



(10) 授权公告号 CN 114948914 B

(45) 授权公告日 2024. 04. 02

(21) 申请号 202210754775.2

A61P 11/00 (2006.01)

(22) 申请日 2022.06.30

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 114053216 A, 2022.02.18

申请公布号 CN 114948914 A

CN 101389313 A, 2009.03.18

CN 109260180 A, 2019.01.25

(43) 申请公布日 2022.08.30

(73) 专利权人 北京新领先医药科技发展有限公司

张念森等. 氟罗沙星葡萄糖注射液制备工艺的改进.《中国药业》.2003,第12卷(第10期),第55-56页,尤其是第55页左栏第1段、“2.3”,第56页左栏第3段.

地址 100094 北京市海淀区北清路103号中科产业园2号楼3门1-2层

审查员 李汶静

(72) 发明人 马迪 任恒春 李鹏

(51) Int. Cl.

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

一种盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于药物制剂技术领域,涉及一种盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂及其制备方法,单剂量制剂包括以下组分:盐酸莫西沙星40~80mg、渗透压调节剂10~20mg、适量的pH调节剂及注射用水。本发明处方中辅料种类少且安全性高,制备的制剂稳定性好,可用于产业化。

1. 一种盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂,其特征在于,单剂量以2mL计包括:盐酸莫西沙星40~80mg、渗透压调节剂10~20mg、pH调节剂及注射用水;所述渗透压调节剂为氯化钠、氯化钾中的一种或多种;所述pH调节剂为氢氧化钠,所述溶液剂的pH值为4.6;所述溶液剂不含表面活性剂和金属络合物;所述溶液剂的渗透压摩尔浓度控制在280mOsm/L-288mOsm/L。

2. 根据权利要求1所述的雾化吸入用溶液剂,其特征在于,所述渗透压调节剂为氯化钠。

3. 根据权利要求1所述的雾化吸入用溶液剂,其特征在于,所述溶液剂单剂量灌装量为2.2~2.3mL。

4. 根据权利要求1所述的雾化吸入用溶液剂,其特征在于,采用PARIP1us™压缩雾化器进行雾化,所述吸入用溶液剂的质量中值空气动力学直径为2~5 $\mu$ m,微细粒子百分比为30%~70%,雾化给药时间为10~20min。

5. 一种根据权利要求1所述雾化吸入用溶液剂的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 配液前使用0.02~0.05%的EDTA-2Na冲洗管道;

(2) 将氯化钠溶解在总体积80~90%、温度为30~60℃的注射用水中,搅拌至完全溶解,形成氯化钠水溶液;

(3) 向氯化钠水溶液中加入盐酸莫西沙星,搅拌至完全溶解,再加入0.5mol/L的氢氧化钠溶液,调节pH至4.6,搅拌均匀;

(4) 加注射用水定容至总体积,搅拌均匀,制备成中间体药液,质量检测;

(5) 检测合格的中间体药液依次经过0.45 $\mu$ m和0.22 $\mu$ m过滤器过滤,采用吹灌封一体灌封设备,并灌装于2mL聚丙烯塑料安瓿瓶中;

(6) 采用高压蒸汽灭菌,121℃灭菌15min;

(7) 采用高压放电检漏仪进行检漏、灯检、贴签;

(8) 采用聚酯/铝/聚乙烯药用复合膜进行次级密封包装;

(9) 成品包装入库,质量全检,获得合格的盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂。

## 一种盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂技术领域,涉及一种盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是一种常见的以持续气流受限为特征的可以预防和治疗疾病,气流受限进行性发展,与气道和肺脏对有毒颗粒或气体的慢性炎性反应增强有关,可进一步发展为肺心病和呼吸衰竭的常见慢性疾病。该疾病致残率和病死率很高,全球40岁以上发病率已高达9%~10%。

