

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810138179.1

[51] Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

A61K 31/7004 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

A61J 3/02 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 12 月 31 日

[11] 公开号 CN 101332188A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 31/04 (2006.01)

[22] 申请日 2008.7.11

[21] 申请号 200810138179.1

[71] 申请人 海南数尔药物研究有限公司

地址 570216 海南省海口市金贸中路 1 号半山花园晓峰阁 1378 室

[72] 发明人 陶灵刚

权利要求书 2 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

用超微粉碎技术制备粉针剂的方法及制备的产品

[57] 摘要

本申请涉及采用超微粉碎技术制备化学药物的注射用无菌粉末(粉针剂)的方法及制备的药物粉针剂,所述化学药物优选转化糖、克林霉素磷酸酯、头孢匹酸钠、盐酸头孢吡肟、拉氧头孢钠或头孢美唑钠。

1. 一种采用超微粉碎技术制备注射用无菌粉末的方法，其包括：
 - (1) 无菌预处理化学药物；
 - (2) 预粉碎无菌处理后的化学药物，粉碎成 60~300 目的粗颗粒；
 - (3) 采用超微粉碎技术对粗颗粒进行超微粉碎，粉碎成粒径为 1250~2500 目的超微细粉；
 - (4) 在无菌条件下进行分装，得到注射用无菌粉末。
2. 根据权利要求 1 的方法，其中所述化学药物选自转化糖、头孢匹胺钠、克林霉素磷酸酯、盐酸头孢吡肟、拉氧头孢钠或头孢美唑钠。
3. 根据权利要求 1 的方法，其中所述的无菌预处理化学药物，是根据具体药物进行具体处理，能购买到市售无菌粉的药品可不进行无菌预处理，不能购买到市售无菌粉的药品可按精制工艺进行无菌精制预处理。
4. 根据权利要求 1 的方法，其中所述预粉碎采用本领域常规粉碎技术进行，所述技术包括，但不限于研磨、挤压、碰撞、切割，所用粉碎装置包括，但不限于研钵、球磨机、流能磨，优选采用碰撞技术的流能磨。
5. 根据权利要求 1 的方法，其中所述超微粉碎技术选自机械粉碎、振动粉碎、气流粉碎、超声粉碎、高压研磨，优选气流粉碎技术。
6. 根据权利要求 5 的方法，其中所述超微粉碎技术所用装置选自 QWJ-5 气流涡旋粉碎机、QWJ-15 气流涡旋粉碎机、CWM-80 超级涡流磨、CWM-120 超级涡流磨、CWJ-30 超微粉碎机、CWJ-45 超微粉碎机，优选 CWJ-30 型超微粉碎机。
7. 根据权利要求 1 的方法，其中所述气流粉碎技术采用的具体操作步骤如下：将预粉碎为粗颗粒的化学药物与经冷冻干燥后的惰性气体共同注入超微粉碎机，采用高速气流进行粉碎，优选地，冷冻干燥后的惰性气体，优选空气或氮气，温度为 0~10℃，优选 2℃~6℃，含水量≤1%，优选 0.4%或 0.5%，空气注入超微粉碎机时压力为 0.8~1.5MP，优选 1.1~1.2MP，超微粉碎机的工作压力为 0.8~1.5MP，优选 1.1~1.2MP，内部工作温度为 0~8℃，优选 4℃~6℃，粉碎时间为 20~180min，优选 30~90min。
8. 根据权利要求 1 的方法制备得到的注射用化学药物无菌粉末，所述粉末具有 1250~2500 目的粒径。
9. 根据权利要求 8 的化学药物无菌粉末，其中所述化学药物选自转化糖、

头孢匹胺钠、克林霉素磷酸酯、盐酸头孢吡肟、拉氧头孢钠或头孢美唑钠。

10. 超微粉碎技术在制备注射用化学药物无菌粉末中的用途，其特征在于通过超微粉碎技术将无菌粉末的粒径粉碎成 1250~2500 目。

用超微粉碎技术制备粉针剂的方法及制备的产品

技术领域

本申请涉及采用超微粉碎技术制备药物剂型的方法及制备的产品，更特别地，本申请涉及采用超微粉碎技术制备化学药物的注射用无菌粉末(粉针剂)的方法及制备的药物粉针剂。

背景技术

注射用无菌粉末简称粉针剂，是针对在水中不稳定的药物而制备的一种剂型。其常规采用冷冻干燥法制备，即将需要干燥的药物溶液预先冻结成固体，然后在低温低压条件下，从冻结状态而不经过程升华除去水分的一种干燥方法，其适合对于热敏感而在水溶液中不稳定的药物。但是常规采用的制备注射用无菌粉末如冻干粉针存在如下缺点：冻干粉针不均匀、色泽较差、纯装量存在差异，澄明度存在问题，制备的产品纯度较低，物质的稳定性问题没有得到完全解决，仍然不易长期保存等，而且冻干粉针工艺比较复杂，成本较高。

