



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101810627 B

(45) 授权公告日 2011.10.05

(21) 申请号 200910227506.5

A61P 33/02(2006.01)

(22) 申请日 2009.12.17

A61P 11/06(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(73) 专利权人 河南省康星药业有限公司

地址 451464 河南省中牟县白沙工业园区镇
兴路2号

(56) 对比文件

贺延,等. 双氯芬酸加 DMARDs 治疗风湿病
临床研究.《武警医学》.2000,第12卷(第12
期),696.

(72) 发明人 张国祖 杨灵杰 李荣誉 刘永录
马长宇

审查员 郑少君

(74) 专利代理机构 郑州异开专利事务所(普通
合伙) 41114

代理人 韩华

(51) Int. Cl.

A61K 31/635(2006.01)

A61K 31/196(2006.01)

A61K 31/505(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

复方磺胺间甲氧嘧啶或复方磺胺间甲氧嘧啶
钠注射液及制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种复方磺胺间甲氧嘧啶或复
方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液,由主药磺胺间甲氧
嘧啶或磺胺间甲氧嘧啶钠 5-20 重量份、双氯芬酸
钠 1~4 重量份、甲氧苄啶 1~4 重量份及辅料抗
氧化剂 0.2~0.4 重量份、有机溶媒 40~70 重
量份、调节试剂 0.2~1 重量份、注射用水 10~
20 重量份配制而成。本发明配制的注射液可针对
链球菌病、弓形体病、附红细胞体病、大肠杆菌病、
气喘病等疾病的继发感染和混合感染提供有效治
疗;长效效果明显,药效可增强数倍至数十倍,且
不易产生耐药性,使用量小、用药次数少、刺激性
小、药效发挥快、具有标本兼治的特点,节约了生
产成本,提高了产品附加值,减少了治疗时由于药
物配合不当而出现的毒副作用。

1. 一种复方磺胺间甲氧嘧啶或复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液,其特征在於:它是由主药磺胺间甲氧嘧啶或磺胺间甲氧嘧啶钠、双氯芬酸钠、甲氧苄啶及辅料抗氧化剂、有机溶媒、调节试剂、注射用水按照下述重量份配比配制而成:

磺胺间甲氧嘧啶或磺胺间甲氧嘧啶钠	5-20
双氯芬酸钠	1~4
甲氧苄啶	1~4
有机溶媒	40~70
抗氧化剂	0.2~0.4
调节试剂	0.2~1
注射用水	10~20;

所述的有机溶媒为 α -吡咯烷酮、丙二醇和苯甲醇,三者之间按体积比 α -吡咯烷酮:丙二醇:苯甲醇=5~10:30~50:5~10 进行混合即得所需混合有机溶媒;

所述的调节试剂为氢氧化钠。

2. 根据权利要求 1 所述的复方磺胺间甲氧嘧啶或复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液,其特征在於:所述的抗氧化剂为硫代硫酸钠或亚硫酸钠。

3. 根据权利要求 1 所述的复方磺胺间甲氧嘧啶或复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液的制备方法,其特征在於:它包括下述步骤:

第一步:取注射用水加热至 50-60°C,分别加入抗氧化剂、调节试剂和双氯芬酸钠,搅拌使其全部溶解,制备成 A 液备用;

第二步:取有机溶媒加热至 60-70°C,分别加入磺胺间甲氧嘧啶或磺胺间甲氧嘧啶钠、甲氧苄啶,搅拌使其全部溶解,制备成 B 液;

第三步:将上述 A 液加入 B 液中搅拌均匀,继续搅拌 30 分钟,经有机滤膜过滤后得到滤液;

第四步:将上述滤液用灌封机分别灌装于瓶中,经 115°C、压力 0.2MPa 灭菌 30 分钟,即可得到无色或淡黄色澄明液体的复方磺胺间甲氧嘧啶注射液或复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液。

复方磺胺间甲氧嘧啶或复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液及制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及兽药制剂领域,特别是涉及一种复方磺胺间甲氧嘧啶注射液或复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液及制备方法。

