



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109498564 A

(43)申请公布日 2019.03.22

(21)申请号 201811571850.1

(22)申请日 2018.12.21

(71)申请人 贵州景峰注射剂有限公司

地址 550018 贵州省贵阳市乌当区高新路
158号

(72)发明人 陈君 冯世明

(74)专利代理机构 贵阳贵知知识产权代理事务
所(普通合伙) 52115

代理人 施冬兰 蒋琳琳

(51)Int.Cl.

A61K 9/08(2006.01)

A61K 31/7056(2006.01)

A61K 47/02(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

权利要求书2页 说明书15页

(54)发明名称

一种克林霉素磷酸酯配液及其制备方法

(57)摘要

一种克林霉素磷酸酯配液及其制备方法,由以下成份按以下配比制成:克林霉素磷酸酯500份-700份、氢氧化钠35份-55份、注射用水1700份-3000份、活性炭2份-10份,采用原料与PH调节剂逐步按比例加入溶解法等工艺制成,本发明的方法大大提高药液溶解均一性,杜绝了产品的氧化过程,提高了产品生产过程中的无菌保障水平,减少了注射液的气泡量;并大大缩短了配液过程溶解时间,过滤时间,降低了生产成本,特别适合工业化生产,该溶解方法不仅适用于注射用克林霉素磷酸酯配液过程,更适用于以克林霉素磷酸酯为原料氢氧化钠做为PH调节剂的其他产品配液过程。

1. 一种克林霉素磷酸酯配液, 其特征在于, 由以下成份按以下配比制成: 克林霉素磷酸酯500份-700份、氢氧化钠35份-55份、注射用水1700份-3000份、活性炭2份-10份。

2. 根据权利要求1所述的克林霉素磷酸酯配液, 其特征在于, 由以下成份按以下配比制成: 克林霉素磷酸酯550份-650份、氢氧化钠40份-50份、注射用水2000份-2600份、活性炭4份-8份。

3. 根据权利要求1所述的克林霉素磷酸酯配液, 其特征在于, 由以下成份按以下配比制成: 克林霉素磷酸酯600份、氢氧化钠46.4份、注射用水2353.6份、活性炭6份。

4. 一种制备权利要求1-3任一项所述克林霉素磷酸酯配液的方法, 其特征在于, 该方法包括以下步骤:

(1) 按配方比例准备各成份;

(2) 先取配方量的氢氧化钠, 加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

(3) 打开冷冻水系统, 向配液罐中加入冷却后注射用水, 降温至 $18 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 关闭冷冻水系统, 开动搅拌; 在搅拌速率40%-60%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入, 物料加入完毕, 搅拌至主药完全溶解, 溶解过程不进行降温, 加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 控制PH值;

(4) 加入活性炭, 补加注射用水至配液总量, 配液罐中充填惰性气体, 将压力控制在0~0.1MPa范围内, 继续搅拌预溶解30-50分钟, 停止搅拌;

(5) 搅拌完毕, 将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压保护下, 密闭静置;

(6) 静置, 在温度 20°C - 35°C 下同时进行脱碳及一次除菌过滤, 过滤结束, 放于无菌储罐储存。

5. 根据权利要求3所述克林霉素磷酸酯配液的方法, 其特征在于, 该方法包括以下步骤:

(1) 按配方比例准备各成份;

(2) 先取配方量的氢氧化钠, 加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

(3) 打开冷冻水系统, 向配液罐中加入冷却后注射用水, 降温至 $18 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 关闭冷冻水系统, 开动搅拌; 在搅拌速率50%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入, 物料加入完毕, 搅拌至主药完全溶解, 溶解过程不进行降温, 加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 控制PH值;

(4) 加入活性炭, 补加注射用水至配液总量, 配液罐中充填惰性气体, 将压力控制在0~0.1MPa范围内, 继续搅拌预溶解40分钟, 停止搅拌;

(5) 搅拌完毕, 将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压保护下, 密闭静置;