普通的注射用无菌分装制剂，颗粒粒径较大，导致混合粉末均匀性较差，复溶慢，而且复溶后澄明度差，分装过程中流动性较差，装量差异较大。

超微粉碎是近 20 年迅速发展起来的一项高新技术，能把原材料加工成微米甚至纳米级的微粉，已经在各行业得到了广泛的应用。气流超微粉碎技术是超微粉碎技术的一种，其利用物料在高速气流的作用下，获得巨大的动能，在粉碎室中造成物料颗粒之间的高速碰撞、剧烈摩擦，同时高速气流对物料产生剪切作用，从而达到粉碎物料的目的，它可将原料加工成极细的粉末($<10\ \mu\text{m}$)。但是目前，药物领域的技术人员主要是将超微粉碎技术应用于中药，迄今为止，几乎没有将超微粉碎技术应用于化学药品西药方面，以改善化学药品的制剂方面所存在缺陷的应用。

针对注射用无菌粉末存在的上述问题，本发明人经过长期认真的研究，发现将超微粉碎技术应用于化学药物的注射用无菌粉末的制备中，可解决常规注射用无菌粉末所存在的上述一系列问题，产生了意想不到的效果，获得了具有纯度高、质量更优良更稳定、澄明度更好等优点的注射用无菌粉末，从而完成

了本发明。

发明内容

在一个实施方案中，本发明提供一种采用超微粉碎技术制备注射用无菌粉末的方法。具体而言，本发明提供一种采用超微粉碎技术，特别是气流超微粉碎技术制备化学药物的注射用无菌粉末的方法。所述方法包括如下步骤：

- 1、无菌预处理化学药物；
- 2、预粉碎无菌处理后的化学药物，粉碎成 60～300 目的粗颗粒；
- 3、采用超微粉碎技术对粗颗粒进行超微粉碎，粉碎成粒径为 1250～2500 目的超微细粉；
- 4、在无菌条件下进行分装，得到注射用无菌粉末。

在一个实施方案中，本发明提供按照上述方法制备的化学药物无菌粉末，所述粉末具有 1250～2500 目的粒径。

在另一个实施方案中，本发明提供超微粉碎技术在制备注射用化学药物的无菌粉末中的用途，其特征在于通过超微粉碎技术将无菌粉末的粒径粉碎成 1250～2500 目。

在另一个实施方案中，在步骤 1 中的化学药物可以是一种或多种的混合物，如果是多种药物混合物，则按所述步骤 1～步骤 3 分别进行处理，然后在步骤 4 中将上述两种或多种药物按照所需比例进行混合，然后分装。

本发明所述的“化学药物”指包括通过化学合成得到的药物和从通过分离提取得到的具有一定结构的药物；特别是在本领域常规条件下稳定性差的药物。在本申请中所用的药物通常为原料药物，即制备得到的无需进一步加工的药物。

本发明所述的化学药物包括，但不限于转化糖(果糖：葡萄糖=1：1 的混合物)、头孢匹胺钠、克林霉素磷酸酯、盐酸头孢吡肟、拉氧头孢钠、头孢美唑钠等。

本发明所述的无菌预处理化学药物，是指根据具体药物进行具体处理，能购买到市售无菌粉的化学药物可不进行无菌预处理，不能购买到市售无菌粉的化学药物可按精制工艺进行无菌精制预处理。

