

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810126747.6

A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 12 月 24 日

[11] 公开号 CN 101327192A

[22] 申请日 2008.6.20

[21] 申请号 200810126747.6

[71] 申请人 海南锦瑞制药有限公司

地址 570216 海南省海口市南海大道海口保税
区 8 号厂房

[72] 发明人 王小树

[74] 专利代理机构 北京元中知识产权代理有限公司
代理人 王明霞

权利要求书 1 页 说明书 11 页

[54] 发明名称

一种注射用氟罗沙星及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供了一种注射用氟罗沙星，是由氟罗沙星、甘露醇和乳酸组成；还提供氟罗沙星冻干粉针的制备方法，将氟罗沙星和甘露醇加入到注射用水中，再滴加处方量的乳酸，不断搅拌使氟罗沙星完全溶解；将活性炭加入到上述混合溶液中，过滤；将滤液置于冻干机料盘中，缓慢冷却至在 $-30 \sim -35^{\circ}\text{C}$ ，并维持 $-30 \sim -35^{\circ}\text{C}$ 初步冷冻 2.5~3 小时，然后再将其快速冷却至 $-45 \sim -55^{\circ}\text{C}$ 左右，抽真空，在 12~15 小时内升温至 $-5 \sim 5^{\circ}\text{C}$ ，维持 $-5 \sim 5^{\circ}\text{C}$ 的时间为 4~6 小时，再在 3~5 小时内升温至 $25 \sim 30^{\circ}\text{C}$ ，维持 $25 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 的时间为 5~7 小时，即得到氟罗沙星冻干粉针。所得冻干粉针，处方成分简单，稳定性、复溶性好，水分含量低。

1、一种注射用氟罗沙星冻干粉针，其特征在于，该冻干粉针是由氟罗沙星、甘露醇和乳酸组成。

2、根据权利要求1所述的注射用氟罗沙星冻干粉针，其特征在于，所述的氟罗沙星与乳酸的质量比为1：0.34~0.6，优选1：0.45~0.55。

3、根据权利要求1所述的注射用氟罗沙星冻干粉针，其特征在于，所述的氟罗沙星与甘露醇的质量比为1：0.35~0.65，其优选1：0.45~0.6。

4、一种注射用氟罗沙星冻干粉针的制备方法，包括如下步骤：

(1)将处方量的氟罗沙星和甘露醇加入到注射用水中，边搅拌边滴加入处方量的乳酸，不断搅拌使氟罗沙星完全溶解，补加灭菌注射用水至全量；

(2)将活性炭加入到上述混合溶液中，在室温下不断搅拌30min后，过滤；

(3)将步骤(2)得到的滤液将经冷冻干燥即得。

5、根据权利要求5所述的制备方法，其特征在于，所述的活性炭的用量为溶液体积的0.035 ~0.05%，优选0.04~0.045%。

6、根据权利要求5所述的制备方法，其特征在于，步骤(3)中所述的冷冻干燥的工艺为：将步骤(2)得到的滤液置于冻干机料盘中，缓慢冷却至在-30~-35℃，并维持-30~-35℃初步冷冻2.5-3小时，然后再将快速冷却至-45~-55℃左右，抽真空，在12~15小时内升温至-5~5℃，维持-5~5℃的时间为4~6小时，再在3~5小时内升温至25~30℃，维持25~30℃的时间为5~7小时，即得到注射用氟罗沙星冻干粉针。

7、根据权利要求6所述的制备方法，其特征在于，冷冻干燥工艺为：将滤液置于冻干机料盘中，缓慢冷却至-30~-32℃，并维持-30~-32℃初步冷冻2.5~3小时，然后再将其快速冷却至-50~-55℃，抽真空，在13~14小时内升温至0~2℃，维持0~2℃的时间为4~5小时，再在3.5~4小时内升温至25~30℃，维持25~30℃的时间为6.5~7小时，即得到注射用氟罗沙星冻干粉针。