(6) 静置, 在温度 30°C 下同时进行脱碳及一次除菌过滤, 过滤结束, 放于无菌储罐储存。

6. 根据权利要求4或5所述的克林霉素磷酸酯配液的方法, 其特征在于, 步骤(3)所述控制PH值为6.1-6.7。

7. 根据权利要求4或5所述的克林霉素磷酸酯配液的方法, 其特征在于, 步骤(4)所述的惰性气体是经过除菌过滤器过滤的氮气。

8. 根据权利要求7所述的克林霉素磷酸酯配液的方法, 其特征在于所述除菌过滤器孔径为 $0.22\mu\text{m}$ 。

9. 根据权利要求4或5所述的克林霉素磷酸酯配液的方法, 其特征在于步骤(5)所述正

压为0.1MPa-0.3MPa。

10.根据权利要求4或5所述的克林霉素磷酸酯配液的方法,其特征在于步骤(6)所述的静置时间为30分钟-60分钟。

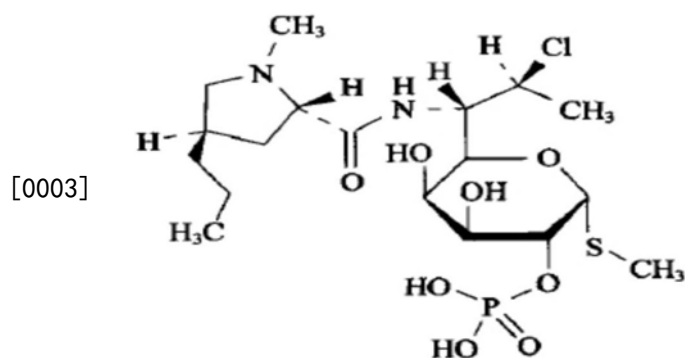
一种克林霉素磷酸酯配液及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药发明领域,具体涉及一种克林霉素磷酸酯配液及其制备方法。

背景技术

[0002] 本品为7-氯-6,7,8-三脱氧-6-(1-甲基-反-4-丙基-L-2-吡咯烷甲酰氨基)-1-硫代-L-苏式- α -D-吡喃半乳糖甲苷-2-二氢磷酸酯。按无水物计算,含克林霉素($C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$)不得少于77.0%。分子式: $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$,分子量:504.97。结构式如下:。



[0004] 克林霉素磷酸酯分子结构中含有酯键,硫甲基,卤素等活性基团,易发生水解,氧化,取代,消除,重排反应。分子中含有硫原子,易被氧化产生高价硫,或在酸性条件下磷酸酯键和硫甲基易水解。在碱性或受热时化合物容易产生卤素水解和消除反应,除此之外还会发生异构化反应。

[0005] 注射用克林霉素磷酸酯一般为0.3g/瓶或0.6g/瓶,配液常采用先加原料再加入氢氧化钠溶液和温度一直控制在 18 ± 2 摄氏度,在 18 ± 2 摄氏度,先加入原料在加入氢氧化钠溶液一般配料用溶解在3小时,脱碳及除菌过滤总量250KG需要3小时以上。

[0006] 中国专利申请CN201110055717.2公布了一种克林霉素磷酸酯注射液,其特征在于:它是由下述重量配比的原料制备而成:克林霉素磷酸酯178.2份、氢氧化钠3.36-3.68份、注射用水1000份;它是由如下述步骤制备而成:a、称取克林霉素磷酸酯178.2份、氢氧化钠3.36-3.68份、注射用水1000份;b、先取84-92份注射用水,加入氢氧化钠,制备成1mol/L的氢氧化钠水溶液;c、取300-600份注射用水,再加入b步骤制得的氢氧化钠水溶液,混匀后,再加入克林霉素磷酸酯,搅拌至完全溶解,溶液备用;d、在c步骤制得的溶液中加入0.1-0.3%w/v药用活性炭,搅拌,补加余量注射用水,搅拌吸附15-45分钟;e、脱炭;f、无菌灌装,即得本发明克林霉素磷酸酯注射液;其中,b至e步骤保持恒温,温度为 $65^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。

[0007] 上述传统工艺方法均有诸多缺陷:

[0008] 1.传统的加料方式和控温方式溶解时间较长,能耗较大,导致生产成本低;不利于大生产操作。

[0009] 2.克林霉素磷酸酯溶解后粘性较强,未及时溶解容易结块,结块后溶解难度加大,产品均一性难以保证。

[0010] 3.溶解过程温度过低,原料溶解难度加大,溶解时间延长,产品均一性难以保证。

[0011] 4.过滤前未静置,气泡过多,过滤时容易进入空气,导致过滤速度降低。

[0012] 基于上述缺陷,发明人通过大量的试验研究,调整配方量,优化工艺,解决了上述缺陷。

发明内容

[0013] 本发明的目的是解决以下问题:1.传统的加料方式和控温方式溶解时间较长,能耗较大,导致生产成本低;不利于大生产操作;2.克林霉素磷酸酯溶解后粘性较强,未及时溶解容易结块,结块后溶解难度加大,产品均一性难以保证;3.溶解过程温度过低,原料溶解难度加大,溶解时间延长,产品均一性难以保证。4.过滤前未静置,气泡过多,过滤时容易进入空气,导致过滤速度降低。

[0014] 本发明的另一目的是提供一种克林霉素磷酸酯配液。

[0015] 本发明的另一目的是提供一种一种克林霉素磷酸酯配液的方法。

[0016] 本发明所述的克林霉素磷酸酯配液由以下成份按以下配比制成:克林霉素磷酸酯500份-700份、氢氧化钠35份-55份、注射用水1700份-3000份、活性炭2份-10份。

[0017] 优选的,本发明所述的克林霉素磷酸酯配液由以下成份按以下配比制成:克林霉素磷酸酯550份-650份、氢氧化钠40份-50份、注射用水2000份-2600份、活性炭4份-8份。

[0018] 进一步优选的,本发明所述的克林霉素磷酸酯配液由以下成份按以下配比制成:克林霉素磷酸酯600份、氢氧化钠46.4份、注射用水2353.6份、活性炭6份。