背景技术

[0002] 磺胺类药物是比较常用的一类药物,磺胺间甲氧嘧啶(Sulfamonomethoxine,简写SMM)是体内外抗菌作用最强的新型的磺胺类药,其结构上类似对氨基苯甲酸(PABA),可与PABA竞争性作用于细菌体内的二氢叶酸合成酶,从而阻断PABA作为原料合成细菌所需叶酸的过程,减少了具有代谢作用的四氢叶酸的量,四氢叶酸是细菌合成DNA和胸腺嘧啶核酸的必需物质,因此具有抑制细菌的生长繁殖。对大多数革兰氏阳性菌和阴性菌都有较强抑制作用,细菌对此药产生耐药性较慢。SMM主要用于敏感菌所引起的各种疾病,对猪弓形虫病、猪水肿病,禽、兔球虫病也有较好的疗效。本品给药后吸收良好,血中浓度高,乙酰化率低,且乙酰化物在尿中溶解度大,不易发生结晶尿。有效血药浓度维持时间水牛24小时,猪5.8小时,山羊7小时,绵羊2小时。具有抗菌谱广、吸收速度快、稳定性强、不易变质、来源广泛、价格低等优点。

[0003] 甲氧苄啶(Trimethoprim,简写TMP),对多数革兰阳性菌和阴性菌有效。单独使用,细菌很易产生耐药性。与磺胺药合用,可使细菌的叶酸代谢受到双重阻断,即磺胺药抑制二氢叶酸合成酶,抑制二氢叶酸的合成;而TMP又抑制二氢叶酸还原酶,使二氢叶酸不能还原为四氢叶酸以致阻碍核糖核酸的合成,抑制细菌的生长,使磺胺药的抑菌作用可增强数倍至数十倍。并可减少耐药菌株的出现。临床主要与磺胺药合用于治疗呼吸道、泌尿道和软组织的感染,如支气管炎、肺炎、菌痢、脑膜炎、中耳炎、肾盂肾炎、肠炎及伤寒等。

[0004] 双氯芬酸钠(Diclofenac Sodium)是一种衍生于苯乙酸类的非甾体消炎镇痛药,是此类药物中作用较强的一种,其作用机制为抑制环氧化酶活性,从而阻断花生四烯酸转化前列腺素。同时,它也能促进花生四烯酸与甘油三脂(三酰甘油)结合,降低细胞内游离的花生四烯酸浓度,而间接抑制白三烯的合成,对前列腺素合成的抑制作用强于阿司匹林和吲哚美辛等。双氯芬酸钠为强环氧合酶抑制剂,具有消炎、解热镇痛作用。对于各种关节肿痛、软组织风湿性疼痛、腱鞘炎、滑囊炎、以及炎性发热有很好的作用。

[0005] 《中国兽药典》2005年版一部收载了的原料有:磺胺间甲氧嘧啶、磺胺间甲氧嘧啶钠、甲氧苄啶,制剂有:磺胺间甲氧嘧啶片、磺胺间甲氧嘧啶钠注射液。这些药物针对细菌、原虫的控制有一定的效果,然而,当前由于细菌、原虫的感染多呈现混合感染或继发感染,如链球菌病与弓形体病、附红细胞体病等混合感染,大肠杆菌病与气喘病混合感染,而这些疾病的感染临床上基本表现为传染性强、高热和炎症,用磺胺间甲氧嘧啶钠注射液的单独治疗效果较差,通常一天注射两次,刺激性较强,注射量大。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种使用量小、用药次数少、刺激性小、药效发挥快、标本兼治的复方磺胺间甲氧嘧啶注射液或复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液，本发明还提供了上述注射液的制备方法。

[0007] 为实现上述目的，本发明可采取下述技术方案：

[0008] 本发明所述的复方磺胺间甲氧嘧啶或复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液，它是由主药磺胺间甲氧嘧啶或磺胺间甲氧嘧啶钠、双氯芬酸钠、甲氧苄啶及辅料抗氧化剂、有机溶媒、调节试剂、注射用水按照下述重量份配比配制而成：

[0009]

磺胺间甲氧嘧啶或磺胺间甲氧嘧啶钠	5-20
双氯芬酸钠	1~4
甲氧苄啶	1~4
有机溶媒	40~70
抗氧化剂	0.2~0.4
调节试剂	0.2~1
注射用水	10~20。