一种注射用氟罗沙星及其制备方法

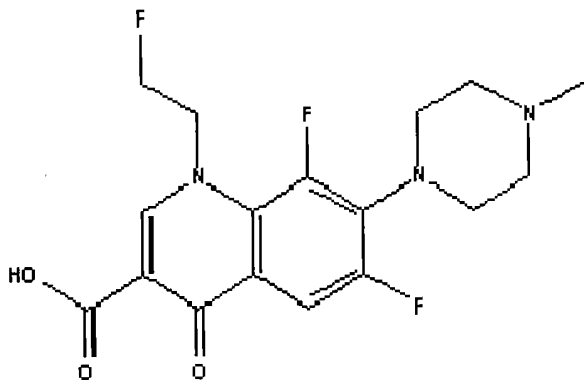
技术领域

本发明涉及一种注射用氟罗沙星冻干粉针及其制备方法，属于药物制剂领域。

背景技术

氟罗沙星（Fleroxacin）是第三代喹诺酮类抗菌药物，具有抗菌谱广、抗菌作用强、分布广、半衰期长等特点。对革兰阴性菌，包括大肠埃希菌、肺炎杆菌、变形杆菌属、伤寒沙门菌、副伤寒沙门菌、志贺菌属、阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、枸橼酸菌属、粘质沙雷菌、铜绿假单胞菌、脑膜炎奈瑟菌、流感嗜血杆菌、摩拉卡他菌、嗜肺军团菌、淋病奈瑟菌等均有较强的抗菌作用。对葡萄球菌属、溶血链球菌等革兰阳性球菌亦具有中等抗菌作用。

氟罗沙星的化学名称为6,8-二氟-1-(2-氟乙基)-1,4-二氢-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸，分子式为 $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$ ，其结构是为：



氟罗沙星注射剂在专利DE3333719、DE3537761中公开了只有体积较大的输液剂，由于体积大，相应的各种溶剂、辅料和包装随着增加，即成本提高，且生产、运输、储藏也不方便。

中国发明专利ZL96116516.2公开了一种高浓度的供静脉注射的旋转酶抑制剂的浓缩水溶液，所述的旋转酶抑制剂为6,8-二氟-1-(2-氟乙基)-1,4-二氢-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸，即氟罗沙星。该氟罗沙星浓缩液主要由氟罗沙星、水、

生理允许的酸和适量的药用配方辅料组成，其中，酸为乳酸或醋酸，药用配方辅料包括抗氧化剂、抗光解剂、络合剂、pH调节剂、助溶剂等，该氟罗沙星浓缩液中含有的辅料种类较多，给主药的性能造成干扰，同时给制备工艺也比较复杂。

在专利申请号200610016686.9公开了一种氟罗沙星注射液，该注射液由氟罗沙星与门冬氨酸组成，其两者的重量比为1: 0.44，必要时加入适量的注射剂常用的附加剂。

在现有技术中氟罗沙星注射液，其注射液经长久放置，溶液不再是澄明的，有混浊现象产生，这样给注射使用带来不便，同时运输也方便。将氟罗沙星制备成冻干粉针剂型，其稳定性提高，生物利用度高等优点。

