(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112791104 A
(43)申请公布日 2021.05.14

(21)申请号 202110149784.4

(22)申请日 2021.02.03

(71)申请人 泰州博莱得利生物科技有限公司
地址 225321 江苏省泰州市高港区健康大道805号五期标准厂房G112栋4层

(72)发明人 纪志辉 石文达 刘峰达 刘方 窦月霞 熊国英 司永芳 苏煜智 赵彦智 刘继红 王宏伟

(74)专利代理机构 北京市诚辉律师事务所 11430
代理人 李玉娜 范盈

(51)Int.Cl.
A61K 35/26(2015.01)
A61K 9/08(2006.01)
A61K 47/02(2006.01)
A61K 47/12(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 37/04(2006.01)
A61P 39/00(2006.01)
A61K 31/715(2006.01)

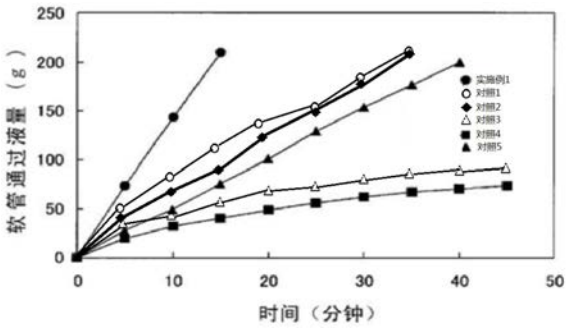
权利要求书2页 说明书8页 附图3页

(54)发明名称

一种犬免疫因子口服液及其应用

(57)摘要

本发明公开了一种犬免疫因子口服液，含有转移因子10-30％，黄芪多糖1-5％，甜味剂1-10％，氯化钠0.5-5％，注射用水。本发明还公开了上述犬免疫因子口服液的制备方法和具体应用，本发明的犬免疫因子口服液具有用量小，疗效好的特点，应用于制备在宠物临床上广泛使用的药物。



CN 112791104 A

1.一种犬免疫因子口服液，含有转移因子(终浓度为15-30mg/ml)，黄芪多糖1-5％，甜味剂1-10％，氯化钠0.5-5％，注射用水。

2.如权利要求1所述的一种犬免疫因子口服液，其中，甜味剂可以是蔗糖、葡萄糖或阿斯巴甜等中的至少一种。

3.如权利要求1所述的一种犬免疫因子口服液，所述犬免疫因子口服液中还包括防腐剂，所述防腐剂为山梨酸钾，在药物组合物中的重量百分比为0.1-1％。

4.如权利要求1所述的一种犬免疫因子口服液，所述犬免疫因子口服液的p H值为6.4～7.4，粘度为400cP以下，更优选为200cP以下，进一步优选为100cP以下，特别优选为50cP以下。

5.如权利要求1所述的一种犬免疫因子口服液，所述犬免疫因子口服液的粒径分布为多峰分布，优选为双峰分布，优选的，所述口服液在粒径3000nm以下、更优选为粒径2000nm以下、进一步优选为粒径1000nm以下至少存在1个峰。

6.如权利要求5所述的一种犬免疫因子口服液，其中双峰分布图中粒径较小的第1峰的频率较粒径较大的第2峰的频率高。

7.如权利要求1所述的一种犬免疫因子口服液的制备方法，步骤如下：

I转移因子制备

(1)剪摘：将解冻融化的犬脾脏去掉装袋，按原料标准中外观项要求严格挑选，并用镊子夹住脂肪用剪刀剪去；

(2)清洗：精确称量出剪摘后原料的投料量，将称量好的原料用0.8％NaCl溶液清洗2-3遍，沥干；

(3)初绞：将原料置于绞肉机装料斗内，按绞肉机操作规程进行操作，初绞1遍，用洁净物料桶盛装；

(4)精绞：将初绞后原料与注射用水按1:1.5比例混合，置于装料斗内，按胶体磨操作规程将其研磨4遍，制成匀浆液，用2mol/L HCl调pH4.8置盐水瓶或塑料瓶中-20℃反复冻融6次，流水快速解冻(或自然解冻，温度低于37℃)；

(5)离心分离：将冻融的匀浆用冷冻离心机经4℃8000rpm离心30min，弃沉淀，收集上清液上清用2mol/L NaOH调pH6.8，预过滤或置-20℃以下冻存；