[0010] 所述的有机溶媒为 α -吡咯烷酮、丙二醇和苯甲醇，三者之间按体积比 α -吡咯烷酮：丙二醇：苯甲醇 = 5 ~ 10 : 30 ~ 50 : 5 ~ 10 进行混合即得所需混合有机溶媒。

[0011] 所述的抗氧化剂为硫代硫酸钠或亚硫酸钠。

[0012] 所述的调节试剂为氢氧化钠或盐酸，用于调节本发明注射液的 PH 值在 9.5-10.5 之间。实际制备时，根据情况进行调节，PH 值高出这个范围，可用盐酸调节，PH 值低于这个范围，可用氢氧化钠调节。

[0013] 本发明所述的复方磺胺间甲氧嘧啶或复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液的制备方法，它包括下述步骤：

[0014] 第一步：取注射用水加热至 50-60℃，分别加入抗氧化剂、调节试剂和双氯芬酸钠，搅拌使其全部溶解，制备成 A 液，备用；

[0015] 第二步：取有机溶媒加热至 60-70℃，分别加入磺胺间甲氧嘧啶或磺胺间甲氧嘧啶钠、甲氧苄啶，搅拌使其全部溶解，制备成 B 液；

[0016] 第三步：将上述 A 液加入 B 液中搅拌均匀，继续搅拌 30 分钟，经有机滤膜过滤后得到滤液；

[0017] 第四步：将上述滤液用灌封机分别灌装于瓶中，经 115℃、压力 0.2MPa 灭菌 30 分钟，即可得到无色或淡黄色澄明液体的复方磺胺间甲氧嘧啶注射液或复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液。

[0018] 灌装时，可以灌装于西林瓶、安瓿瓶、玻璃瓶中，装量包括 5ml、10ml、20ml、50ml、100ml、200ml、250ml、500ml 等。

[0019] 本发明的优点在于上述注射液可针对链球菌病、弓形体病、附红细胞体病、大肠杆菌病、气喘病等疾病的继发感染和混合感染提供有效治疗。

[0020] 一、本发明注射液的优点具体表现在：

[0021] 1. 上述注射液的实验表明：其在体内有效浓度维持时间达 $72.07\text{h} \pm 9.51\text{h}$ 之久，而普通的磺胺间甲氧嘧啶注射液仅为 $48.72\text{h} \pm 10.83\text{h}$ ，长效效果明显优于普通的复方磺胺间甲氧嘧啶注射液，故可以认为本注射液可三天用药一次。

[0022] 2. 磺胺间甲氧嘧啶为广谱抗菌药，甲氧苄啶为抑菌剂，二者分别单独使用时，只对病原微生物有抑制作用，不具有杀灭作用，细菌易产生耐药性，而二者联合使用，药效增强数倍至数十倍，呈现对细菌产生杀灭作用，还不易产生耐药性。

[0023] 3. 双氯芬酸钠为一种解热镇痛、消炎药物，通常疾病在发生过程中，伴有精神沉郁、高热不退、炎性疼痛等，本发明对此类症状有特效，通常具有抗菌消炎、解热镇痛等多种作用，针对疾病同时具有对症治疗和对因治疗。

[0024] 4. 本发明为三效合一的新型药物制剂，使用量小、用药次数少、刺激性小、药效发挥快、具有标本兼治的特点。

[0025] 5. 本注射液将几种药物混合一起使用，节约了生产成本，提高了产品附加值。减少了治疗时由于药物配合不当而出现的毒副作用。

[0026] 二、采用本发明制备的复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液的体外抑菌试验

[0027] 1.1 药物与菌株：

[0028] 本发明制备的复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液，实验室自制

[0029] 甲氧苄啶注射液，实验室自制

[0030] 大肠杆菌（标准），购于中国兽药监察所

[0031] 1.2 方法：

[0032] 采用微量肉汤稀释法测定复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液、磺胺间甲氧嘧啶钠注射液、甲氧苄啶注射液等药物对大肠杆菌的最低抑菌浓度（MIC）。