发明内容

本发明的一个目的是提供一种注射用氟罗沙星冻干粉针，该冻干粉针的处方简单，稳定性好。

本发明的另一个目的是提供一种注射用氟罗沙星冻干粉针的制备方法，该制备方法工艺简单，所得氟罗沙星冻干粉针具有外形饱满、复溶性好等优点。

本发明提供一种注射用氟罗沙星冻干粉针是由氟罗沙星、甘露醇和乳酸组成。

所述的氟罗沙星与乳酸的质量比为1: 0.34~0.6，其优选1: 0.45~0.55。

所述的氟罗沙星与乳酸的质量比为更优选1: 0.47~0.50。

所述的氟罗沙星与甘露醇的质量比为1: 0.35~0.65，其优选1: 0.45~0.6。

氟罗沙星的水溶性差，要将其制成各项性能符合规定的注射用粉针，必须要加入助溶剂或增溶剂等物质。

本发明选用乳酸作为氟罗沙星的助溶剂，甘露醇用作赋性剂。在现有技术中，为了保证氟罗沙星注射液不产生沉淀，加入过量的乳酸，但是过量的乳酸又会导致注射液的pH降低，注射时会刺激人体；在专利ZL96116516.5公开的氟罗沙星注射液中，除了加入乳酸之外，另外有加入了浓盐酸增溶，或者需要加入其他物质才能将氟罗沙星增溶。在药物处方中，更少的辅料具有更少的配伍禁忌和更高的临床用药安全性，现有技术在加入乳酸的同时，又加入了其他的碱性pH调节剂或其他类型的助溶剂，这时对活性成分氟罗沙星的性能产生负面影响，本发明仅仅使用乳酸一种物质作为氟罗沙星的助溶剂。

通过大量的实验数据显示，乳酸是氟罗沙星助溶效果最好的辅料，本发明人仅仅选用乳酸作为氟罗沙星的助溶剂，同时加入适量的甘露醇作为赋性剂，为了提高

氟罗沙星的溶解性，加入的乳酸的要过量，在过量的乳酸中加入适量的甘露醇的时候，由于甘露醇和乳酸的作用，其使得最终得到的冻干产品的PH控制在3.5~4.5之间，即使加入过量的乳酸也不会引起溶液PH降低的现象出现，同时氟罗沙星的溶解性能很好，将其制备成冻干粉针的剂型，甘露醇起到膨松骨架作用，使得氟罗沙星冻干粉针基本保持原来的体积，色泽均匀，易于溶解形成澄明的溶液，实验例1是本发明对甘露醇用量的筛选实验。

为了实现本发明另一个目的提供一种注射用氟罗沙星冻干粉针制备方法，采用如下技术方案：

(1)将处方量的氟罗沙星和甘露醇加入到注射用水中，边搅拌边滴加入处方量的乳酸，不断搅拌使氟罗沙星完全溶解；

(2)将活性炭加入到上述混合溶液中，在室温下不断搅拌30min后，过滤；

(3)将步骤(2)得到的滤液将经冷冻干燥即得。

上述步骤(1)中先将甘露醇和氟罗沙星在溶液中混合，再滴加乳酸，滴入的乳酸与甘露醇发生可逆反应生成少量酯，随着乳酸的不断滴入，逐渐与溶液中甘露醇反应成酯，由于生成的这种酯与甘露醇、乳酸在所述的略酸性介质中存在一种动态化学反应平衡，溶液中存在的乳酸和新生成的酯对氟罗沙星均有很好的助溶作用，甘露醇是赋性剂，起到很好的蓬松作用。

上述步骤(2)中活性炭的用量为溶液体积的0.035 ~0.05%(g/ml)，优选0.04~0.045%(g/ml)。

活性炭的用量对产品的影响，如果活性炭用量太多，会导致吸附溶液中的活性成分，使其产品的产率降低，如果活性炭用量太少，不能完全将溶液脱色、去热源、除杂质，进而影响产品的质量、纯度等性能。所以对活性炭的用量的选择应该综合考虑。实验例2是本发明活性炭用量的筛选实验，经活性炭处理后过滤，所得滤液的总杂质在0.5%以下，最大杂质在0.18%以下，细菌内毒素符合规定。

上述步骤(3)所述的冷冻干燥的工艺为：将步骤(2)得到的滤液置于冻干机料盘中，缓慢冷却至在-30~-35℃，并维持-30~-35℃初步冷冻2.5-3小时，然后再将其快速冷却至-45~-55℃左右，抽真空，在12~15小时内升温至-5~5℃，维持-5~5℃的时间为4~6小时，再在3~5小时内升温至25~30℃，维持25~30℃的时间为5~7小时，即得到注射用氟罗沙星冻干粉针。