(6)预过滤：离心上清液用1um粗滤后用截留分子量为300KD预滤柱超滤，得澄清滤液；

(7)超滤：将滤液采用截留分子量为10KD-0.5KD的超滤膜进行超滤，收集活性多肽精制液，对其进行定量，储存；

II按重量比例精密称取黄芪多糖原粉，加入适量注射用水，搅拌至完全溶解，用0.45um微孔过滤器进行初过滤；

III将黄芪多糖溶液转移至配液灌中，然后依次加入相应重量的蔗糖、山梨酸钾、氯化钠和上述步骤制备的转移因子，搅拌至完全溶解；

IV补加注射用水至相应体积，搅拌10～20分钟，利用盐酸或氢氧化钠调节pH值为6.4～7.4；

V利用超声处理获得的溶液；

VI将药液用0.22um微孔过滤器除菌过滤，分装储存。

8.如权利要求7所述的制备方法，其中利用超声处理获得的溶液的步骤具体为：首先，

将溶液以5-10℃/h的速度降温到0-4℃，首先以1KW、1KHz处理30s，间隙30s，重复3-5次；再以4KW、1KHz处理10s，间隙30s，重复3-5次；最后以5KW、3KHz处理10s，间隙30s，重复3-5次，在0-4℃下孵育1h后以5-10℃/h的速度恢复到室温。

9.如权利要求1所述的犬免疫因子口服液的应用，所述应用为在制备犬用药物中的应用。

一种犬免疫因子口服液及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种口服制剂及其制备方法，具体地涉及一种具有免疫增强功能的口服制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 随着人们生活水平的日益提高，家庭宠物饲养开始逐步进入大众化。但是很多宠物传染病具有人畜共患性，给宠物业的发展和人类的健康带来了不小的伤害。为此，提高宠物免疫力和保证宠物健康生长势在必行。

[0003] 转移因子是从动物脾脏中提取制得的一种多肽、氨基酸、核糖等小分子活性物质的混合物，为细胞免疫促进剂。可使犬快速获得特异性和非特异性的细胞免疫功能，并能促进干扰素、肿瘤坏死因子的生成和释放。转移因子携带有致敏淋巴细胞的特异性免疫信息，能将特异性免疫信息递呈给受体淋巴细胞，使受体无活性淋巴细胞转变为特异性致敏淋巴细胞，从而激发受体细胞介导的免疫应答。免疫因子具有广泛的免疫调节活性，一方面可诱导免疫细胞活化，增强机体非特异性免疫能力；另一方面能将特异性免疫信息传递给受体动物，激发动物自身产生特异性免疫应答。免疫因子是小分子活性物质，不会被胃蛋白酶、胰蛋白酶分解，也不会被胃酸破坏，可以口服，无种属特异性，无毒副作用，无抗原性，使用剂量小到0.01单位就能使机体产生局部或全身免疫应答。起效快，最快4h即可激活受体动物的淋巴细胞，使受体致敏；效果持续时间长，可持续数月至一年。

[0004] 现有技术中已经有添加中药的免疫因子口服液，但是其中广泛的使用了人参、灵芝、红景天等沿用上千年的中药。上述生物和化学制剂药物大多具有较强毒副作用；而人参、灵芝、红景天等具有免疫增强功能的传统药材虽然毒副作用小，但由于其需要在长期服用后才能起到明显的免疫增强效果，加上药材本身的价格昂贵，导致其远远超出普通家庭的支付能力。同时，这些药物多用于人体，对于动物，尤其是猫、狗等伴侣动物的效果有限，尤其是考虑到成本因素之后，具体应用很少。而且由于猫、狗等伴侣动物的特性，更需要一种具有针对性的免疫口服液。

[0005] 同时对口服液而言，稳定性极其重要，现有技术中一般采用添加粘着性基体的方式解决，例如果胶和/或海藻酸盐、增稠剂、稳定剂等成分。这些现有技术中记载的组合物虽然在一定程度上具有增加稳定性的效果，但是当配合这些专利中记载的原材料来调制口服液组合物时，产生在调制中和/或保存中发生凝集物的问题，因此现有技术中的相关组合物多为凝胶状，一方面需要添加大量的其他成分维持其果冻状的状态，同时，加入的大量其他组分会引起动物体的免疫反应，造成动物体的发烧、呕吐、不安、烦躁等症状，会改变伴侣动物的生活习性和状态，有时也会引发动物咬伤其他动物、主人或者其他人员的现象，严重影响了药物的实际使用效果。另一方面，这种组合物的稳定性较差，保存期很短，并没有相关的技术手段可以方便快捷的解决这种问题。而且，若发生这样的凝集物，则当经管摄取所调制的组合物时，产生因存在于口服液组合物中的凝集物而导致发生软管堵塞的问题(特别是调节投与速度的速度调节节流阀的部分中发生凝集物的堵塞)。进而，由于因凝集物的存

在而导致液状口服液组合物的粘度变高，所以液状口服液组合物的软管通过性也变差。此外，当经口摄取所调制的组合物时，因凝集物的存在而“不滑溜感”大，进而由于因凝集物的存在而产生的高粘性，所以“咽下时感觉”非常差，导致宠物的不适性加强，难以对其进行长时间或者多次数的投喂。