[0033] 细菌培养板置 37°C 培养 24 小时，观察结果。与对照孔比较，以目测法找出开始变澄清的第 1 孔，该孔的浓度即为最小抑菌浓度（MIC）。

[0034] 1.3 结果

[0035] 对大肠杆菌的 MIC 分别为：（见下表）

[0036]

药物	MIC
复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液	2^{19}
磺胺间甲氧嘧啶钠注射液	2^{16}
甲氧苄啶注射液	2^6

[0037] 从上表的 MIC 结果统计可看出，复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液显著高于磺胺间甲氧嘧啶钠注射液和甲氧苄啶注射液（ $p < 0.05$ ）。

[0038] 三、复方磺胺间甲氧嘧啶注射液在猪体内的药物代谢动力学研究

[0039] 1、材料与方法

[0040] 1.1 药物

[0041] 复方磺胺间甲氧嘧啶注射液：采用本发明制备。

[0042] 磺胺间甲氧嘧啶注射液：郑州某兽药厂生产。

[0043] 磺胺间甲氧嘧啶标准品 : 含量为 99.7%, 批号为 070628, 由中国兽医药品监察所提供。

[0044] 磺胺间甲氧嘧啶原料药 : 含量为 95.5%, 批号为 070301, 浙江黄岩兽药厂生产。

[0045] 1.2 试液方法

[0046] HPLC 法。流动相 : 冰乙酸 - 乙腈 - 甲醇溶液。

[0047] 1.3 试验动物

[0048] 健康猪 12 头, 体重 $25.38\text{kg} \pm 4.05\text{kg}$, 购自河南正阳猪场。

[0049] 1.4 给药和血样采集

[0050] 将 12 头猪随机分为 2 组, 第 1 组用复方磺胺间甲氧嘧啶注射液, 第 2 组用磺胺间甲氧嘧啶注射液注射液, 分别按 $0.4\text{mL}/\text{kg}$ 剂量进行肌肉注射。

[0051] 给药前采一次空白血样, 给药后分别于第 0.25、0.50、0.75、1.00、2.00、3.00、5.00、9.00、12.00、24.00、36.00、48.00、72.00、96.00、108.00、120.00h 自前腔静脉采血 5mL, 置于含肝素的离心管中, 混匀, $3000\text{r}/\text{min}$ 离心 10min, 分离血浆, 进行 HPLC 测定。

[0052] 1.5 数据处理

[0053] 采用“MCPKP”药物代谢动力学计算程序对数据进行处理。

[0054] 2、结果

[0055] 结果表明 : 两种注射液的消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 分别为 $20.20\text{h} \pm 5.31\text{h}$ 和 $9.81\text{h} \pm 1.03\text{h}$; 峰时 (t_{max}) 分别为 $1.03\text{h} \pm 0.17\text{h}$ 和 $2.16\text{h} \pm 0.35\text{h}$; 峰浓度 (C_{max}) 分别为 $22.30\mu\text{g}/\text{mL} \pm 2.09\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $15.96\mu\text{g}/\text{mL} \pm 2.36\mu\text{g}/\text{mL}$; 曲线下面积 (AUC) 分别为 $533.58\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h}) \pm 30.76\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$ 和 $199.91\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h}) \pm 11.31\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$; 有效浓度维持时间 $t_{\text{cp}}(\text{ther})$ 分别为 $72.07\text{h} \pm 9.51\text{h}$ 和 $48.72\text{h} \pm 10.83\text{h}$, 血中最低有效药物浓度为 $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

[0056] 3、讨论

[0057] 本试验结果表明, 采用本发明制备的复方磺胺间甲氧嘧啶注射液以 $0.2\text{mL}/\text{kg}$ 肌肉注射后, 消除半衰期为 $20.20\text{h} \pm 5.31\text{h}$, 显著长于内服和普通注射剂。

[0058] 药物代谢动力学分析结果表明, 复方磺胺间甲氧嘧啶注射液和磺胺间甲氧嘧啶注射液在猪体内的药物代谢动力学符合二室模型。在消除半衰期、峰浓度、峰时、有效浓度维持时间以及曲线下面积等参数上有显著差异 ($P < 0.05$)。