本发明所述的预粉碎是采用本领域常规粉碎技术进行的，所述技术包括，

但不限于研磨、挤压、碰撞、切割，所用粉碎装置包括，但不限于研钵、球磨机、流能磨，优选采用碰撞技术的流能磨等。

本发明所述的超微粉碎技术是指本领域能把原材料加工成微米甚至纳米级微粉的技术，包括机械粉碎、振动粉碎、气流粉碎、超声粉碎、高压研磨技术，优选气流粉碎。

本发明所述的气流粉碎技术可以选用本领域常规用于气流粉碎的超微粉碎机，包括但不限于 QWJ-5 气流涡旋粉碎机、QWJ-15 气流涡旋粉碎机、CWM-80 超级涡流磨、CWM-120 超级涡流磨、CWJ-30 超微粉碎机、CWJ-45 超微粉碎机等，优选 CWJ-30 型超微粉碎机。

本发明的优选的超微粉碎技术包括按如下步骤进行的粉碎：将粉碎为粗颗粒的化学药物与经冷冻干燥后的惰性气体共同注入超微粉碎机，采用高速气流进行粉碎，优选地，冷冻干燥后的惰性气体，优选空气或氮气，温度为 0-10℃，优选 2℃-6℃，含水量≤1%，优选 0.4%或 0.5%，空气注入超微粉碎机时压力为 0.8-1.5MP，优选 1.1-1.2MP，超微粉碎机的工作压力为 0.8-1.5MP，优选 1.1-1.2MP，内部工作温度为 0-8℃，优选 4℃-6℃，粉碎时间为 20-180min，优选 30-90min。

经检测，按照本发明采用超微粉碎技术制备的注射用无菌粉末具有如下优点：

1. 色泽均匀、纯度更高，杂质的含量特别少，几乎没有，刺激性减少；
2. 提高了粉体的流动性，更有利于分装；
3. 减小了分装过程中造成的装量差异；
4. 溶解度好，复溶更快，复溶后澄明度更好；
5. 质量更加稳定，可以长期保存；
6. 工艺比较简单，易于操作。

按照本发明的采用超微粉碎技术制备的粉针剂可以按照本领域对所采用的具体化学药物已知的用量、适应症来给药受试者，具体由医师或药师根据受试者的具体情况：如病症类型、疾病的严重性、受试者的身体状况等而定。

在本发明中，如果没有特殊说明，所采用的技术、工艺、设备、装置、试验等都为本领域常规已知的。

具体实施方式

如下给出本发明的具体实施方式，应当理解本发明并不限于这些具体的实施方式，本领域技术人员可以在不背离本发明的精神和范围下，可以对本发明进行各种修饰和改变，但这样的改进被认为都包括在本申请所附权利要求的范围内。

实施例 1

制备转化糖的注射用无菌粉针

处方

果糖	6250g
葡萄糖	6250g

制备步骤：

1、进行化学药物果糖、葡萄糖的无菌预处理

a. 在万级洁净区，分别将按重量与体积比为 1：8 的果糖：乙醇；按重量与体积比为 1：4 的葡萄糖：80%乙醇分别投入两个反应罐，缓慢升温到 70℃，分别搅拌使溶解，加入配液量 0.2~0.5% (g/ml) 的药用炭，搅拌 30 分钟，趁热过滤除炭，再经 0.22 μm 滤膜精滤，并冷却至 25±5℃，分别加入果糖和葡萄糖晶种适量，搅拌结晶 10~30 小时(优选 12~18 小时)；

b. 分别将结晶药液移置于无菌室，过滤，各自用约相当于滤饼体积的 0.15~0.25 倍量乙醇洗涤。然后在 50~60℃(优选 55~60℃)下真空干燥 8~20 小时(优选 10~15 小时)，分别得到葡萄糖、果糖无菌粉末；

2、采用碰撞技术的流能磨预粉碎无菌处理后的果糖和葡萄糖，粉碎成全部通过 60 目的粗颗粒；

3、采用 CWJ-30 型超微粉碎机对上述粗颗粒分别进行超微粉碎，粉碎成全部通过 1250 目的超微细粉；

粉碎条件：冷冻干燥后的空气温度为 6℃，含水量 0.5%，注入超微粉碎机时压力为 0.8 MP，超微粉碎机的工作压力为 0.8 MP，内部工作温度为 8℃，粉碎时间为 30min。

4、将所述果糖和葡萄糖的超微细粉按 1:1 的比例混合均匀, 在无菌条件下分装至抗生素玻璃瓶, 每瓶装量为 12.5g 或 25g。

实施例 2

制备克林霉素磷酸酯的注射用无菌粉针

制备步骤:

1、进行化学药物克林霉素磷酸酯的无菌预处理

a. 在万级洁净区, 将克林霉素磷酸酯 900g 和注射用水按重量/体积比为 1:1~2 投入反应罐, 缓慢升温到 50℃, 搅拌使溶解, 加入配液量 0.1~0.3% (g/ml) 的药用炭, 搅拌 10~30 分钟, 趁热过滤除炭, 再经 0.22 μm 滤膜精滤, 并冷却至室温, 加入滤液 3 倍体积的无水乙醇混合均匀, 再加入克林霉素磷酸酯晶种适量, 搅拌结晶 8~20 小时 (优选 10-15 小时);

b. 将结晶药液移置于无菌室, 过滤, 用约相当于滤饼体积的 0.1~0.3 倍量无水乙醇洗涤。然后在 45~60℃ (优选 50-55℃) 下真空干燥 6~15 小时 (优选 8~12 小时), 得到克林霉素磷酸酯无菌粉;

2、用球磨机挤压预粉碎无菌处理后的克林霉素磷酸酯, 粉碎成全部通过 300 目的粗颗粒;

3、采用 CWJ-45 型超微粉碎机对上述粗颗粒分别进行超微粉碎, 粉碎成全部通过 2000 目的超微细粉;

粉碎条件: 冷冻干燥后的氮气温度为 2℃, 含水量 0.7%, 注入超微粉碎机时压力为 1.2MP, 超微粉碎机的工作压力为 1.2MP, 内部工作温度为 5℃, 粉碎时间为 90min。

4、在无菌条件下分装上述超微粉碎至抗生素玻璃瓶, 每瓶 0.3~0.9g。

实施例 3

制备头孢匹胺钠的注射用无菌粉针

制备步骤:

1、使用头孢匹胺钠无菌原料粉 2000g, 购自山东鲁抗医药股份有限公司, 无需无菌处理。

2、通过研钵研磨预粉碎上述头孢匹胺钠无菌原料粉，粉碎成全部通过 80 目的粗颗粒；

3、采用 QWJ-5 气流涡旋粉碎机对上述粗颗粒分别进行超微粉碎，粉碎成全部通过 1340 目的超微细粉；

粉碎条件：冷冻干燥后的空气温度为 0℃，含水量 0.6%，注入超微粉碎机时压力为 1.5MP，超微粉碎机的工作压力为 1.5MP，工作温度为 4℃，粉碎时间为 60min。

4、在无菌条件下分装上述超微细粉至抗生素玻璃瓶，每瓶 0.5~2.0g。

实施例 4

制备盐酸头孢吡肟的注射用无菌粉针

制备步骤：

1、使用盐酸头孢吡肟无菌原料粉 1000g，购自华北制药奥奇德药业有限公司，无需无菌处理。

2、采用流能磨碰撞技术预粉碎上述盐酸头孢吡肟无菌原料粉，粉碎成全部通过 200 目的粗颗粒；

3、采用 QWJ-15 气流涡旋粉碎机对上述粗颗粒分别进行超微粉碎，粉碎成全部通过 1500 目的超微细粉；

粉碎条件：冷冻干燥后的氮气温度为 3℃，含水量 0.4%，注入超微粉碎机时压力为 1.2MP，超微粉碎机的工作压力为 1.2MP，工作温度为 5℃，粉碎时间为 70min。

4、在无菌条件下分装上述超微细粉至抗生素玻璃瓶，每瓶 0.5~2.0g。

实施例 5

制备拉氧头孢钠的注射用无菌粉针

制备步骤：

1、使用拉氧头孢钠无菌原料粉 500g，购自海南海灵化学制药有限公司，无需无菌处理。

2、通过研钵研磨预粉碎上述拉氧头孢钠无菌原料粉，粉碎成全部通过 160

目的粗颗粒；

3、采用 CWM-80 超级涡流磨对上述粗颗粒分别进行超微粉碎，粉碎成全部通过 2500 目的超微细粉；

粉碎条件：冷冻干燥后的空气温度为 6℃，含水量 0.7%，注入超微粉碎机时压力为 1.0MP，超微粉碎机的工作压力为 1.0MP，工作温度为 3℃，粉碎时间为 50min。