发明内容

[0006] 为了解决上述问题，本发明提供了一种犬免疫因子口服液，含有转移因子10-30％，黄芪多糖1-5％，甜味剂1-10％，氯化钠0.5-5％，注射用水。

[0007] 进一步的，本发明的甜味剂可以是蔗糖、葡萄糖或阿斯巴甜等中的至少一种。

[0008] 进一步地，还包括防腐剂，所述防腐剂为山梨酸钾，在药物组合物中的重量百分比为0.1-1％。

[0009] 进一步的，本发明的犬免疫因子口服液，p H值为6.4～7.4，且溶解性好，对动物无刺激。

[0010] 进一步的，本发明的犬免疫因子口服液，流动性和稳定性较好，优选以1wt％水溶液(20℃)计的粘度为400cP以下，更优选为200cP以下，进一步优选为100cP以下，特别优选为50cP以下。

[0011] 进一步的，所述口服液的粒径分布为多峰分布，优选为双峰分布，优选的，所述口服液在粒径3000nm以下、更优选为粒径2000nm以下、进一步优选为粒径1000nm以下至少存在1个峰。

[0012] 进一步的，双峰分布图中粒径较小的第1峰的频率较粒径较大的第2峰的频率高；

[0013] 进一步的，所述口服液呈现均匀的液状，30℃下的粘度为200cP以下，在室温环境下下经过一年的静置保存，pH及粘度几乎没有发生变化，没有发现可见的凝集物。

[0014] 进一步的，本申请提供一种犬免疫因子口服液的制备方法，步骤如下：

[0015] 1、转移因子制备

[0016] (1)剪摘：将解冻融化的犬脾脏去掉装袋，按原料标准中外观项要求严格挑选，并用镊子夹住脂肪用剪刀剪去。

[0017] (2)清洗：精确称量出剪摘后原料的投料量，将称量好的原料用0.8％NaCl溶液清洗2-3遍，沥干。

[0018] (3)初绞：将原料置于绞肉机装料斗内，按绞肉机操作规程进行操作，初绞1遍，用洁净物料桶盛装。

[0019] (4)精绞：将初绞后原料与注射用水按1:1.5比例混合，置于装料斗内，按胶体磨操作规程将其研磨4遍，制成匀浆液，用2mol/L HCl调pH4.8置盐水瓶或塑料瓶中-20℃反复冻融6次，流水快速解冻(或自然解冻，温度低于37℃)。

[0020] (5)离心分离：将冻融的匀浆用冷冻离心机经4℃8000rpm离心30min，弃沉淀，收集上清液上清用2mol/L NaOH调pH6.8，预过滤或置-20℃以下冻存。

[0021] (6)预过滤：离心上清液用1um粗滤后用截留分子量为300KD预滤柱超滤，得澄清滤液。

[0022] (7)超滤：将滤液采用截留分子量为10KD-0.5KD的超滤膜进行超滤，收集活性多肽精制液，对其进行定量，储存。

[0023] 2、按重量比例精密称取黄芪多糖原粉，加入适量注射用水，搅拌至完全溶解，用0.45um微孔过滤器进行初过滤。

[0024] 3、将黄芪多糖溶液转移至配液灌中，然后依次加入相应重量的蔗糖、山梨酸钾、氯化钠和上述步骤制备的转移因子，搅拌至完全溶解。

[0025] 4、补加注射用水至相应体积，搅拌10～20分钟，利用盐酸或氢氧化钠调节pH值为6.4～7.4。

[0026] 5、利用超声处理获得的溶液。具体为：首先，将溶液以5-10℃/h的速度降温到0-4℃，首先以1KW、1KHz处理30s，间隙30s，重复3-5次；再以4KW、1KHz处理10s，间隙30s，重复3-5次；最后以5KW、3KHz处理10s，间隙30s，重复3-5次。在0-4℃下孵育1h后以5-10℃/h的速度恢复到室温。

[0027] 6、将药液用0.22um微孔过滤器除菌过滤，分装储存。

[0028] 其中，黄芪多糖是豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根经提取、浓缩、纯化而成的水溶性杂多糖。黄芪多糖由己糖醛酸、葡萄糖、果糖、鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖醛酸和葡萄糖醛酸等组成，可作为免疫促进剂或调节剂，同时具有抗病毒、抗肿瘤、抗衰老、抗辐射、抗应激、抗氧化等作用。黄芪多糖能诱导机体产生干扰素，干扰病毒在机体内的复制，提高机体的免疫功能，促进超氧化物岐化酶，谷胱甘肽过氧化物酶活性的增强；并能强化和刺激淋巴细胞和网状内皮层细胞的生成，增强网状内皮层细胞和巨噬细胞的吞噬功能，并对体液、粘膜和细胞免疫有很好的促进和调节作用。

[0029] 山梨酸钾是世界卫生组织添加剂委员会允许使用的很少的几种防腐剂之一，具有较高的安全性和对霉菌很强的抑制能力，具有防腐、安全、稳定三大优势，被美国食品和药物管理部门规定为“公认安全”(GRASS)品种，在国外普遍使用。山梨酸钾通过抑制微生物体内的脱氢酶系统，从而抑制微生物的生长，达到防腐的目的，对细菌、霉菌、酵母菌均有抑制作用。