[0003] 慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)全球倡议(GOLD)2022新增慢阻肺患病率数据来自2017年全球疾病负担研究报告,该研究估计2017年全球慢阻肺的时点患病率为3.92%(95%CI(3.52%,4.32%)),慢阻肺导致的病死率估计为42/10万(占有原因死亡的4.72%),估计伤残调整寿命年率为1068.02/10万。在美国,预计未来20年治疗慢阻肺的费用为8000.9亿美元,即每年约400亿美元。不同性别人群慢阻肺患病率存在差异,在北美洲(8.07%vs.7.30%)和城市环境(13.03%vs.8.34%)观察到女性慢阻肺患病率最高。

[0004] 莫西沙星(Avelox)为第四代氟喹诺酮类抗生素,其对革兰阴性菌、革兰阳性菌、支原体、衣原体及脊髓炎病毒等均具有良好的抗菌活性。盐酸莫西沙星在临床上应用于治疗上呼吸道和下呼吸道感染,如急性鼻窦炎、慢性支气管炎发作、社区获得性肺炎,以及皮肤和软组织感染等,其对常见呼吸道病原菌有很强的抗菌活性,尤其对下呼吸道感染有较好的疗效,它穿透力强,在肺组织中也能保持较高的浓度,对肺部感染疗效显著。慢性阻塞性肺病与慢性支气管炎密切相关,而莫西沙星对慢性支气管炎急性发作以及慢性阻塞性肺病细菌感染有独特的疗效,今后这方面的市场需求很大。

[0005] 目前已开发上市的盐酸莫西沙星剂型包括片剂、注射剂和滴眼剂。其中口服片剂对胃肠道不良反应较为严重,最为严重的是肝肾毒性,可导致患者的死亡;静脉滴注给药时也需要严格控制滴加速度,避免引起心血管系统反应。因此需研发一种新的安全、有效的给药方式,来降低莫西沙星在使用过程中的不良反应。

[0006] 吸入制剂是一种通过肺部给药的特殊剂型,通过局部给药的方式可以快速、直接地进入肺部发挥药效,降低给药剂量,提高药物疗效。主要分为干粉吸入、气雾剂及雾化吸入剂。吸入制剂对于哮喘、COPD、呼吸道感染、囊性纤维化、肺心病、肺动脉高压等呼吸系统疾病有较好的治疗优势,特别方便于儿童、老年、重患用药,且该疗法已多次被写进专家共识和诊疗指南。制剂开发时,处方组成对雾化吸入剂的质量稳定性有较大影响,专利CN109260180A公开了一种盐酸莫西沙星雾化吸入制剂,组分中含有表面活性剂和金属络合物,处方组成复杂且制备时需要充氮气保护,生产成本增加。

### 发明内容

[0007] 本发明的目的是提供一种盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂及其制备方法,该制剂

通过由口鼻吸入直接作用在肺部,减少了由肝肾对药物的代谢过程,极大降低了对患者的肝肾损伤。本发明制备工艺简单,设备成本低,便于产业化生产,产品批间稳定性更好。

[0008] 本发明提供的技术方案如下:

[0009] 一种盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂,单剂量以2mL计包括:盐酸莫西沙星40~80mg、渗透压调节剂10~20mg、pH调节剂及注射用水;所述渗透压调节剂为氯化钠、氯化钾、甘露醇中的一种或多种,更优选为氯化钠;所述pH调节剂为氢氧化钠、盐酸、磷酸二氢钠、柠檬酸及柠檬酸钠中的一种或多种,更优选为氢氧化钠;所述溶液剂不含表面活性剂和金属络合物。该溶液剂的渗透压摩尔浓度控制在270mOsm/L~310mOsm/L。所述雾化吸入用溶液剂pH范围控制在4.0~5.0,更优选为4.0~4.6。

[0010] 所述溶液剂单剂量灌装量为2.2~2.3mL。

[0011] 所述雾化吸入用溶液剂的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

[0012] 1) 配液前使用0.02~0.05%的EDTA-2Na冲洗管道;

[0013] 2) 将氯化钠溶解在总体积80~90%、温度为30~60℃的注射用水中,搅拌至完全溶解,形成氯化钠水溶液;

[0014] 3) 向氯化钠水溶液中加入盐酸莫西沙星,搅拌至完全溶解,再加入0.5mol/L的氢氧化钠溶液,调节pH至4.0~4.6,搅拌均匀;