冷冻制剂的工艺、产品的质量与药物溶液的性质有着密切关系，冷冻干燥过程是一个动态变化的过程，不同的药物溶液需要对冷冻工艺的冷冻过程、干燥过程、

真空控制三个过程进行相应的改进，才能得出符合标准的产品。对此，发明人付出了种种努力，得到了以上冷冻干燥工艺。

上述步骤（3）中，冷冻干燥过程分三个阶段，预冻、升华、干燥过程。

1、预冻

本发明所述的注射用氟罗沙星冻干粉针的冷冻干燥过程中，氟罗沙星溶液的预冻过程分两步完成。综合考虑冻结产品干燥过程、产品的外观形态和水分的含量，先将其快速冷冻至共熔点以下，并在在温度保持一段时间，使其初步冻结。将氟罗沙星溶液缓慢降温至-30~-35℃时，由于温度梯度和降温速度的控制，形成的冰晶的大小适中，便于后续的水分的去除。

初步冻结氟罗沙星后，再进一步将其降温，使其完全冻结，如果药液没有完全冻结，在真空升华干燥时，液体沸腾，造成喷瓶现象。实验例3是本发明冷冻干燥工艺中冷冻过程的筛选实验。

本发明所述的注射用氟罗沙星冻干粉针的冷冻干燥过程中，由于在干燥时，水分升华的温度和时间控制，90%以上的水分除去，之后，升温干燥，可以将注射用氟罗沙星冻干粉针的水分低于0.8%，并且活性药物的稳定性提高。

2、升华

药品冻结后，开动真空机抽真空至10Pa，关闭冷冻机，给药品升温使冻结品温度在12-15小时内升至-5~5℃；然后保温4~6小时。

升华温度的选择关系到升华的速度，之所以选择-5~5℃，而不是更高温度，并且是在12~15小时内温度升到-5~5℃，是由于升华时，上层物料将率先干燥，如果其温度上升的过快，有可能达到坍塌温度（或称之为崩解温度），多孔性骨架刚度降低，干燥层内的颗粒出现脱落，会封闭已干燥部分的微孔通道，阻止升华的进行，使升华速率减慢，甚至使下层部分略微萎缩，影响制品残留水分的含量，导致复溶性、稳定性和澄清度同时变差，实验例4是升华温度和升华速度的筛选实验。

此外，保温时间不宜过长，这是由于本发明氟罗沙星药液是缓慢分步冷却冻结，所得的冰晶比较大，在达到升华温度时基本已将升华期的水分去除，再保温一段时间，尽可能将升华水分除去，但是如果在此温度维持更长的时间，水分不会再去去除，这样导致浪费时间、能量，同时，影响冻干产品的复溶性和外观。

因此，过高温度或过长时间的升华或保温，对本发明均有不利影响，经过大量实验筛选，可参见实验例3，得到升华温度为-5~5℃，保温时间为4-6小时。

升华期间的压强为10Pa，而不是更低，这是因为压强低虽然有利于产品内冰的

升华，但是由于压强太低时对传热不利，产品不易获得热量，升华速率反而降低。但是，当压强太高时，产品内冰的升华速率减慢，产品吸热量降减少。于是产品自身的温度上升，当高于共熔点温度时，产品将发生熔化，造成冻干失败。因此，将压强设定为10Pa，既利于热量的传递又利于升华的进行。

3、干燥

在干燥期即除去结合水的过程，在升华干燥后，还残存一部分吸附水和结合水，这些水是未被冻结的，在升华干燥中不能除去。本发明在升华干燥后，将温度在3~5小时内升温至25~30℃，维持25~30℃的时间为5~7小时，所得冻干产品的水分低于0.8%，本领域技术人员公知，冻干产品的水分越低，其稳定性越好。

本发明冷冻干燥工艺优选方案为：将滤液置于冻干机料盘中，缓慢冷却至-30~-32℃，并维持-30~-32℃初步冷冻2.5~3小时，然后再将其快速冷却至-50~-55℃，抽真空，在13~14小时内升温至0~2℃，维持0~2℃的时间为4~5小时，再在3.5~4小时内升温至25~30℃，维持25~30℃的时间为6.5~7小时，即得到注射用氟罗沙星冻干粉针。