[0030] 蔗糖主要用于改善口服液的口感，增加口服液的适口性。

[0031] 氯化钠为等渗调节剂，从而保证得到的口服液呈等渗，渗透压比约0.9～1.1，可使产品与体液具有相近的渗透压，降低临床使用的刺激性，提高适口性，避免了产品犬胃肠造成的刺激作用。

[0032] 利用盐酸或氢氧化钠p H调节剂口服液的pH为6.4～7.4，与体液p H相近，提高使用的安全性和舒适性，刺激性小。

[0033] 有益效果

[0034] 本品为高效免疫增强剂，具有抗感染、抗应激、抗肿瘤和增强疫苗免疫效果的作用。本产品用于犬细小、犬瘟、犬冠状和犬流感等病毒性疾病的辅助治疗。在疫苗接种同时口服免疫因子，能缩短抗体产生的时间，提高抗体效价，起到疫苗增效的作用。提高犬机体免疫力和抗应激能力，用于预防和治疗犬的免疫缺陷症，以及因应激、药物、手术等原因造成的免疫抑制。活化淋巴细胞，促进肿瘤坏死因子的生成和释放，增强机体免疫细胞对肿瘤细胞的吞噬功能，起到抗肿瘤的作用。

[0035] 而且本发明的口服液结构稳定，在12个月内能持久稳定，澄清透明，也未见新增杂质产生，安全有效、质量可控。

附图说明

[0036] 图1激光衍射/散射式粒径分布测定图，横轴为平均粒径，纵轴为粒子粒径的分布频率，粒度分布中的峰是指以横轴(粒径)为底边的山形的分布曲线中表示最大的频率值的点，其中a-f分别对应实施例1、对照例1-5。

[0037] 图2部分犬免疫因子口服液的性状图片，其中A为无色透明液体，图B为6个月后泛黄液体。

[0038] 图3为软管投喂的通过性试验结果。

[0039] 图4为犬只临床图片，其中图A为患病前眼睛临床图片，图B为治愈后眼睛临床图片。

具体实施方式

[0040] 以下实施例进一步说明本发明的内容，但不应理解为对本发明的限制。在不背离本发明精神和实质的情况下，对本发明方法、步骤或条件所作的修改或替换，均属于本发明的范围。

[0041] 若未特别指明，实施例所用技术手段为本领域技术人员所熟知的常规手段。

[0042] 实施例1.一种犬免疫因子口服液的制备方法，

[0043] 以配制10000ml犬免疫因子口服液为例，步骤如下。

[0044] 1、转移因子制备

[0045] (1)剪摘：将解冻融化的犬脾脏去掉装袋，按原料标准中外观项要求严格挑选，并用镊子夹住脂肪用剪刀剪去。

[0046] (2)清洗：精确称量出剪摘后原料的投料量，将称量好的原料用0.8％NaCl溶液清洗2-3遍，沥干。

[0047] (3)初绞：将原料置于绞肉机装料斗内，按绞肉机操作规程进行操作，初绞1遍，用洁净物料桶盛装。

[0048] (4)精绞：将初绞后原料与注射用水按1:1.5比例混合，置于装料斗内，按胶体磨操作规程将其研磨4遍，制成匀浆液，用2mol/L HCl调pH4.8置盐水瓶或塑料瓶中-20℃反复冻融6次，流水快速解冻(或自然解冻，温度低于37℃)。

[0049] (5)离心分离：将冻融的匀浆用冷冻离心机经4℃8000rpm离心30min，弃沉淀，收集上清液上清用2mol/L NaOH调pH6.8，预过滤或置-20℃以下冻存。

[0050] (6)预过滤：离心上清液用1um粗滤后用截留分子量为300KD预滤柱超滤，得澄清滤液。

[0051] (7)超滤：将滤液采用截留分子量为10KD-0.5KD的超滤膜进行超滤，收集活性多肽精制液，对其进行定量，储存。

[0052] 2、精密称取黄芪多糖原粉200g，加入4000ml注射用水，搅拌至完全溶解，用0.45um微孔过滤器进行初过滤。

[0053] 3、将黄芪多糖溶液转移至配液灌中，然后依次加入蔗糖100g、山梨酸钾10g、氯化钠72g和转移因子(保证终浓度为20mg/ml)，搅拌至完全溶解。

[0054] 4、补加注射用水至10000ml，搅拌10～20分钟，利用盐酸或氢氧化钠调节pH值为6.4～7.4。

[0055] 5、利用超声处理获得的溶液。具体为:将溶液以3-10℃/h的速度降温到0-4℃,首先以1KW、1KHz处理30s,间隙30s,重复3-5次;再以4KW、1KHz处理10s,间隙30s,重复3-5次;最后以5KW、3KHz处理10s,间隙30s,重复3-5次。在0-4℃下孵育1h后以3-10℃/h的速度恢复到室温。

[0056] 6、将药液用0.22um微孔过滤器除菌过滤,分装储存。

[0057] 对比例1-5

[0058] 为了验证实施例1中口服液的稳定性和各成分和具体操作参数之间的相互关系,针对其中关键步骤设置对比例,具体为:

[0059] 对比例1、2制备方法同实施例1,但分别不含有转移因子和黄芪多糖;

[0060] 对比例3制备方法同实施例1,但没有超声处理阶段;

[0061] 对比例4制备方法同实施例1,但超声处理阶段参数为:首先,将溶液以3-10℃/h的速度降温到0-4℃,以4KW、1KHz处理30s,间隙30s,重复10-15次。在0-4℃下孵育1h后以3-10℃/h的速度恢复到室温。

[0062] 对比例5制备方法同实施例1,但是在室温条件下进行超声操作。

[0063] 实施例2犬免疫因子口服液的粒度分布检测

[0064] 本实施例中,口服液的粒子的粒度分布通过使用利用了激光衍射/散射法的粒度分布测定装置等来进行测定、评价。粒度分布测定装置采用激光衍射/散射式粒径分布测定装置(法国Horiba激光衍射/散射式粒径分布测定仪LA-350)进行检测。

[0065] 利用该激光衍射/散射式粒径分布测定装置的测定条件采用:分散介质:蒸馏水、试样折射率:1.600-0.000i、分散介质折射率:1.333、循环速度:13、搅拌速度:按照测定时光线透过率(R)达到90～80%、透过率(B)达到90～70%的方式调整试样浓度。在上述的测定条件下测定粒子的粒度分布。

[0066] 对实施例1和对比例1-5的液体测定粒度分布(如图1所示),其中,粒子的粒度分布利用横轴为粒径(nm)、纵轴为体积基准的频率(%)的分布曲线来表示。从图中可以看出,本申请的实施例1中获得的液体组合物在超声处理后由单一的单峰分布改变为双峰分布,其中的一个峰位于粒径1000nm以下。而且从图中分析可以看出,特别是粒度分布中存在2个以上的峰的口服液组合物有凝集物的发生被抑制的倾向,也就是说在稳定性上会有提升。此外发现,通过超声波处理可以获得上述粒子分布特性发生特定的变化的口服液组合物。

[0067] 从上述结果可以发现凝集物的发生与粒度分布的变化的关系。具体为:本发明所涉及到的口服液组合物为一种颗粒系,而这种颗粒系由大小不一的颗粒组成,因此属于多分散体系。粒度分布是指组成颗粒系中所有颗粒粒径大小的分布规律。实际颗粒群的粒度分布严格来说都是不连续的,但当测量的数目很大时,可认为是连续的。黄芪多糖中含有的水溶性食物纤维通常与组合物中的粒子(转移因子中含有的油脂或蛋白质等大分子)的适性差,通过排空相互作用、静电相互作用、分子间的交联作用等各种作用诱发粒子的凝集。在产生“凝集”的过程中,作为其前阶段,有组合物中的粒子发生集合的阶段,接着,当“集合”的粒子结合时产生“凝集”。即,“集合”状态的粒子由于粒子各自保持独立性,所以粒子彼此容易被再分散,但“凝集”状态的粒子由于粒子各自结合,所以粒子彼此再也不会被再分散。进而认为,处于“凝集”状态的粒子彼此“集合”,并进一步凝集,从而形成更加大的凝集物,从而形成恶性循环。本发明通过特定的超声处理实现了不同粒径的粒子的两个或者

更多的集合状态，使之在一定程度上以集合状态存在于分散系中，而非形成均一的凝集状态，从而从根本上解决了这种分散系不稳定、容易发生凝集的技术问题。

[0068] 而且通过超声前后的对比可以看出，经过超声进一步分散之后左侧(粒径小于1000nm)的第1峰的频率要高于右侧的(粒径在10000nm左右)第2峰的频率。这是由于构成第2峰的粒子是许多更小粒子的集合体和凝集体的集合。由于这样的集合存在继续分散的可能性，且各粒子保有独立性，因而通过超声波等外力的负荷，能够容易地进行再分散(参见图1a和图1f的比较)。而且由于是集合体的存在，并没有由于超声处理而全部消失，而是呈现了特定的粒径分布特征，从而实现了更好的稳定效果。

[0069] 实施例3犬免疫因子口服液的稳定性检测

[0070] 将实施例1、对照例1-5的产品共计6种产品进行稳定性试验。将上述产品各50支置于温度40℃±2℃(恒温恒湿培养箱)、相对湿度75%±5%(饱和的氯化钠溶液)的条件下进行加速试验，于第3、6、12个月月末取样(图片见图2)，按照下表中的项目，采用BP2005的方法开展有关物质、微生物、性状、主要微生物的质量检测(见表1)。

[0071] 表1产品的稳定性检测

[0072]