[0059] 血药浓度检测结果表明, 本发明的复方磺胺间甲氧嘧啶注射液的有效浓度维持时间达 $72.07\text{h} \pm 9.51\text{h}$ 之久, 而普通磺胺间甲氧嘧啶注射液的注射液仅为 $48.72\text{h} \pm 10.83\text{h}$; 前者的半衰期是后者的 2 倍。这说明本发明的复方磺胺间甲氧嘧啶注射液比普通的磺胺间甲氧嘧啶注射液消除慢, 在体内维持血药浓度的时间长, 长效效果明显优于普通的磺胺间甲氧嘧啶注射液。

[0060] 四、复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液在兽医临床应用效果

[0061] 1. 材料

[0062] 1.1 药品

[0063] 复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液, 采用本发明制备

[0064] 1.2 病例来源 : 技术人员在郑州、开封、周口等地区采集临床自然发病病例, 分别为猪链球菌病 638 例、弓形体病 350 例、鸡球虫病 2019 例、兔球虫病 425 例、仔猪黄白痢病

305 例、鸡住白细胞原虫病 2250 例、仔猪副伤寒 380 例、牛乳房炎 130 例、羊梭菌性肠炎 242 例。

[0065] 1.3 病例诊断：以自然病例根据流行病学、临床症状、病理变化，实验室确诊。综合分析，进行确诊。

[0066] 1.4 实施过程：由本课题组技术人员按试验要求进行病例选择和实施治疗，并记录试验结果。

[0067] 1.5 结果判定

[0068] 将自然病例按剂量和疗程给药，一周内观察，回访并记录病情。

[0069] 治愈：用药 2-3 次后患畜病症完全消失，精神、体温、食欲恢复正常，尿液粪便也正常。

[0070] 有效：用药 2-3 次后患畜病症基本消失，精神、体温、食欲有所改善，尿液粪便也正常。

[0071] 无效：用药 2-3 次后患畜病症未消失，病情恶化或死亡，尿液粪便也正常。

[0072] 2. 结果

[0073] 复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液临床治疗效果统计表

[0074]

疾病名称	病例数	有效		无效		治愈	
		数量 (例)	有效率 (%)	数量(例)	无效率 (%)	数量 (例)	治愈率 (%)
弓形体病	350	338	96.57	12	3.43	329	94.00
链球菌病	638	610	95.61	28	4.39	598	93.73
鸡球虫病	2019	1989	98.51	30	1.49	1955	96.83
兔球虫病	425	413	97.17	12	2.82	405	95.29
鸡住白细胞原虫病	2250	2216	98.48	34	1.51	2200	97.77
仔猪黄白痢	305	285	93.44	20	6.56	280	91.80
仔猪副伤寒	380	361	95.00	19	5.00	348	91.57
牛乳房炎	130	120	92.30	10	7.69	117	90.00
羊梭菌性肠炎	242	231	95.45	11	4.55	223	92.14

[0075] 从上表中可以看出复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液有很好的治疗效果，对弓形体病、链球菌病、球虫病、住白细胞原虫病、梭菌性肠炎、仔猪副伤寒等疾病的有效率在 95% 以上，对仔猪黄白痢、牛乳房炎等有效率达到 92% 以上，治愈率均在 90% 以上。

具体实施方式

[0076] 实施例 1：

[0077] 本发明所述的复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液，它是由下述原料制备而成：

[0078] 一：配方

[0079] 磺胺间甲氧嘧啶钠 5g, 甲氧苄啶 1g, 双氯芬酸钠 1g, 硫代硫酸钠 0.2g, α -吡咯烷酮 5ml, 苯甲醇 5ml, 丙二醇 30ml, 氢氧化钠 0.3g, 注射用水 10ml ;

[0080] 二:制备方法

[0081] 第一步, 取注射用水加热至 50-60 $^{\circ}$ C, 分别加入硫代硫酸钠、氢氧化钠、双氯芬酸钠, 搅拌使其全部溶解, 制备成 A 液备用 ;

[0082] 第二步, 取 α -吡咯烷酮、丙二醇、苯甲醇, 加热至 60-70 $^{\circ}$ C, 分别加入磺胺间甲氧嘧啶钠、甲氧苄啶, 搅拌使其全部溶解, 制备成 B 液 ;