本发明中通过对注射用氟罗沙星冻干粉针辅料的改变，具体为甘露醇和乳酸，所得的冻干产品的复溶性好，并且水溶液的PH提升为3.5~4.5，使其更能符合注射用的酸度范围，在现有技术中氟罗沙星的PH值均偏低，不能很好的满足注射使用条件。另外，针对本发明氟罗沙星冻干粉针的处方，对氟罗沙星的冻干工艺的改进，使得所制得的氟罗沙星冻干粉的质地疏松，加水后能迅速溶解而恢复药液的原有特性，水分可达到0.5%，并且氟罗沙星的稳定性提高。同时，使得所得产品剂量可控，外观优良；包装体积小，包装材料要求低，降低了包装成本和运输成本。

具体实施方式

实施例 1

处方：

氟罗沙星	206.08g
甘露醇	100g
乳酸	85.42ml
注射用水加至	2000ml
<hr/>	
共	1000 瓶

制备工艺：将206.08g的氟罗沙星和100g甘露醇加入到1600mL注射用水中，搅拌

，再滴加85.42mL乳酸上述混合液中，搅拌至氟罗沙星完全溶解，再在所得的溶液中加入0.6g的活性炭，室温搅拌30min，经0.45 μm微孔膜过滤除去活性炭，再加入注射用水至2000mL，充分搅拌20min使溶液混合均匀，得到的混合液再经0.22 μm微孔滤膜过滤除菌，将滤液置于冻干机料盘中，缓慢冷却至-30℃，并维持-30℃初步冷冻3小时，然后再将快速冷却至-55℃，抽真空，在14小时内升温至2℃，维持温度在2℃的时间为4小时，再在3.5小时内升温至25℃，维持温度在25℃的时间为7小时，即得到氟罗沙星冻干粉针。

实施例 2

处方：

氟罗沙星	206.08g
甘露醇	82.5g
乳酸	80.31ml
注射用水加至	2000ml
<hr/>	
共	1000 瓶

制备工艺：将 206.08g 的氟罗沙星和 82.5g 甘露醇加入到 1600mL 注射用水中，搅拌，再滴加 80.31mL 乳酸上述混合液中，搅拌至氟罗沙星完全溶解，再在所得的溶液中加入 0.68g 的活性炭，室温搅拌 30min，经 0.45 μm 微孔膜过滤除去活性炭，再加入注射用水至 2000mL，充分搅拌 20min 使溶液混合均匀，得到的混合液再经 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌，将滤液置于冻干机料盘中，缓慢冷却至在-32℃，并维持-32℃初步冷冻 2.5 小时，然后再将快速冷却至-50℃，抽真空，在 13 小时内升温至 0℃，维持温度在 0℃的时间为 5 小时，再在 4 小时内升温至 30℃，维持温度在 30℃的时间为 6.5 小时，即得到氟罗沙星冻干粉针。

实施例 3

处方：

氟罗沙星	206.08g
甘露醇	123 g
乳酸	68.35ml
注射用水加至	2000ml

共	1000 瓶
---	--------

制备工艺：将 206.08g 的氟罗沙星和 123g 甘露醇加入到 1600mL 注射用水中，搅拌，再滴加 68.35mL 乳酸上述混合液中，搅拌至氟罗沙星完全溶解，再在所得的溶液中加入 0.53g 的活性炭，室温搅拌 30min，经 0.45 μ m 微孔膜过滤除去活性炭，再加入注射用水至 2000mL，充分搅拌 20min 使溶液混合均匀，得到的混合液再经 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，将滤液置于冻干机料盘中，缓慢冷却至在-35℃，并维持-35℃初步冷冻 2.5 小时，然后再将快速冷却至-45℃，抽真空，在 12 小时内升温至-5℃，维持温度在-5℃的时间为 6 小时，再在 3 小时内升温至 30℃，维持温度在 30℃的时间为 5 小时，即得到氟罗沙星冻干粉针。