产品	时间（月）	性状	有关物质（%）	菌落总数（CFU/g）	沙门氏菌	大肠杆菌（MPN/100g）	金黄色葡萄球菌
实施例 1	3	无色透明溶液	0.12	0	0	1	0
	6	无色透明溶液	0.20	1	0	1	0
	12	无色透明溶液	0.31	3	0	2	0
对照例 1	3	无色透明溶液	0.11	0	0	1	0
	6	透明溶液，有轻微泛黄	0.52	2	0	2	2
	12	黄色，有颗粒状悬浮物	1.69	5	1	4	3
对照例 2	3	无色透明溶液	0.13	0	0	1	0
	6	黄色，有细微沉淀	0.39	2	1	5	4
	12	黄色，有沉淀	1.25	5	4	8	8
对照例 3	3	无色，有细小颗粒漂浮	0.21	1	1	2	0
	6	泛白，有絮状沉淀	0.64	5	4	6	8
	12	分层，底部为白色沉淀	1.80	>10	>10	>10	>10
对照例 4	3	无色透明溶液	0.25	1	2	2	1
	6	黄色，有细微沉淀	0.68	9	5	>10	9
	12	分层，底部为浅黄色沉淀	1.24	>10	>10	>10	>10
对照例 5	3	无色，有细小颗粒漂浮	0.24	1	3	2	1
	6	有大量絮状沉淀	0.94	>10	>10	>10	>10
	12	分层，底部为白色沉淀	1.92	>10	>10	>10	>10

[0073] 稳定性试验结果表明：实施例1的产品在加速条件下放置12个月后，无论含量和纯度均合格，而且未检出主要微生物，其液体的稳定性明显要高于其他产品。而部分对比产品虽然在3个月时含量和纯度合格，但放置6个月后无论外观还是纯度均已经明显超过了ICH对一般制剂产品合格的范围，12个月后已经有明显的浑浊或者分层现象，无法正常使用，一

般而言,6个月的加速稳定性结果稳定表明产品的有效期可以长达3年,因而,本发明所述的犬免疫因子口服液的质量明显优于对比产品。

[0074] 进一步的,使用上述实施例1和对比例1-5中的口服液进行经管(软管)投喂的通过性进行试验。

[0075] 试验中使用的软管是粗16Fr、长135cm、在距离软管的单侧的末端30cm的位置具有速度调节用的节流阀的宠物投喂用的通用软管。试验中,将口服液转移到塑料瓶子中,按照塑料瓶子的下端位于地面180cm的高度的方式设置,然后将上述软管的单侧末端与塑料瓶子的下端连接,保证另外一侧软管位于宠物保定床上可操作的高度,操作过程中将软管末端插入到宠物的胃中,进行直接投喂整个过程中保证软管无打结、压迫,回流,高低倒置等现象。试验中,将软管的速度调节用节流阀调节为蒸馏水以200g/分钟的流速流动的位置,然后流入各产品,观察其通过性。

[0076] 将结果示于图3中,结果显示实施例1的口服液基本没有凝集物的堵塞,软管通过性非常良好。不含有转移因子和黄芪多糖的口服液凝集物的堵塞少,软管通过性良好。而其他组合物的通过性相对上述三者要差,分析主要是因为由于上述口服液与宠物胃液直接接触,由于pH的变化而导致在胃内的酸性区域内发生半固形化,从而导致后续口服液的流动性变差,影响了上述产品在具体实践中的应用范围。

[0077] 实施例4犬免疫因子口服液的治疗效果检测

[0078] 试验宠物:试验30只患有结膜炎的宠物犬,这些样本是2017年至2020年宠物医院收集的病例(分为5组,含注射用水作为阴性对照)。

[0079] 施药方案:

[0080] 实验组:使用犬用氯霉素软膏进行治疗,上述药物被直接施用至感染的一只或两只眼睛的表面,优选地在角膜表面和下眼睑之间。组合物可以每天两次被施用,持续三天为一个疗程,休息一天后进行下一个疗程,重复三个疗程。在治疗的同时饲喂20ml的口服液,每天两次直至疗程结束(组别1)。

[0081] 阴性对照:与实验组相同,但使用注射用水进行饲喂(组别2)。

[0082] 对照组1-3:与实验组相同,但使用20ml的对照1-3产品进行投喂(组别3-5)。

[0083] 疗效判定标准:参照文献疗效标准,(1)治愈:症状及体征全部消失;(2)显效:全部症状消失或主要症状及体征消失;(3)有效:主要症状及体征基本消失;(4)无效:症状及体征无改善。按照上述标准分别打8、6、4、2分,汇总后计算总分,见表2。

[0084] 表2实验组打分状况及情况记录

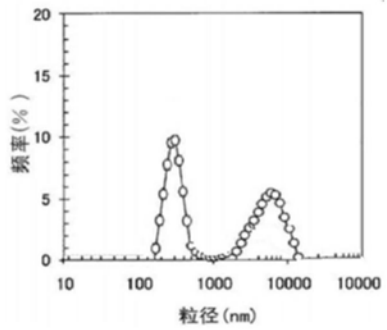
[0085]