[0019] 本发明所述克林霉素磷酸酯配液的方法包括以下步骤:

[0020] (1)按配方比例准备各成份;

[0021] (2)先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0022] (3)打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻水系统,开动搅拌;在搅拌速率40%-60%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值;

[0023] (4)加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填惰性气体,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解30-50分钟,停止搅拌;

[0024] (5)搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压保护下,密闭静置;

[0025] (6)静置,在温度 20°C - 35°C 下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0026] 优选的,本发明所述克林霉素磷酸酯配液的方法包括以下步骤:

[0027] (1)按配方比例准备各成份;

[0028] (2)先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0029] (3)打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻水系统,开动搅拌;在搅拌速率50%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值;

[0030] (4)加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填惰性气体,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解40分钟,停止搅拌;

[0031] (5)搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压保护下,密闭静置;

- [0032] (6) 静置,在温度30℃下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。
- [0033] 上述所述控制PH值为6.1-6.7。
- [0034] 上述所述的惰性气体是经过除菌过滤器过滤的氮气。
- [0035] 上述所述除菌过滤器孔径为0.22um。
- [0036] 上述所述正压为0.1MPa-0.3MPa。
- [0037] 上述所述的静置时间为30分钟-60分钟。
- [0038] 本发明所述份量单位可以是毫克、克、千克等医药领域公知的重量单位。
- [0039] 所述主药完全溶解是指肉眼观察无颗粒。
- [0040] 所述20%的氢氧化钠溶液是指称取20g氢氧化钠,加80g注射用水配制而成。
- [0041] 本发明与现有技术相比,具有以下优点:
- [0042] (1) 本发明采用原料与PH调节剂逐步按比例加入溶解法,将克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml比例逐步加入,使克林霉素磷酸酯在短时间内通过搅拌运动与氢氧化钠溶液混匀,提高了PH值和温度,缩短了溶解时间,克服了传统工艺方法克林霉素磷酸溶解不完全容易结块,不易扩散,流动性差导致的药液均一性差的缺陷。
- [0043] (2) 本发明溶解结束后采用惰性气体正压保护,有效隔绝了氧气,提高了产品的无菌保障和产品质量的稳定性。
- [0044] (3) 搅拌溶解虽然产生了大量气泡,但本发明中气泡是惰性气体,并且通过正压保护下的静置和活性炭吸附去除气泡,克服了传统工艺气泡多且不易散去的缺陷。
- [0045] (4) 传统工艺溶解需要3小时,过滤需要3小时,本发明采用后搅拌溶解0.5小时,减少了溶解时间,过滤需要1小时,缩短了过滤时间,降低了生产成本。
- [0046] (5) 本发明与对比例相比(申请号:CN201110055717.2),本发明未发现结块现象,稳定性好,无气泡,各项指标合格,不溶性微粒 $\geq 25\mu\text{m}$ 微粒最高才80粒,而对比例1表面有结块,人工协助搅拌后消失,有少量气泡,不溶性微粒 $\geq 25\mu\text{m}$ 微粒达521粒。
- [0047] 总之,本发明的方法大大提高药液溶解均一性,杜绝了产品的氧化过程,提高了产品生产过程中的无菌保障水平,减少了注射液的气泡量;并大大缩短了配液过程溶解时间,过滤时间,降低了生产成本,特别适合工业化生产,该溶解方法不仅适用于注射用克林霉素磷酸酯配液过程,更适用于以克林霉素磷酸酯为原料氢氧化钠做为PH调节剂的其他产品配液过程。

具体实施方式

- [0048] 以下实施例用于说明本发明,但不用来限制本发明的范围。
- [0049] 实施例1
- [0050] 成分:克林霉素磷酸酯500g、氢氧化钠35g、注射用水1700g、活性炭2g。
- [0051] 按以下任一制备方法制成:
- [0052] 制备方法(一)
- [0053] (1) 按配方比例准备各成份;
- [0054] (2) 先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;
- [0055] (3) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻

水系统,开动搅拌;在搅拌速率40%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值为6.1-6.7;

[0056] (4) 加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填经过孔径为0.22um除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解30分钟,停止搅拌;

[0057] (5) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.1MPa保护下,密闭静置;

[0058] (6) 静置30分钟,在温度 20°C 下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0059] 制备方法(二)

[0060] (1) 按配方比例准备各成份;

[0061] (2) 先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0062] (3) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻水系统,开动搅拌;在搅拌速率60%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值为6.1-6.7;

[0063] (4) 加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填经过孔径为0.22um除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解50分钟,停止搅拌;

[0064] (5) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.3MPa保护下,密闭静置;

[0065] (6) 静置60分钟,在温度 35°C 下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0066] 制备方法(三)

[0067] (1) 按配方比例准备各成份;

[0068] (2) 先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0069] (3) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻水系统,开动搅拌;在搅拌速率50%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值6.1-6.7;

[0070] (4) 加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填经过孔径为0.22um除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解40分钟,停止搅拌;