[0083] 第三步, 将 A 液加入 B 液中搅拌均匀, 继续搅拌 30 分钟, 先用直径为 0.45 微米有机滤膜过滤, 再用直径为 0.22 微米有机滤膜过滤, 得到滤液 ;

[0084] 第四步, 将上述滤液用灌封机灌装于瓶中, 经 115 $^{\circ}$ C, 压力 0.2MPa 灭菌 30 分钟, 即可得到无色或淡黄色澄明液体的复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液。

[0085] 实施例 2 :

[0086] 本发明所述的复方磺胺间甲氧嘧啶注射液, 它是由下述原料制备而成 :

[0087] 一:配方

[0088] 磺胺间甲氧嘧啶 5g, 甲氧苄啶 1g, 双氯芬酸钠 1g, 亚硫酸钠 0.2g, α -吡咯烷酮 5ml, 苯甲醇 5ml, 丙二醇 30ml, 氢氧化钠 0.5g, 注射用水 10ml ;

[0089] 二:制备方法

[0090] 第一步, 取注射用水加热至 50-60 $^{\circ}$ C, 分别加入亚硫酸钠、氢氧化钠、双氯芬酸钠, 搅拌使其全部溶解, 制备成 A 液备用 ;

[0091] 第二步, 取 α -吡咯烷酮、丙二醇、苯甲醇, 加热至 60-70 $^{\circ}$ C, 分别加入磺胺间甲氧嘧啶、甲氧苄啶, 搅拌使其全部溶解, 制备成 B 液 ;

[0092] 第三步, 将 A 液加入 B 液中搅拌均匀, 继续搅拌 30 分钟, 先用直径为 0.45 微米有机滤膜过滤, 再用直径为 0.22 微米有机滤膜过滤, 得到滤液 ;

[0093] 第四步, 将上述滤液用灌封机灌装于瓶中, 经 115 $^{\circ}$ C, 压力 0.2MPa 灭菌 30 分钟, 即可得到无色或淡黄色澄明液体的复方磺胺间甲氧嘧啶注射液。

[0094] 实施例 3 :

[0095] 本发明所述的复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液, 它是由下述原料制备而成 :

[0096] 一:配方

[0097] 磺胺间甲氧嘧啶钠 10g, 甲氧苄啶 2g, 双氯芬酸钠 2g, 硫代硫酸钠 0.2g, α -吡咯烷酮 10ml, 苯甲醇 8ml, 丙二醇 40ml, 氢氧化钠 0.35g, 注射用水 15ml ;

[0098] 二:制备方法

[0099] 第一步, 取注射用水加热至 50-60 $^{\circ}$ C, 分别加入硫代硫酸钠、氢氧化钠、双氯芬酸钠, 搅拌使其全部溶解, 制备成 A 液备用 ;

[0100] 第二步, 取 α -吡咯烷酮、丙二醇、苯甲醇, 加热至 60-70 $^{\circ}$ C, 分别加入磺胺间甲氧嘧啶钠、甲氧苄啶, 搅拌使其全部溶解, 制备成 B 液 ;

[0101] 第三步, 将 A 液加入 B 液中搅拌均匀, 继续搅拌 30 分钟, 先用直径为 0.45 微米有机滤膜过滤, 再用直径为 0.22 微米有机滤膜过滤, 得到滤液 ;

[0102] 第四步, 将上述滤液用灌封机灌装于瓶中, 经 115 $^{\circ}$ C, 压力 0.2MPa 灭菌 30 分钟, 即可得到无色或淡黄色澄明液体的复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液。

[0103] 实施例 4：

[0104] 本发明所述的复方磺胺间甲氧嘧啶注射液，它是由下述原料制备而成：

[0105] 一：配方

[0106] 磺胺间甲氧嘧啶 10g，甲氧苄啶 2g，双氯芬酸钠 2g，亚硫酸钠 0.2g， α -吡咯烷酮 10ml，苯甲醇 8ml，丙二醇 30ml，氢氧化钠 0.8g，注射用水 15ml；