组别	治愈	显效	有效	无效	总分
1	5	1	-	-	46
2	-	1	3	2	22
3	1	2	3	-	32
4	1	2	2	1	30
5	2	1	3	-	34

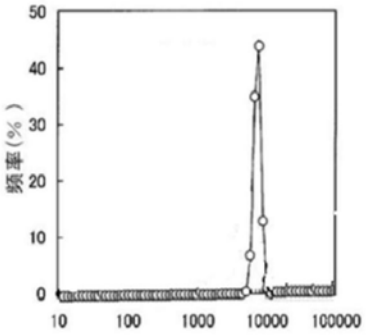
[0086] 从临床经验上而言,治疗犬结膜炎,在没有其他病毒或者细菌感染的情况下,涂布氯霉素软膏,连续使用两周以上可以看到明显的效果,因此试验中采用小于14天的治疗方案观察口服液对药物的使用是否具有促进效果。结果发现,经三个疗程的治疗后,实验组和

对照组明显要好于阴性对照组，说明本发明的口服液可以有效的促进对犬只的药物治疗，起到提升犬只免疫力的效果，疗效显著，治愈率高，其中实施例组的效果最好，治愈5例(93.3％)，显效1例(16.7％)，有效0例(0％)，无效0例(0％)，总有效率为100％。在治疗6天后，外周角膜缘浸润物在密度上开始减少。不存在突破性上皮性角膜炎的迹象。在9天后，浸润物继续减少，并且结膜炎已经解决。通过正常的眼部检查和颜色证实，感染在两周内完全治愈，宠物犬恢复正常的行为和活动(见图4)。

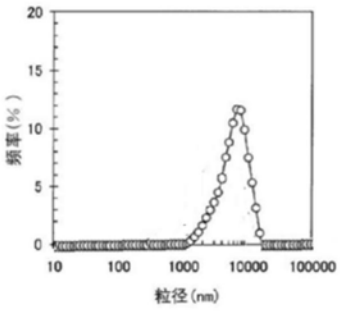
[0087] 上述实施例虽然已对本发明以及其实施方式做了详尽的描述，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明技术原理的前提下，还可以对相应的条件等所做的改变、修饰、替代、组合、简化等均应视为等效的置换方式，这些改进也应视为本发明的保护范围。


20
15
10
5
0
频率(%)
10
100
1000
10000
100000
粒径(nm)

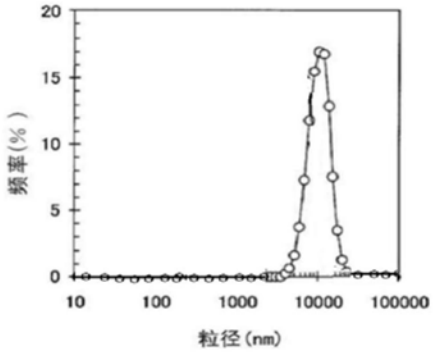
(a)


50
40
30
20
10
0
频率(%)
10
100
1000
10000
100000

(b)


20
15
10
5
0
频率(%)
10
100
1000
10000
100000
粒径(nm)

(c)


20
15
10
5
0
频率(%)
10
100
1000
10000
100000
粒径(nm)

(d)

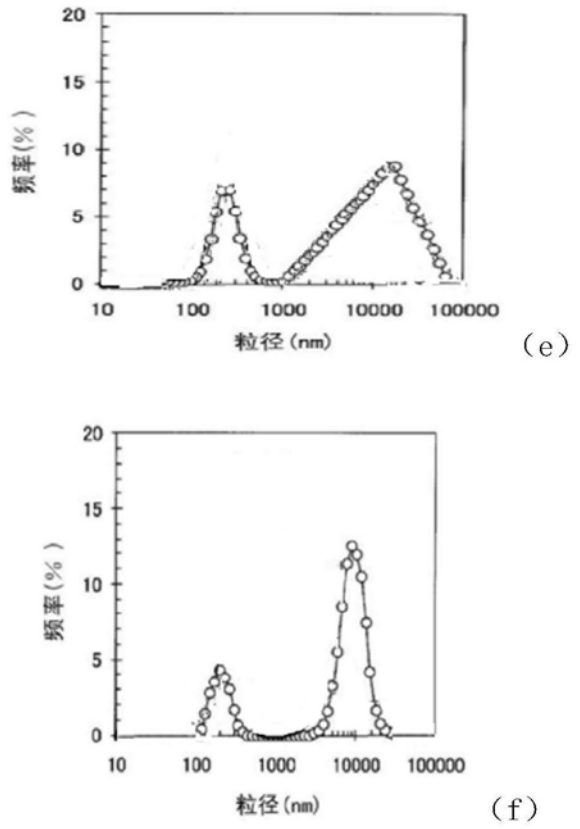

20
15
10
5
0
频率(%)
10
100
1000
10000
100000
粒径(nm)
(e)
20
15
10
5
0
频率(%)
10
100
1000
10000
100000
粒径(nm)
(f)