[0071] (5) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.1MPa保护下,密闭静置;

[0072] (6) 静置30分钟,在温度 30°C 下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0073] 实施例2

[0074] 成分:克林霉素磷酸酯700g、氢氧化钠55g、注射用水3000g、活性炭10g。

[0075] 实施例2按以下任一制备方法制成

[0076] 制备方法(一)

[0077] (1) 按配方比例准备各成份;

[0078] (2) 先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0079] (3) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻

水系统,开动搅拌;在搅拌速率40%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值为6.1-6.7;

[0080] (4) 加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填经过孔径为0.22um除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解30分钟,停止搅拌;

[0081] (5) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.1MPa保护下,密闭静置;

[0082] (6) 静置30分钟,在温度 20°C 下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0083] 制备方法(二)

[0084] (1) 按配方比例准备各成份;

[0085] (2) 先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0086] (3) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻水系统,开动搅拌;在搅拌速率60%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值为6.1-6.7;

[0087] (4) 加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填经过孔径为0.22um除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解50分钟,停止搅拌;

[0088] (5) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.3MPa保护下,密闭静置;

[0089] (6) 静置60分钟,在温度 35°C 下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0090] 制备方法(三)

[0091] (1) 按配方比例准备各成份;

[0092] (2) 先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0093] (3) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻水系统,开动搅拌;在搅拌速率50%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值6.1-6.7;

[0094] (4) 加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填经过孔径为0.22um除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解40分钟,停止搅拌;

[0095] (5) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.1MPa保护下,密闭静置;

[0096] (6) 静置30分钟,在温度 30°C 下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0097] 实施例3

[0098] 成分:克林霉素磷酸酯550g、氢氧化钠40g、注射用水2000g、活性炭4g。

[0099] 实施例3按以下任一制备方法制成

[0100] 制备方法(一)

[0101] (1) 按配方比例准备各成份;

[0102] (2) 先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0103] (3) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻

水系统,开动搅拌;在搅拌速率40%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值为6.1-6.7;

[0104] (4) 加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填经过孔径为0.22um除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解30分钟,停止搅拌;

[0105] (5) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.1MPa保护下,密闭静置;

[0106] (6) 静置30分钟,在温度 20°C 下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0107] 制备方法(二)

[0108] (1) 按配方比例准备各成份;

[0109] (2) 先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0110] (3) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻水系统,开动搅拌;在搅拌速率60%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值为6.1-6.7;

[0111] (4) 加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填经过孔径为0.22um除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解50分钟,停止搅拌;

[0112] (5) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.3MPa保护下,密闭静置;

[0113] (6) 静置60分钟,在温度 35°C 下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0114] 制备方法(三)

[0115] (1) 按配方比例准备各成份;

[0116] (2) 先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0117] (3) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻水系统,开动搅拌;在搅拌速率50%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值6.1-6.7;

[0118] (4) 加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填经过孔径为0.22um除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解40分钟,停止搅拌;

[0119] (5) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.1MPa保护下,密闭静置;

[0120] (6) 静置30分钟,在温度 30°C 下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0121] 制备方法(三)

[0122] (1) 按配方比例准备各成份;

[0123] (2) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻水系统,开动搅拌;在搅拌速率50%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,PH控制6.1-6.7;

[0124] (3) 加入活性炭,定容,定容结束,配液罐中充填经过除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解40分钟,停止搅拌;

[0125] (4) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.1MPa保护下,密闭静置;

[0126] (5) 静置0.5小时,在温度30℃下进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0127] 实施例4

[0128] 成分:克林霉素磷酸酯650g、氢氧化钠50g、注射用水2600g、活性炭8g。

[0129] 实施例4按以下任一方法制成:

[0130] 制备方法(一)

[0131] (1) 按配方比例准备各成份;

[0132] (2) 先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0133] (3) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻水系统,开动搅拌;在搅拌速率40%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值为6.1-6.7;

[0134] (4) 加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填经过孔径为0.22um除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解30分钟,停止搅拌;

[0135] (5) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.1MPa保护下,密闭静置;

[0136] (6) 静置30分钟,在温度20℃下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0137] 制备方法(二)

[0138] (1) 按配方比例准备各成份;

[0139] (2) 先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0140] (3) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻水系统,开动搅拌;在搅拌速率60%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值为6.1-6.7;

[0141] (4) 加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填经过孔径为0.22um除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解50分钟,停止搅拌;

[0142] (5) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.3MPa保护下,密闭静置;

[0143] (6) 静置60分钟,在温度35℃下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0144] 制备方法(三)

[0145] (1) 按配方比例准备各成份;

[0146] (2) 先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0147] (3) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻水系统,开动搅拌;在搅拌速率50%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值6.1-6.7;

[0148] (4) 加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填经过孔径为0.22um除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解40分钟,停止搅拌;

[0149] (5) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.1MPa保护下,密闭静置;

[0150] (6) 静置30分钟,在温度30℃下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0151] 实施例5