4、在无菌条件下分装上述超微细粉至抗生素玻璃瓶，每瓶 0.25~1.0g。

实施例 6

制备头孢美唑钠的注射用无菌粉针

制备步骤

1、使用头孢美唑钠无菌原料粉 1500g, 购自重庆药友制药有限公司，无需无菌处理。

2、用球磨机挤压预粉碎上述头孢美唑钠无菌原料粉，粉碎成全部通过 100 目的粗颗粒；

3、采用 CWM-120 超级涡流磨对上述粗颗粒分别进行超微粉碎，粉碎成全部通过 1800 目的超微细粉；

粉碎条件：冷冻干燥后的空气温度为 4℃，含水量 0.3%，注入超微粉碎机时压力为 1.4MP，超微粉碎机的工作压力为 1.4MP，工作温度为 4℃，粉碎时间为 60min。

4、在无菌条件下分装上述超微细粉至抗生素玻璃瓶，每瓶 0.25~2.0g。

稳定性试验

在如下试验中，实验数据中的有关物质是指所述制剂的相关杂质，含量为主药的标示含量。

试验例 1

将以上实施例 2 制备的克林霉素磷酸酯无菌粉末样品与市售相同规格的注射用克林霉素磷酸酯粉针剂（山西普德药业有限公司生产，规格 0.9g，批号

200607204), 置于同样的条件下 40℃, RH75%进行加速稳定性试验, 分别于 0 月、1 月、3 月、6 月取各样品进行各项检测指标检验, 结果见下表 1:

表 1 注射用克林霉素磷酸酯无菌粉末稳定性试验

时间	样品	性状	酸度	复溶性	澄明度	有关物质(%)	含量(%)
0 月	市售粉针	白色疏松块状物	5.8	良好	符合规定	3.76	100.4
	实施例 2	白色粉末	4.2	良好	符合规定	2.02	101.1
1 月	市售粉针	白色疏松块状物	5.6	良好	符合规定	3.98	99.8
	实施例 2	白色粉末	4.2	良好	符合规定	2.04	101.0
3 月	市售粉针	白色疏松块状物	5.5	较差	符合规定	4.37	96.2
	实施例 2	白色粉末	4.1	良好	符合规定	2.07	100.8
6 月	市售粉针	白色疏松块状物	5.2	很差	有混浊	4.69	94.1
	实施例 2	白色粉末	4.1	良好	符合规定	2.08	100.8
9 月	市售粉针	白色疏松块状物	5.0	很差	有混浊	4.88	93.0
	实施例 2	白色粉末	4.1	良好	符合规定	2.10	100.6

由以上结果发现市售注射用克林霉素磷酸酯粉针剂在加速 9 个月后含量和 pH 值下降较大, 有关物质明显升高, 复溶性很差, 澄明度也出现混浊现象; 本发明制备的样品为白色粉末, 复溶良好, 含量和有关物质也没有明显的变化。说明本发明超微粉碎技术制备的样品相比普通粉针剂具有更好的质量稳定性, 集中体现了本发明的优点。

试验例 2

将上述实施例 3 制得的头孢匹胺钠注射用无菌粉针样品和市售无菌冻干品(山东罗欣药业有限公司生产, 规格 0.5g, 批号 20060501), 置于同样的条件下 40℃, RH75%进行加速稳定性试验, 分别于 0 月、1 月、3 月、6 月取各样品进行各项检测指标检验, 结果见下表 2:

表 2 注射用头孢匹胺钠稳定性试验

时间	样品	性状	酸度	澄明度	有关物质(%)	含量(%)
0 月	市售冻干品	白色疏松块状物	6.9	符合规定	2.84	101.6

	实施例 3	白色粉末	7.2	符合规定	1.87	100.7
1 月	市售冻干品	白色疏松块状物	6.8	符合规定	3.01	101.0
	实施例 3	白色粉末	7.1	符合规定	1.88	100.5
3 月	市售冻干品	白色疏松块状物	6.6	符合规定	3.12	100.7
	实施例 3	白色粉末	7.1	符合规定	1.88	100.4
6 月	市售冻干品	白色疏松块状物	6.4	有混浊	3.43	99.8
	实施例 3	白色粉末	7.0	符合规定	1.89	100.2

由以上结果发现市售注射用头孢匹胺钠冻干剂在加速 6 个月后含量和 pH 值下降较大, 有关物质明显升高, 澄明度也出现混浊现象; 本发明制备的样品为白色粉末, 流动性好, 复溶良好, 含量和有关物质也没有明显的变化。说明本发明超微粉碎技术制备的样品相比普通粉针剂具有更好的质量稳定性, 集中体现了本发明制剂颗粒粒径小所具有的优点。