图1

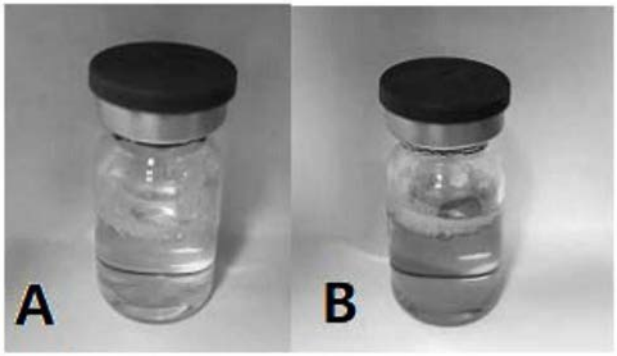

A
B

图2

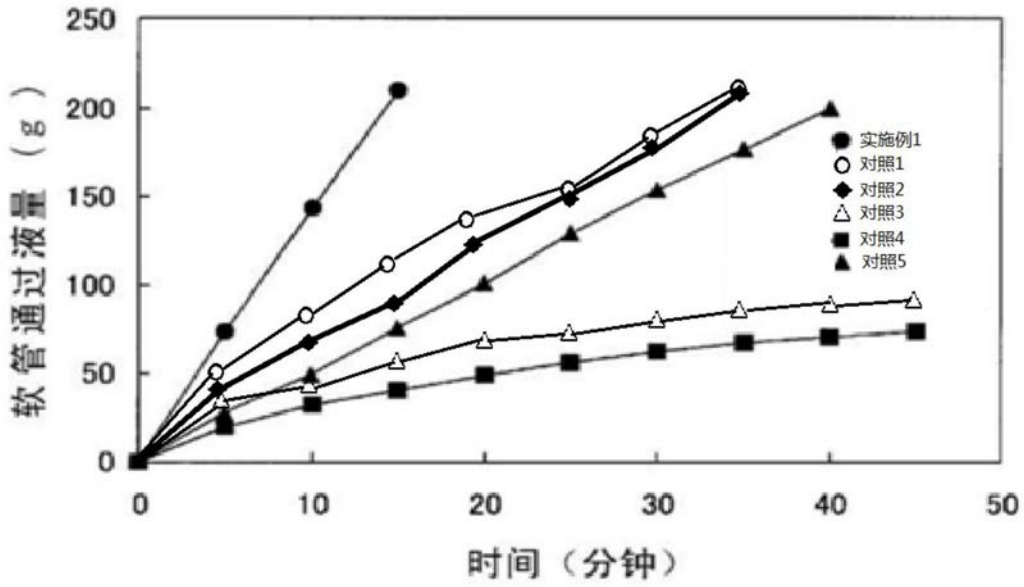

250
200
150
100
50
0
软管通过液量（g）
0
10
20
30
40
50
时间（分钟）
实施例1
对照1
对照2
对照3
对照4
对照5

图3

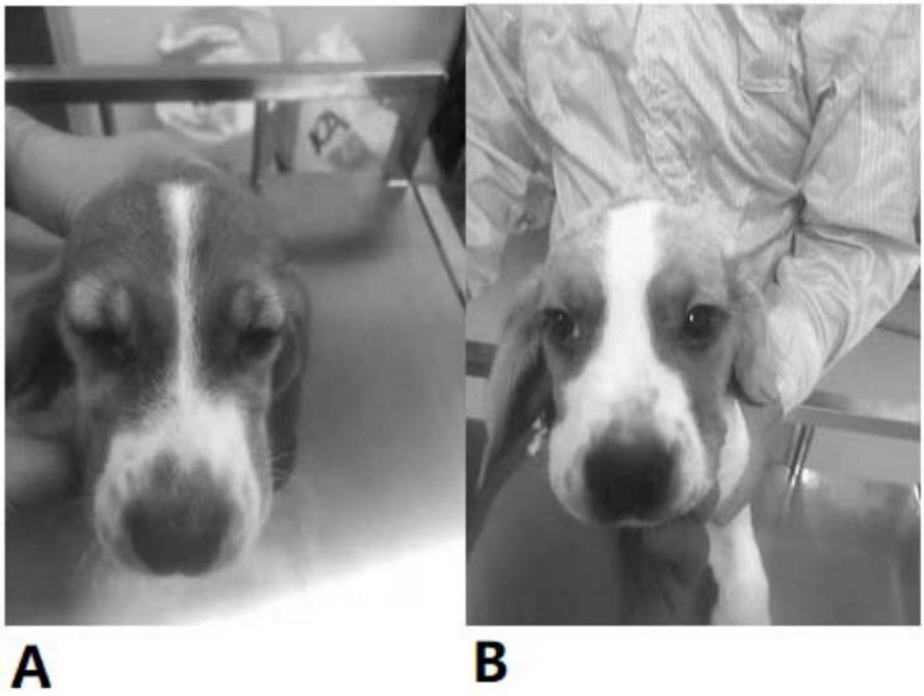

A
B

图4