[0152] 成分:克林霉素磷酸酯600g、氢氧化钠46.4g、注射用水2353.6g、活性炭6g。

[0153] 实施例5按以下任一制备方法制成

[0154] 制备方法(一)

[0155] (1) 按配方比例准备各成份;

[0156] (2) 先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0157] (3) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻水系统,开动搅拌;在搅拌速率40%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值为6.1-6.7;

[0158] (4) 加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填经过孔径为0.22um除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解30分钟,停止搅拌;

[0159] (5) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.1MPa保护下,密闭静置;

[0160] (6) 静置30分钟,在温度20℃下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0161] 制备方法(二)

[0162] (1) 按配方比例准备各成份;

[0163] (2) 先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0164] (3) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻水系统,开动搅拌;在搅拌速率60%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值为6.1-6.7;

[0165] (4) 加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填经过孔径为0.22um除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解50分钟,停止搅拌;

[0166] (5) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.3MPa保护下,密闭静置;

[0167] (6) 静置60分钟,在温度35℃下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0168] 制备方法(三)

[0169] (1) 按配方比例准备各成份;

[0170] (2) 先取配方量的氢氧化钠,加注射用水配置成20%的氢氧化钠溶液;

[0171] (3) 打开冷冻水系统,向配液罐中加入冷却后注射用水,降温至 $18\pm 2^{\circ}\text{C}$,关闭冷冻水系统,开动搅拌;在搅拌速率50%下为25Hz时按克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入,物料加入完毕,搅拌至主药完全溶解,溶解过程不进行降温,加完氢氧化钠溶液后配液温度保持 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,控制PH值6.1-6.7;

[0172] (4) 加入活性炭,补加注射用水至配液总量,配液罐中充填经过孔径为0.22um除菌过滤器过滤的氮气,将压力控制在0~0.1MPa范围内,继续搅拌预溶解40分钟,停止搅拌;

[0173] (5) 搅拌完毕,将克林霉素磷酸酯溶液在氮气正压0.1MPa保护下,密闭静置;

[0174] (6) 静置30分钟,在温度30℃下同时进行脱碳及一次除菌过滤,过滤结束,放于无菌储罐储存。

[0175] 试验例:

[0176] 一、配方及制备方法来源说明:

[0177] 贵州景峰注射剂有限公司是专门从事注射剂研发、生产的公司,其技术人员在研究中发现传统的克林霉素磷酸酯配液存在以下问题:1.传统的加料方式和控温方式溶解时间较长,能耗较大,导致生产成本低;不利于大生产操作;2.克林霉素磷酸酯溶解后粘性较强,未及时溶解容易结块,结块后溶解难度加大,产品均一性难以保证;3.溶解过程温度过低,原料溶解难度加大,溶解时间延长,产品均一性难以保证。4.过滤前未静置,气泡过多,过滤时容易进入空气,过滤温度低,导致过滤速度降低。因此本发明通过大量的试验,将配方及制备方法进行了优化,具体为:

[0178] 1) 将配方比例进行调整。

[0179] 2) 为了解决克林霉素磷酸酯溶解不完全、容易结块,不易扩散,流动性差导致的药液均一性差的缺陷,发明人通过将克林霉素磷酸酯设定不同加入方式与加入比例的试验,大量的试验后发现采取将克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml比例逐步加入,使克林霉素磷酸酯在短时间内通过搅拌运动与氢氧化钠溶液混匀,提高了PH值和温度,缩短了溶解时间。

[0180] 3) 为了提高产品的无菌保障和产品质量的稳定性,发明人将溶解结束后的溶液采取加惰性气体与不加惰性气体两种方式进行试验,结果发现溶解结束后采用惰性气体保护,有效隔绝了氧气,提高了产品的无菌保障和产品质量的稳定性。

[0181] 4) 在搅拌溶解过程中产生了大量的气泡,但通过进一步试验发现气泡为惰性气体,为了进一步解决气泡问题,通过试验后采取正压保护下的静置并用适量的活性炭吸附去除气泡,克服了传统工艺气泡多且不易散去的问题。

[0182] 5) 为了解决传统工艺溶解时间长,过滤时间长,本发明采用后搅拌溶解0.5小时,减少了溶解时间,过滤需要1小时,缩短了过滤时间,降低了生产成本。

[0183] 二、配方比例筛选试验

[0184] 1材料与方法

[0185] 1.1材料高效液相分析仪(日本岛津),冻干机(湖南楚天科技股份有限公司),灌装机(湖南楚天科技股份有限公司),原料(天方药业有限公司),注射液克林霉素磷酸酯(自制)。

[0186] 1.2方法

[0187] 1.2.1注射用克林霉素磷酸酯的制备配料罐内先加入适量注射用水,加入600g克林霉素磷酸酯,加入氢氧化钠溶液适量助溶,定容至3000ml后,搅拌溶解后以6g的活性炭吸附30min后脱碳,然后经0.45微孔滤膜脱碳后经0.22μm除菌过滤。经检测合格后每支装量3ml灌装并置冻干机中冻干。

