 $1\text{mg} \pm 0.2\text{mg}$,络合铜 $2\text{mg} \pm 0.5\text{mg}$,有机砷 50 ± 10 微克/毫升的注射液。产品性能稳定。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1、一种畜用铁钴硒铜砷注射液，其特征是：把高分子右旋糖酐降解成低分子右旋糖酐，然后与铁、钴、铜进行络合，精制络合物，再加入硒化合物、有机砷化合物，配制成每毫升含络合铁150~200mg，络合钴0.5~1.2mg，络合铜2~2.5mg，硒化合物1~1.5mg，砷化合物40~60微克的注射液。

2、根据权利要求1所述的铁钴硒铜砷注射液的制备方法，其特征是：把高分子右旋糖酐降解成低分子右旋糖酐，然后与铁、钴、铜进行络合，精制络合物，络合是在80~110℃温度下进行，分别加钴溶液、铜溶液和铁溶液，边搅拌，同时加入NaOH溶液，调PH值到7~9.5。

3、根据权利要求2所述的制备方法，其特征是：络合时加入的钴溶液浓度为35~50%，铜溶液浓度为40~45%。

铁 钴 硒 铜 砷 注 射 液

本发明是关于防治仔猪和禽畜因缺铁、缺硒、缺钴、缺铜、缺砷引起的各种疾病的注射液和促长剂。

本发明是92114411.3号专利申请的发展。

众所周知，由于环境的影响和生理条件的限制，牲畜、家禽都会产生各种因缺少某些微量元素所引起的病状，如仔猪缺铁会引起拉白痢、发育不良，严重者甚至死亡；缺硒会引起白肌病；马缺硒会引起卧窝病；羊羔缺硒会引起腹泻，拉痢；牛、羊缺钴会引起“干瘦病”，食欲减退，生殖力下降等等。而动物缺铜会引起贫血，骨质疏松，肠胃功能紊乱等；缺砷会引起营养不良，抗病力不强等等。以往，人们为了解决畜禽缺铁、钴、硒、铜、砷的问题，采用在饲料中加入铁、钴、硒、铜、砷的化合物，但这种方法存在明显的不足，一是加入的化合物畜禽吸收不完全，因而效果不佳；二是这种方法不适用于幼畜，象刚出生的仔猪只从母乳中吸收营养，因而无法从饲料中予以补充。为了补充微量元素，人们采用了肌肉注射的方法，如仔猪出生三日内注射补铁针剂，七日内注射含硒针剂，断奶后饲喂砷化合物。但这种方法存在明显的缺点：多次注射，会产生多次应激反应，延缓动物生长发育。因此，迫切需要有一种能同时补铁、补钴、补硒、补铜、补砷的针剂。但是，同时补充这些微量元素，必须弄清楚这些元素能否被畜禽吸收，元素相互之间是否会产生拮抗，加入多少量才能不造成对畜禽的伤害，这些元素在什么工艺条件下，才会互相均匀混合，不产生沉淀，达到畜用使用

标准。

本发明者经过反复认真地研究，制备出了一种易被禽畜吸收，采用不产生拮抗作用的最佳含量，有利于禽畜生长，混合均匀，不产生沉淀，符合畜用使用标准的“铁钴硒铜砷注射液”。

92114411.3号专利申请由本发明者提出了铁钴硒注射液的制备方法，但用该法制备的针剂只含铁、钴、硒，不能同时给畜禽补充铜和砷，因而不能满足畜禽对铁、钴、硒、铜、砷的需要。

本发明者经过反复认真地研究，提出了一种铁钴硒铜砷注射液的制备方法，即把高分子量的右旋糖酐经过碱化后降解至分子量为4000~6000的低分子量右旋糖酐，然后与含钴、含铜、含铁的化合物络合、精制，在配制过程中加入含硒和含砷的化合物，充分混合均匀后，再灭菌，便得到本发明所提出的畜用铁钴硒铜砷注射液。

根据本发明所说的含铁化合物是指硫酸铁、硝酸铁、高氯酸铁、三氯化铁、柠檬酸铁钙、醋酸铁，其加入量与右旋糖酐的重量比为0.5~0.7:1，所说的含钴化合物是指氯化钴、硫酸钴和硝酸钴。所说的含铜化合物是指硫酸铜、碳酸铜、氯化铜、醋酸铜。由于这些化合物易溶于水，且钴、铁、铜具有相似的外层电子结构和物理化学特性，所以易与右旋糖酐络合，形成相应的络合物，易被畜禽所吸收。在本发明中，加入的钴化合物的量与右旋糖酐的重量比为0.8~1:10；加入的铜化合物的量与右旋糖酐的重量比为0.6~0.8:12。根据本发明所说的硒化合物是指亚硒酸钠、硒酸钠、四氯化硒和黄腐酸硒，其加入量与本发明所提出的注射液的重量比为0.8~1:1000。根据本发明，所说的砷化合物是指对氨基苯砷酸、3-