试验例 3

将上述实施例 4 制得的盐酸头孢吡肟注射用无菌粉针样品和市售无菌粉(苏州东瑞制药有限公司生产, 规格 1.0g, 批号 200611044), 置于同样的条件下 40℃, RH75%进行加速稳定性试验, 分别于 0 月、1 月、3 月、6 月取各样品进行各项检测指标检验, 结果见下表 3:

表 3 注射用盐酸头孢吡肟稳定性试验

时间	样品	性状	酸度	澄明度	有关物质(%)	含量(%)
0 月	市售无菌粉	类白色粉末	6.3	符合规定	2.04	98.9
	实施例 4	白色粉末	4.2	符合规定	1.58	99.7
1 月	市售无菌粉	类白色粉末	6.2	符合规定	2.28	98.5
	实施例 4	白色粉末	4.2	符合规定	1.60	99.6
3 月	市售无菌粉	微黄色粉末	6.0	有白点	2.55	98.0
	实施例 4	白色粉末	4.1	符合规定	1.63	99.6
6 月	市售无菌粉	淡黄色粉末	5.7	有混浊	3.17	97.4
	实施例 4	白色粉末	4.1	符合规定	1.67	99.5

12 月	市售无菌粉	淡黄色粉末	5.5	有混浊	3.62	96.6
	实施例 4	白色粉末	4.0	符合规定	1.71	99.3

由以上结果发现市售注射用盐酸头孢吡肟无菌粉在加速 12 个月后含量和 pH 值下降较大, 有关物质明显升高, 性状变为淡黄色粉末, 而且有结块现象, 澄明度也出现混浊现象; 本发明制备的样品为白色粉末, 流动性好, 复溶良好, 含量和有关物质也没有明显的变化。说明本发明超微粉碎技术制备的样品相比普通粉针剂具有更好的质量稳定性, 集中体现了本发明制剂颗粒粒径小所具有的优点。

试验例 4

将上述实施例 5 制得的拉氧头孢钠的注射用无菌粉针样品和市售冻干品(海南海灵化学制药有限公司生产, 规格 0.5g, 批号 2006030101), 置于同样的条件下 40℃, RH75%进行加速稳定性试验, 分别于 0 月、1 月、3 月、6 月取各样品进行各项检测指标检验, 结果见下表 4:

表 4 注射用拉氧头孢钠稳定性试验

时间	样品	性状	酸度	澄明度	澄清度与颜色	含量(%)
0 月	市售冻干品	白色块状物	5.8	符合规定	澄清, <Y2	100.2
	实施例 5	白色粉末	6.1	符合规定	澄清, <Y1	98.9
1 月	市售冻干品	白色块状物	5.5	符合规定	澄清, <Y3	100.0
	实施例 5	白色粉末	6.1	符合规定	澄清, <Y1	98.7
3 月	市售冻干品	白色块状物	5.3	有色块	澄清, <Y5	99.4
	实施例 5	白色粉末	6.0	符合规定	澄清, <Y2	98.6
6 月	市售冻干品	类白色块状物	5.0	有白点	混浊, <Y7	98.7
	实施例 5	白色粉末	6.0	符合规定	澄清, <Y2	98.3

注: “澄清度与颜色”检测项中, Y1、Y2、Y4 等为黄色标准比色液的代号, 例如 “Y2” 表示黄色 2 号标准比色液。

由以上结果发现市售注射用拉氧头孢钠冻干品在加速 6 个月后含量和 pH 值下降较大, 复溶后溶液的颜色明显加深, 有混浊现象, 性状颜色稍有变化, 澄

明度也出现白点、色块现象；本发明制备的样品为白色粉末，流动性好，复溶良好，复溶后澄明度和澄清度、颜色几乎没有变化，含量和有关物质也没有明显的变化。说明本发明超微粉碎技术制备的样品相比普通粉针剂具有更好的质量检测指标，集中体现了本发明制剂颗粒粒径小所具有的优点。

试验例 5

将上述实施例 6 制得的头孢美唑钠的注射用无菌粉针样品和市售无菌粉(四川合信药业有限责任公司生产，规格 1.0g，批号 0605011)，置于同样的条件下 40℃，RH75%进行加速稳定性试验，分别于 0 月、1 月、3 月、6 月取各样品进行各项检测指标检验，结果见下表 5：