[0188] 1.2.2注射用粉针含量及有关物质的测定

[0189] 1.2.2.1色谱条件色谱柱:C18柱;流动相:以磷酸二氢钾溶液(取磷酸二氢钾10.54g溶于775ml水,用磷酸调节pH值至2.5)-乙腈(775:225);检测波长:210nm;进样量:20

μl。

[0190] 1.2.2.2含量测定方法取本品(粉针)适量,用流动相稀释成1ml中含克林霉素0.6mg的溶液,作为供试品溶液。另取克林霉素磷酸酯对照品,同法稀释。按外标法计算含量。

[0191] 1.2.2.3有关物质测定方法取本品(粉针)适量,用流动相稀释成1ml中含克林霉素2mg的溶液,作为供试品溶液。精密量取其适量,加流动相制成1ml中含克林霉素80μg的溶液,作为对照溶液。供试品溶液中杂质峰总和不得大于对照溶液主成份的6%。

[0192] 1.2.3处方筛选及工艺优化

[0193] 装量确定:原料0.6g通过助溶的方法分别溶解于2.5、3.0、3.5ml,发现2.5ml不能完全溶解,3.5ml做冻干装量有点偏大,优选3.0ml;②赋形剂确定:取3g原料溶解于20ml水中,分别加入1%、3%、5%的甘露醇做赋形剂,同一台冻干机冻干,观察成品的性状和澄清度,综合决定不加赋形剂为最佳;③增溶方法确定:分别用加入甘油、加入氢氧化钠溶液、加热至40℃~50℃搅拌三种方法,从安全性和成本方面考虑,采用加入氢氧化钠溶液的方法;④产品稳定性的影响由于原料对空气中的氧气敏感,故分别用氮气、压缩空气进行保压。通过对比观察成品的有关物质,最终选用氮气;⑤活性炭用量的确定:分别加入2g、4g、6g、8g、10g的活性炭,同样吸附30分钟后脱碳。检测脱碳后可见异物,细菌内毒素含量。选择对主料吸附较少,但是又能保证药液可见异物和细菌内毒素合格的比例。最终最佳方案为6g的活性炭,优选2g、4g、8g的活性炭。

[0194] 1.2.4稳定性试验

[0195] 室温长期实验将上市包装的注射用克林霉素磷酸酯置于室温条件(25℃RH60%)下,分别于0、6、12、18、24个月取样检测有关项目,并与0时数据比较。数据如下:

[0196]

放置时间	性状	含量	酸度	总杂质
0	白色疏松块状物	101.4	6.6	1.4
6	白色疏松块状物	101.0	6.6	1.6
12	白色疏松块状物	100.6	6.6	2.2
18	白色疏松块状物	99.7	6.6	2.3
24	白色疏松块状物	99.2	6.6	2.7

[0197] 2.结果

[0198] 通过处方筛选、稳定性试验确定了注射用克林霉素磷酸酯的处方和制备工艺,处方合理,工艺可行,质量稳定。样品经室温留样2年,质量均符合国家现行的质量标准,本品有效期暂定为24个月。

[0199] 三、工艺筛选试验

[0200] 1、将克林霉素磷酸酯:20%氢氧化钠溶液逐步加入设置三个比例,观察溶解克林霉素磷酸酯用时、出现的现象,结果见表1。

[0201] 表1克林霉素磷酸酯:20%氢氧化钠溶液逐步加入比例筛选表

[0202]

序号	克林霉素磷酸酯 (g)	20%氢氧化钠溶液(ml)	配料溶解克林霉素磷酸酯用时	出现现象
1	4.2	1	1 小时 15 分	无结块
2	6.2	1	1 小时 40 分	无结块
3	8.2	1	2 小时	表面有结块, 人工协助搅拌后消失

[0203] 从表1可以看出:用克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml的比例逐步加入无结块,而比例为8.2:1时表面有结块,人工协助搅拌后消失,因此优选参数为4.2g:1ml。

[0204] 2、为了提高产品的无菌保障和产品质量的稳定性,发明人将溶解结束后的溶液采取加惰性气体与不加惰性气体两种方式进行试验,结果见表2:

[0205] 表2:加惰性气体与不加惰性气体试验结果表

[0206]

序号	方式	结果
1	不加惰性气体	表面药液有部分被氧化变黄现象, 成品检测杂质总量为 2.7%。
2	加惰性气体	表面药液无氧化变黄现象, 成品检测杂质总量为 1.4%。

[0207] 从表2可以看出:加加惰性气体产品被保护,不会被氧化变黄,且产品无菌、质量稳定性更有保障,因此工艺优选加惰性气体处理。

[0208] 3、氮气正压压力筛选试验

[0209] 在搅拌溶解过程中产生了大量的气泡,为了进一步解决气泡问题,设置不同的正压参数,观察气泡情况,结果见表3。

[0210] 表3氮气正压压力筛选试验表

[0211]