[0107] 二：制备方法

[0108] 第一步，取注射用水加热至 50-60℃，分别加入亚硫酸钠、氢氧化钠、双氯芬酸钠，搅拌使其全部溶解，制备成 A 液备用；

[0109] 第二步，取 α -吡咯烷酮、丙二醇、苯甲醇，加热至 60-70℃，分别加入磺胺间甲氧嘧啶、甲氧苄啶，搅拌使其全部溶解，制备成 B 液；

[0110] 第三步，将 A 液加入 B 液中搅拌均匀，继续搅拌 30 分钟，先用直径为 0.45 微米有机滤膜过滤，再用直径为 0.22 微米有机滤膜过滤，得到滤液；

[0111] 第四步，将上述滤液用灌封机灌装于瓶中，经 115℃，压力 0.2MPa 灭菌 30 分钟，即可得到无色或淡黄色澄明液体的复方磺胺间甲氧嘧啶注射液。

[0112] 实施例 5：

[0113] 本发明所述的复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液，它是由下述原料制备而成：

[0114] 一：配方

[0115] 磺胺间甲氧嘧啶钠 20g，甲氧苄啶 4g，双氯芬酸钠 4g，硫代硫酸钠 0.4g， α -吡咯烷酮 10ml，甲醇 10ml，丙二醇 45ml，氢氧化钠 0.9g，注射用水 20ml；

[0116] 二：制备方法

[0117] 第一步，取注射用水加热至 50-60℃，分别加入硫代硫酸钠、氢氧化钠、双氯芬酸钠，搅拌使其全部溶解，制备成 A 液备用；

[0118] 第二步，取 α -吡咯烷酮、丙二醇、苯甲醇，加热至 60-70℃，分别加入磺胺间甲氧嘧啶钠、甲氧苄啶，搅拌使其全部溶解，制备成 B 液；

[0119] 第三步，将 A 液加入 B 液中搅拌均匀，继续搅拌 30 分钟，先用直径为 0.45 微米有机滤膜过滤，再用直径为 0.22 微米有机滤膜过滤，得到滤液；

[0120] 第四步，将上述滤液用灌封机分别灌装于瓶中，经 115℃，压力 0.2Mpa 灭菌 30 分钟，即可得到无色或淡黄色澄明液体的复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液。

[0121] 实施例 6：

[0122] 本发明所述的复方磺胺间甲氧嘧啶注射液，它是由下述原料制备而成：

[0123] 一：配方

[0124] 磺胺间甲氧嘧啶 20g，甲氧苄啶 4g，双氯芬酸钠 4g，亚硫酸钠 0.4g， α -吡咯烷酮 10ml，苯甲醇 10ml，丙二醇 50ml，氢氧化钠 1g，注射用水 20ml；

[0125] 二：制备方法

[0126] 第一步，取注射用水加热至 50-60℃，分别加入亚硫酸钠、氢氧化钠、双氯芬酸钠，搅拌使其全部溶解，为 A 液，备用；

[0127] 第二步，取 α -吡咯烷酮、丙二醇、苯甲醇，加热至 60-70℃，分别加入磺胺间甲氧嘧啶、甲氧苄啶，搅拌使其全部溶解，为 B 液；

[0128] 第三步，将 A 液加入 B 液中搅拌均匀，继续搅拌 30 分钟，先用直径为 0.45 微米有

机滤膜过滤,再用直径为 0.22 微米有机滤膜过滤,得到滤液;

[0129] 第四步,将上述滤液用灌封机灌装于瓶中,经 115°C,压力 0.2MPa 灭菌 30 分钟,即可得到无色或淡黄色澄明液体的复方磺胺间甲氧嘧啶注射液。

[0130] 以上各个实施例均是对本发明的进一步说明,在实践操作过程中,不仅仅局限于以上操作范围,如抗氧化剂硫代硫酸钠与亚硫酸钠可以相互取代,有机溶媒的用量可以根据情况进行调整,以本发明重量份配比的内容所示的各个原、辅料成分为基础制备的复方磺胺间甲氧嘧啶或复方磺胺间甲氧嘧啶钠注射液,均应算为本发明范围。