表 5 注射用头孢美唑钠稳定性试验

时间	样品	性状	酸度	澄明度	有关物质(%)	含量(%)
0 月	市售无菌粉	白色粉末	5.8	符合规定	1.67	101.1
	实施例 6	白色粉末	5.7	符合规定	1.46	100.6
1 月	市售无菌粉	白色粉末	5.6	符合规定	1.74	100.8
	实施例 6	白色粉末	5.7	符合规定	1.47	100.6
3 月	市售无菌粉	类白色粉末	5.3	符合规定	1.81	100.2
	实施例 6	白色粉末	5.6	符合规定	1.47	100.4
6 月	市售无菌粉	类白色粉末	5.1	有白点	1.98	99.7
	实施例 6	白色粉末	5.6	符合规定	1.50	100.3
9 月	市售无菌粉	类白色粉末	4.9	有色块	2.10	99.1
	实施例 6	白色粉末	5.5	符合规定	1.52	100.4
12 月	市售无菌粉	类白色粉末	4.6	有白点	2.34	98.3
	实施例 6	白色粉末	5.5	符合规定	1.53	100.1

由以上结果发现市售注射用头孢美唑钠无菌粉在加速 12 个月后含量和 pH 值下降较大，有关物质明显升高，性状颜色有所变化，有结块现象，澄明度也出现白点、色块现象；本发明制备的样品为白色粉末，流动性好，复溶良好，含量和有关物质也没有明显的变化。说明本发明超微粉碎技术制备的样品相比

普通粉针剂具有更好的质量稳定性，集中体现了本发明制剂颗粒粒径小所具有的优点。

试验例 6

将上述实施例 1 制得的转化糖的注射用无菌粉针样品和市售无菌粉（海口康力元制药有限公司生产，规格 12.5g，批号 200612013），置于同样的条件下 40℃，RH75%进行加速稳定性试验，分别于 0 月、1 月、3 月、6 月取各样品进行各项检测指标检验，结果见下表 6：

表 6 注射用转化糖稳定性试验

时间	样品	性状	酸度	澄明度	澄清度与颜色	含量（%）
0 月	市售无菌粉	白色结晶粉末	5.1	符合规定	澄清，<Y1	99.7
	实施例 1	白色粉末	5.2	符合规定	澄清，<Y1	100.2
1 月	市售无菌粉	白色结晶粉末	5.0	符合规定	澄清，<Y2	99.5
	实施例 1	白色粉末	5.2	符合规定	澄清，<Y1	100.1
3 月	市售无菌粉	白色结晶粉末	4.8	有色块	澄清，<Y2	99.1
	实施例 1	白色粉末	5.1	符合规定	澄清，<Y1	100.0
6 月	市售无菌粉	白色结晶粉末	4.5	白点、纤毛	混浊，<Y4	98.6
	实施例 1	白色粉末	5.1	符合规定	澄清，<Y1	99.9

注：“澄清度与颜色”检测项中，Y1、Y2 和 Y4 为黄色标准比色液的代号，例如“Y2”表示黄色 2 号标准比色液。

由以上结果发现市售注射用转化糖无菌粉在加速 6 个月后含量和 pH 值下降较大，澄明度出现白点、色块和纤毛，复溶后溶液稍有混浊，颜色加深；本发明制备的样品为白色粉末，流动性好，复溶良好，澄明度、澄清度符合规定，颜色、含量和有关物质也没有明显的变化。说明本发明超微粉碎技术制备的样品相比普通粉针剂具有更好的质量检测指标，集中体现了本发明制剂颗粒粒径小的优点。

通过具体试验数据的比较，充分证实了本发明经过超微粉碎获得的粉针剂相对于市售无菌冻干品或粉末具有良好的质量稳定性和质量检测指标，体现了

本发明的独特创新优越性。

安全性试验

异常毒性检查

依据 2005 年版药典附录 XI C 异常毒性检查法，将本发明制备的实施例 1-6 的样品用氯化钠溶液稀释成一定浓度的供试品溶液，注入符合试验要求的小鼠体内，结果小鼠在 48 小时内均没有死亡现象，说明本品异常毒性符合规定。

热源检查

依据 2005 版药典附录 XI D 热源法对本发明实施例 1-6 的样品进行检查，结果符合规定。