序号	正压参数 (MPa)	结果
1	0.3	气泡量较少
2	0.2	气泡量较少
3	0.1	气泡量较少

[0212] 从表3可知,正压压力为0.1-0.3MPa时气泡量均较少,为节约成本和操作安全考虑,因此工艺优选0.1MPa。

[0213] 4、静置时间筛选试验

[0214] 氮气正压时间为10分钟时有少量气泡,因此发明人对静置时间进行了研究,将静置时间设置三个参数,观察气泡情况,结果见表4。

[0215] 表4静置时间筛选试验表

[0216]

序号	静置时间	结果
----	------	----

1	60分钟	无气泡
2	30分钟	无气泡
3	10分钟	有少量气泡

[0217] 从表4可知,静置10分钟有少量气泡,静置30分钟与60分钟无气泡,30分钟时间较短,因此优选工艺参数为30分钟。

[0218] 表5脱碳温度考察试验表

[0219]

序号	温度	结果
1	20℃	脱碳效果较好,但滤过液量低,过滤时间延长,成品杂质指标为1.6%
2	30℃	脱碳效果较好,滤过液量增加,成品杂质指标为1.4%
3	35℃	脱碳效果较好,过滤速度提高,成品杂质检测指标达6.8%

[0220] 从表5可知,可行脱碳温度为35℃,较好脱碳温度为20℃,最佳脱碳温度为30℃。

[0221] 5、不同配置方法溶解时间及出现现象对比

[0222] 为了进一步考察不同配置方法溶解时间及出现现象,设置了两种方式:1)加完克林霉素磷酸酯原料后加氢氧化钠溶液,配液温度一直保持 18 ± 2 度;2)克林霉素磷酸酯原料加氢氧化钠溶液按比例逐步加入,配液温度30度左右,结果见表5:

[0223]

表 5：不同配液方法配制溶解时间及出现现象对比				
采用配液方法及参数	批次	配料溶解克林霉素磷酸酯用时	出现现象	过滤注射用克林霉素磷酸酯（中间产品）用时
加完克林霉素磷酸酯原料后加氢氧化钠溶液，配液温度一直保持 18 ± 2 度	17060102	3 小时 30 分钟	表面有结块，人工协助搅拌后消失	4 小时
加完克林霉素磷酸酯原料后加氢氧化钠溶液，配液温度一直保持 18 ± 2 度	17060202	3 小时	表面有结块，人工协助搅拌后消失	5 小时 23 分钟
加完克林霉素磷酸酯原料后加氢氧化钠溶液，配液温度一直保持 18 ± 2 度	17060302	3 小时 18 分钟	表面有结块，人工协助搅拌后消失	3 小时 21 分钟
加完克林霉素磷酸酯原料后加氢氧化钠溶液，配液温度一直保持 18 ± 2 度	17060402	2 小时 48 分钟	表面有结块，人工协助搅拌后消失	4 小时
克林霉素磷酸酯原料加氢氧化钠溶液按比例逐步加入，配液温度 30 度左右	17100102	1 小时 34 分钟	未发现结块现象	1 小时 3 分钟
克林霉素磷酸酯原料加氢氧化钠溶液按比例逐步加入，配液温度 30 度左右	17100201	1 小时 25 分钟	未发现结块现象	56 分钟
克林霉素磷酸酯原料加氢氧化钠溶液按比例逐步加入，配液温度 30 度左右	17100302	1 小时 20 分钟	未发现结块现象	1 小时 20 分钟
克林霉素磷酸酯原料加氢氧化钠溶液按比例逐步加入，配液温度 30 度左右	17100401	1 小时 27 分钟	未发现结块现象	1 小时 14 分钟
克林霉素磷酸酯原料加氢氧化钠溶液按比例逐步加入，配液温度 30 度左右	17100502	1 小时 28 分钟	未发现结块现象	50 分钟
克林霉素磷酸酯原料加氢氧化钠溶液按比例逐步加入，配液温度 30 度左右	17100601	1 小时 7 分钟	未发现结块现象	1 小时 7 分钟
克林霉素磷酸酯原料加氢氧化钠溶液按比例逐步加入，配液温度 30 度左右	17110101	1 小时 16 分钟	未发现结块现象	1 小时 11 分钟
克林霉素磷酸酯原料加氢氧化钠溶液按比例逐步加入，配液温度 30 度左右	17110201	1 小时 17 分钟	未发现结块现象	1 小时 17 分钟
克林霉素磷酸酯原料加氢氧化钠溶液按比例逐步加入，配液温度 30 度左右	17110301	1 小时 8 分钟	未发现结块现象	1 小时 8 分钟

[0224] 从表5可以看出,1) 加完克林霉素磷酸酯原料后加氢氧化钠溶液,配液温度一直保

持 18 ± 2 度表面有结块,人工协助搅拌后消失,配料溶解克林霉素磷酸酯用时在2小时48分钟以上,过滤注射用克林霉素磷酸酯(中间产品)用时在3小时21分钟以上;2)克林霉素磷酸酯原料加氢氧化钠溶液按比例逐步加入,配液温度30度左右未发现结块现象,配料溶解克林霉素磷酸酯用时在1小时左右,过滤注射用克林霉素磷酸酯(中间产品)用时在1小时左右。