硝基-4-羟基苯砷酸、对氨基苯砷酸钠、3-硝基-4-羟基苯砷酸钠。其加入量为本发明所提出的注射液的40~60微克/毫升。

根据本发明所提出的碱化，是把大分子的右旋糖酐经碱化降解成4000~6000分子量的右旋糖酐，是把大分子的右旋糖酐加入到蒸馏水中，其加入量与蒸馏水之比为0.6~0.8:1，升温到60~80℃，最好为65~75℃，搅拌，再缓慢加入浓度为20~30%的NaOH溶液，其加入量与右旋糖酐的重量比为6.6~0.8:1，加完碱液后再恒温0.5~1小时，再降至室温，用盐酸中和便得到pH值为4左右的碱化液。

根据本发明所提出的络合，是把含铁、钴、铜的溶液分别加入到碱化液中，含钴溶液的浓度为35~50%，最好为40~45%，在搅拌情况下，缓缓加入到碱化液中，控制温度在80~110℃，加完后再加入浓度为40~45%的铜溶液。铜浓度过高络合不完全，造成浪费，引起元素之间的拮抗作用；过低则达不到配制要求。加铜溶液方法与加钴溶液一样。加完后，再加入浓度为45~60%，最好为50~60%的铁溶液，缓缓加入，边滴加边搅拌，控制温度在80~110℃，最好为90~95℃，同时加入25%的NaOH溶液，使络合过程中溶液的pH值逐渐升高，达到7~9.5，滴加完毕后恒温在100℃，继续反应30分钟，便得到本发明所说的络合液。

根据本发明提出的精制，是指把络合液进行纯化，除去其中的杂质和未反应物。由于在络合反应中除了生成铁、钴、铜的络合物外，还有少量未反应的右旋糖酐、铁盐、铜盐、钴盐及由原料带来的少量杂质，若不除去，会使产品的品质降低。本发明者提出，将静置后的络合液过滤分离，在搅拌情况下，加入滤液三倍量的95%

说明书

的乙醇到滤液中，搅拌10分钟，再静置30分钟，过滤分离，再加入蒸馏水到滤饼中，加入蒸馏水到原络合液量，滤饼完全溶解后，搅拌30分钟，同时缓缓加入三倍体积量的95%的乙醇，分离沉淀，所得沉淀物在65~80℃左右温度下烘干，即为本发明所提出的右旋糖酐铁、右旋糖酐钴、右旋糖酐铜的混合络合物。

根据本发明提出的配制，是把经精制的干燥络合物粉碎后，再加入一定量的蒸馏水和硒化合物、砷化合物，或者加入相应化合物的溶液。再加入苯酚，配制成含络合铁量为150~200mg/ml，含络合钴量为0.5~1.2mg/ml，含络合铜量为2~2.5mg/ml，含硒化合物为1~1.5mg/ml，含砷化合物为40~60微克/毫升的铁钴硒铜砷溶液，再经过滤，封装，在110~120℃下蒸汽灭菌30分钟，便得到本发明所提出的铁钴硒铜砷注射液。

根据本发明提出的制备方法所制备出的产品，含铁浓度高，混合均匀，不产生沉淀，易于禽畜吸收，粘度低，毒副作用小，同时满足了禽畜，特别是幼畜生长对铁、钴、硒、铜、砷的需要，提高了禽畜的抗病能力和成活率，减轻了人们为防治禽畜缺铁、硒、钴、铜、砷疾病的劳动强度，降低了防治成本，减少了幼畜应激反应，尤其能显著促进仔猪的生长发育，提高成活率，达到96%以上，对仔猪断奶后的生长更为有利，一般比不注射本产品的仔猪，在仔猪出窝时，增重提高2~3公斤，健康活泼。而药费成本每头仔猪只有0.3元。

实施例1

碱化：在带有搅拌器和水浴加热的1000ml的三口烧瓶内，加入

说 明 书

蒸馏水300ml, 开动搅拌器, 缓慢加入右旋糖酐(分子量为10000~15000, 过80目)200g, 升温到75℃, 搅拌30分钟, 然后滴加20%的氢氧化钠溶液80ml, 滴完后再降温至室温, 用6mol/L的盐酸中和至pH=4.0, 便得到碱化液。