实施例 4

处方：

氟罗沙星	206.08g
甘露醇	92.8g
乳酸	93.9ml
注射用水加至	2000ml

共	1000 瓶
---	--------

制备工艺：将 206.08g 的氟罗沙星和 192.8g 甘露醇加入到 1600mL 注射用水中，搅拌，再滴加 93.9mL 乳酸上述混合液中，搅拌至氟罗沙星完全溶解，再在所得的溶液中加入 0.75g 的活性炭，室温搅拌 30min，经 0.45 μ m 微孔膜过滤除去活性炭，再加入注射用水至 2000mL，充分搅拌 20min 使溶液混合均匀，得到的混合液再经 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，将滤液置于冻干机料盘中，缓慢冷却至在-30℃，并维持-30℃初步冷冻 3 小时，然后再将快速冷却至-50℃，抽真空，在 15 小时内升温至 5℃，维持温度在 5℃的时间为 4 小时，再在 3.5 小时内升温至 25℃，维持温度在 25℃的时间为 7 小时，即得到氟罗沙星冻干粉针。

实验例 1

本实验例是在对氟罗沙星冻干粉针中加入甘露醇的用量的筛选实验，其他参数及工艺参考实施例1，其中氟罗沙星取200g。

表 1 甘露醇用量的筛选试验

甘露醇用量(g)	50	70	90	110	130	150
溶解速度 (s)	54	40	35	32	26	23
冻干粉针外形	塌陷	饱满	饱满	饱满	饱满	饱满
溶液 pH	3.02	3.65	4.07	4.34	4.47	4.48

综合考虑辅料的用量、冻干粉针的外形、溶液的pH等方面的因素，从表中实验数据得出，甘露醇用量在70~130g，即氟罗沙星与甘露醇的用量比在1: 0.35~0.65时，氟罗沙星冻干粉针的各项指标均理想。

实验例 2

本实验例为活性炭浓度的筛选实验。其它组分工艺参数均同实施例1，分别选用不同浓度的注射用活性炭进行吸附，以氟罗沙星含量、澄明度为考察指标，筛选活性炭的用量。澄清度的检查采用《中国药典》2000年版二部澄清度检查法，结果见表2：

表 2 活性炭用量筛选试验

活性炭浓度 (%)	氟罗沙星含量 (%)	澄清度
0.02	99.84	有乳光，浑浊
0.03	99.67	有乳光，浑浊
0.035	99.41	符合规定
0.04	99.34	符合规定
0.045	99.08	符合规定
0.05	98.87	符合规定
0.06	97.45	符合规定

由表中得出，活性炭对氟罗沙星有一定吸附，活性炭的用量在 0.035%~0.05%时，对含量的影响不明显，并且溶液的澄清度也很好。

实验例 3

本实验例氟罗沙星冻干粉针在冷冻干燥过程中升华温度、升华速度、升华温度的保温时间的筛选实验。

表3是氟罗沙星冻结晶冷冻干燥过程中升华温度的筛选试验，表4是氟罗沙星冻结晶冷冻干燥过程中升华时间的筛选试验，表5是氟罗沙星冻结晶在升华温度时的保

温时间的筛选实验。其它参数同实施例1。

表3 升华温度的筛选实验

参数	第一批	第二批	第三批	第四批	第五批
升华温度(℃)	-10	-5	0	5	10
水分(%)	1.53	0.67	0.55	0.50	1.51
有关物质(%)	0.34	0.38	0.46	0.48	1.02
澄明度	合格	合格	合格	合格	浑浊
性状	白色疏松块	白色疏松状	白色疏松状	分层	塌陷

表4 升温至升华温度所用时间的筛选

	第一批	第二批	第三批	第四批	第五批	第六批
时间(h)	10	12	13	14	15	16
水分(%)	1.51	0.67	0.62	0.65	0.74	1.62
有关物质(%)	0.35	0.37	0.41	0.48	0.50	1.15

表5 在升华温度保温时间的筛选

	第一批	第二批	第三批	第四批	第五批
时间(h)	3	4	5	6	7
水分(%)	1.25	0.68	0.61	0.57	0.62
有关物质(%)	0.36	0.39	0.44	0.46	0.74

根据表3、4、5实验结果分析,从最终氟罗沙星冻干产品的各项指标、操作过程中能耗的角度等方面考虑,确定在升华阶段,在12-15小时内将温度升至-5~5℃,并在此温度下维持4~6小时。

实验例 4

本实验例对五批本发明的氟罗沙星冻干粉针性能检测,具体检测方法均按照《中国药典》2000版第二部,结果见下表:

表6 本发明氟罗沙星冻干粉针的性能检测

批次	澄明度	有关物质	主药含量	水分	无菌	细菌内毒素
第一批	澄明	0.46%	99.6%	0.71%	符合规定	符合规定

第二批	澄明	0.51%	99.8%	0.66%	符合规定	符合规定
第三批	澄明	0.38%	99.7%	0.70%	符合规定	符合规定
第四批	澄明	0.42%	100.2%	0.61%	符合规定	符合规定
第五批	澄明	0.50%	99.8%	0.54%	符合规定	符合规定

在表 6 种可以得知, 本发明所得氟罗沙星冻干粉针的各项性能均合格, 并且有关物质的含量、水分含量均比现有技术提高。

实验例 5

本实验例取三批样品分别按照《中国药典》2005 版第二部加速试验方法, 分别于 1、2、3、6 月末取样测定各项指标, 试验结果见表 7。结果表明, 本品在温度为 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 $75\pm 5\%$ 条件下放置 6 个月, 有关物质、水分及其它指标均无明显变化, 本品质量基本稳定。

表 7 注射用氟罗沙星冻干粉针样品加速试验

批次	时间(月)	性状	澄明度	PH	有关物质	标示含量
第一批	0	白色粉末	澄明	3.87	0.36%	100.16%
	1	白色粉末	澄明	3.85	0.38%	99.87%
	2	白色粉末	澄明	3.85	0.43%	99.65%
	3	白色粉末	澄明	3.78	0.45%	99.19%
	6	白色粉末	澄明	3.64	0.44%	98.46%
第二批	0	白色粉末	澄明	3.98	0.46%	100.20%
	1	白色粉末	澄明	3.86	0.43%	100.07%
	2	白色粉末	澄明	3.92	0.42%	99.83%
	3	白色粉末	澄明	3.82	0.53%	99.67%
	6	白色粉末	澄明	3.79	0.52%	98.75%
第三批	0	白色粉末	澄明	4.12	0.41%	99.87%
	1	白色粉末	澄明	4.10	0.43%	99.60%
	2	白色粉末	澄明	4.04	0.48%	99.74%
	3	白色粉末	澄明	4.02	0.49%	98.84%
	6	白色粉末	澄明	3.93	0.51%	98.29%

取三批样品分别按照《中国药典》2005 版第二部长期试验方法, 分别于 3、6、9、12、24、36 月末取样测定各项指标, 试验结果见表 8。

表 8 注射用氟罗沙星冻干粉针长期试验

批次	时间(月)	性状	澄明度	PH	有关物质	标示含量
第一批	0	白色粉末	澄明	4.25	0.31%	99.96%
	3	白色粉末	澄明	4.18	0.35%	99.87%
	6	白色粉末	澄明	4.12	0.36%	99.49%

	9	白色粉末	澄明	4.10	0.35%	98.97%
	12	白色粉末	澄明	4.00	0.38%	98.64%
	24	白色粉末	澄明	3.94	0.47%	98.36%
	36	白色粉末	澄明	3.72	0.43%	97.67%
第二批	0	白色粉末	澄明	3.91	0.34%	100.16%
	3	白色粉末	澄明	3.88	0.39%	99.93%
	6	白色粉末	澄明	3.82	0.35%	99.69%
	9	白色粉末	澄明	3.84	0.41%	98.86%
	12	白色粉末	澄明	3.82	0.45%	98.58%
	24	白色粉末	澄明	3.78	0.49%	98.13%
	36	白色粉末	澄明	3.62	0.51%	97.27%
第三批	0	白色粉末	澄明	4.46	0.48%	100.25%
	3	白色粉末	澄明	4.43	0.49%	100.12%
	6	白色粉末	澄明	4.38	0.47%	99.86%
	9	白色粉末	澄明	4.39	0.53%	99.72%
	12	白色粉末	澄明	4.35	0.57%	98.51%
	24	白色粉末	澄明	4.32	0.58%	98.17%
	36	白色粉末	澄明	4.01	0.62%	97.59%