[0225] 6、本发明与对比例实验

[0226] 6.1样品:本发明实施例与对比例1(申请号:CN201110055717.2)

[0227] 6.2本发明制备方法:

[0228] 6.2.1本发明实施1制备方法(一)制出的产品,简称本发明一。

[0229] 6.2.2本发明实施1制备方法(二)制出的产品,简称本发明二。

[0230] 6.2.3本发明实施1制备方法(三)制出的产品,简称本发明三。

[0231] 6.3对比例1制备方法:

[0232] 克林霉素磷酸酯178.2份、氢氧化钠3.36-3.68份、注射用水1000份;它是由如下步骤制备而成:a、称取克林霉素磷酸酯178.2份、氢氧化钠3.36-3.68份、注射用水1000份;b、先取84-92份注射用水,加入氢氧化钠,制备成1mol/L的氢氧化钠水溶液;c、取300-600份注射用水,再加入b步骤制得的氢氧化钠水溶液,混匀后,再加入克林霉素磷酸酯,搅拌至完全溶解,溶液备用;d、在c步骤制得的溶液中加入0.1-0.3%w/v药用活性炭,搅拌,补加余量注射用水,搅拌吸附15-45分钟;e、脱炭;f、无菌灌封,即得本发明克林霉素磷酸酯注射液;其中,b至e步骤保持恒温,温度为 $65^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。

[0233] 6.4结果见表6

[0234] 表6对比例与本发明效果表

[0235]

组别 \ 结果	溶解时间	溶解过程是否结块	成品质量	气泡情况
对比例 1	4 小时 10 分	表面有结块, 人工协助搅拌后消失	各项指标均合格, 不溶性微粒 $\geq 25\mu\text{m}$ 微粒达 521 粒	有少量气泡
本发明一	1 小时 5 分	未发现结块现象	各项指标合格, 不溶性微粒 $\geq 25\mu\text{m}$ 微粒达 73 粒	无气泡
本发明二	55 分	未发现结块现象	各项指标合格, 不溶性微粒 $\geq 25\mu\text{m}$ 微粒达 70 粒	无气泡
本发明三	50 分	未发现结块现象	各项指标合格, 不溶性微粒 $\geq 25\mu\text{m}$ 微粒达 80 粒	无气泡

[0236] 从表6可知,本发明未发现结块现象,稳定性好,无气泡,各项指标合格,不溶性微粒 $\geq 25\mu\text{m}$ 微粒最高才80粒,而对比例1表面有结块,人工协助搅拌后消失,有少量气泡,不溶性微粒 $\geq 25\mu\text{m}$ 微粒达521粒。

[0237] 综述,本发明采用原料与PH调节剂逐步按比例加入溶解法,将克林霉素磷酸酯4.2g:20%氢氧化钠溶液1ml比例逐步加入,使克林霉素磷酸酯在短时间内通过搅拌运动与氢氧化钠溶液混匀,提高了PH值和温度,缩短了溶解时间,克服了传统工艺方法克林霉素磷

酸溶解不完全容易结块,不易扩散,流动性差导致的药液均一性差的缺陷。(2) 本发明溶解结束后采用惰性气体正压保护,有效隔绝了氧气,提高了产品的无菌保障和产品质量的稳定性。(3) 搅拌溶解虽然产生了大量气泡,但本发明中气泡是惰性气体,并且通过正压保护下的静置和活性炭吸附去除气泡,克服了传统工艺气泡多且不易散去的缺陷。(4) 传统工艺溶解需要3小时,过滤需要3小时,本发明采用后搅拌溶解0.5小时,减少了溶解时间,过滤需要1小时,缩短了过滤时间,降低了生产成本。(5) 本发明与对比例相比(申请号: CN201110055717.2),本发明未发现结块现象,稳定性好,无气泡,各项指标合格,不溶性微粒 $\geq 25\mu\text{m}$ 微粒最高才80粒,而对比例1表面有结块,人工协助搅拌后消失,有少量气泡,不溶性微粒 $\geq 25\mu\text{m}$ 微粒达521粒。

[0238] 总之,本发明的方法大大提高药液溶解均一性,杜绝了产品的氧化过程,提高了产品生产过程中的无菌保障水平,减少了注射液的气泡量;并大大缩短了配液过程溶解时间,过滤时间,降低了生产成本,特别适合工业化生产,该溶解方法不仅适用于注射用克林霉素磷酸酯配液过程,更适用于以克林霉素磷酸酯为原料氢氧化钠做为PH调节剂的其他产品配液过程。

[0239] 虽然,上文中已经用一般性说明、具体实施方式及试验,对本发明作了详尽的描述,但在本发明基础上,可以对之作出一些修改或改进,这对本领域技术人员而言是显而易见的。因此,在不偏离本发明精神的基础上所做的这些修改或改进,均属于本发明要求保护的