络合: 于2000ml的三口烧瓶中, 加入碱化液, 边搅拌, 升温到93℃, 加入40%的氯化钴溶液5ml, 同时加入20%NaOH溶液10ml, 然后加入40%的硫酸铜溶液10ml, 同时加入20%的NaOH20ml, 然后同时滴加40%的三氯化铁溶液120ml和20%的NaOH溶液110ml, 滴加完毕后再恒温半小时, 再加入20%的NaOH溶液, 调溶液pH=8.0, 然后升温至水沸腾, 保持30分钟, 再降至室温, 静置20小时, 便得到络合液。

精制: 将静置过夜的络合液, 先用滤纸抽滤, 再用二号垂熔玻璃滤器滤过, 滤液计量后倒入烧杯中并作出液面标记, 把过滤物加入到烧杯中, 再加入三倍体积量的95%的乙醇进行沉淀, 分离沉淀, 经压榨机压干, 再放入到原烧杯中, 加蒸馏水到原标记量, 重复上面过程再沉淀一次, 所得沉淀经70℃烘干, 即为右旋糖酐铁、右旋糖酐钴、右旋糖酐铜的混合络合物。

配制及灭菌: 测定混合络合物中含右旋糖酐铁、右旋糖酐钴和葡聚糖酐铜的量, 加入一定量的含量为97%以上的亚硒酸钠、98%以上的对氨基苯砷酸、苯酚、注射用水配制成含络合铁为150mg/ml、亚硒酸钠为1mg/ml、络合钴0.5mg/ml、络合铜为2mg/ml、对氨基苯砷酸为50微克/ml的铁钴硒铜砷注射液。经过滤、封装后于110~120℃下灭菌30分钟, 便为样品1。

实施例2

说 明 书

制备过程与例1同，但络合温度为90℃，加入的40%的氯化钴溶液为8ml，40%的硫酸铜溶液为15ml，45%的三氯化铁溶液为120ml，配制时加入对氨基苯砷酸钠和四氯化硒。所得产品样品2。

实施例3

制备过程与例1同，但络合的水溶温度是105℃，加入的三氯化铁的浓度为50%，所得产品为样品3。

用化学分析方法测定产品中的络合铁、络合钴、络合铜、硒化合物、砷化合物及杂质含量、pH值和粘度。

应用例1

用样品1作试验，于仔猪出生三日内注射一毫升，采用同窝随机分组，用空白作对照，于三日龄称重，45日龄验收，其结果列于表1。

表1 样品1试验结果表

单位：公斤

组别	头数	日 龄						与对照组相比%
		3	10	20	30	50	60	
样品	54	1.57	2.81	4.45	6.65	13.12	17.4	+11.53
空白	54	1.48	2.67	4.25	5.85	11.83	15.6	0

经方差分析 ($F < 0.01$)，差异达到极显著，从表1中可以看出，随着时间越长，差异愈显著，说明样品1对仔猪的后期发育有利。

用空白作对照，用样品1作试验，在三日龄时给试验组注射一毫升样品1，分别于10、20、30、40、50、60日龄，测定血色素含量，取它们的平均值，其结果列于表2。

说 明 书

表2 样品1血色素比较

组 别	头数	三日龄时血色素含量	六次测得平均值	方差分析
样 品 1	6	5.68g±0.19	7.24g±0.35	F<0.01
空 白	6	5.9g±0.36	6.68g±0.26	

从表2可看出，经注射样品1的仔猪与未注射的相比血色素含量差异极显著。

应用例2

用样品2作试验，于仔猪出生三日内注射一毫升，在每窝内采用随机分组，一半作试验，一半作对照，对照组不注射，其它管理条件相同，结果列于表3。

表3 样品2试验结果

组别	头数	体 重(公斤)			增重率 %	成活率 %	血色素含量(mg/100ml)		
		初生	20日龄	45日龄			初生	20日龄	方差分析
样品2	80	1.12	4.92	16.30	128.6	96.3	8.53	9.72	F<0.01
对 照	128	1.08	4.04	12.67	100	87.5	8.55	5.68	差异极显著

说 明 书

应用例3

用样品3作试验，用“铁硒注射液”和“右旋糖酐铁”和空白作对照在7窝64头仔猪上进行，于三日内分别注射一毫升，其结果列于表4。

表4 样品3试验结果

组 别	增 重 (公斤)		血色素含量 克 / 100毫升	成活率 %
	始重	日增重		
样品 3	1.75	0.2006	9.25 ± 0.6978	100
铁硒注射液	1.72	0.1797	9.1375 ± 0.4882	93.75
右旋糖酐铁	1.63	0.1564	8.50 ± 0.4082	81.25
空 白	1.67	0.1399	8.00 ± 0.3333	81.25

经方差分析，在增重方面，样品3与右旋糖酐铁和空白相比达到 $F < 0.01$ 极显著，与铁硒注射液相比达到显著，在成活率上明显优于其它，在血色素含量上也明显优于其它。