[0015] 4) 加注射用水定容至总体积,搅拌均匀,制备成中间体药液,质量检测;

[0016] 5) 检测合格的中间体药液依次经过0.45 $\mu$ m和0.22 $\mu$ m过滤器过滤,采用吹灌封一体灌封设备,并灌装于2mL聚丙烯塑料安瓿瓶中;

[0017] 6) 采用高压蒸汽灭菌,121℃灭菌15min;

[0018] 7) 采用高压放电检漏仪进行检漏、灯检、贴签;

[0019] 8) 采用聚酯/铝/聚乙烯药用复合膜进行次级密封包装;

[0020] 9) 成品包装入库,质量全检,获得合格的盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂。

[0021] 所述盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂采用PARI Plus<sup>TM</sup>压缩雾化器进行雾化,所述吸入用溶液剂的质量中值空气动力学直径为2~5 $\mu$ m,微细粒子百分比为30%~70%,雾化给药时间为10~20min。

[0022] 与现有技术相比,本发明的有益效果是:

[0023] 1. 本发明提供了一种盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂,由口鼻直接吸入,可替代口服及其他剂型,减少了由肝肾对药物的代谢过程,极大降低了对患者的肝肾损伤。本发明弥补了目前国内外市场的空白,为慢阻肺的治疗提供一种全新的解决方案。

[0024] 2. 本发明处方组成简单,不含表面活性剂和金属络合物,安全性好,制备的制剂质量稳定,且质量不低于已上市的原研注射剂。

[0025] 3. 莫西沙星对金属离子较为敏感,本发明在生产配液前用0.02~0.05%的EDTA-2Na冲洗管道,防止生产过程因金属离子导致的批间质量差异性。制备过程无需充氮气保护,降低生产成本。

[0026] 4. 本发明制备工艺简单,设备成本低,便于产业化,生产效率高,产品批间稳定性更好,采用PARI Plus<sup>TM</sup>压缩雾化器进行雾化,使用方便。

**具体实施方式**

[0027] 以下实施例进一步描述本发明的有益效果,实施例仅用于例证的目的,不限制本发明的范围,同时本领域普通技术人员根据本发明所做的显而易见的改变和修饰也包含在本发明范围之内。

[0028] 实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。在以下实施例中,盐酸莫西沙星的用量均是以莫西沙星计。

[0029] 实施例1

[0030] 处方:

[0031]	处方组成	用量
	盐酸莫西沙星(以莫西沙星计)	100g
	氯化钠	40g
	0.5mol/L氢氧化钠溶液	适量
	注射用水	加至5L

[0032] 制备工艺:

[0033] 配液前用0.02%的EDTA-2Na冲洗管道。取处方量90%的注射用水,依次加入处方量的主药和渗透压调节剂,搅拌溶解,用pH调节剂调节pH值至4.6,加水至全量,将药液通过0.45 $\mu$ m粗滤,0.22 $\mu$ m精滤。然后将过滤后的药液通过BFS灌装到2mL的聚丙烯塑料安瓿中,高压蒸汽灭菌121摄氏度15min,灯检、包装即得盐酸莫西沙星雾化吸入溶液制剂。

[0034] 实施例2

[0035] 处方:

[0036]	处方组成	用量
	盐酸莫西沙星(以莫西沙星计)	100g
	氯化钠	40g
	0.5mol/L氢氧化钠溶液	适量
	注射用水	加至5L

[0037] 制备工艺:

[0038] 配液前用0.02%的EDTA-2Na冲洗管道。取处方量90%的注射用水,通入氮气约30min,控制溶液中溶氧量低于0.5ppm。依次加入处方量的主药和渗透压调节剂,搅拌溶解,用pH调节剂调节pH值至4.6,加水至全量,将药液通过0.45 $\mu$ m粗滤,0.22 $\mu$ m精滤。然后将过滤后的药液通过BFS灌装到2mL的聚丙烯塑料安瓿中,高压蒸汽灭菌121摄氏度15min,灯检、包装(次级包装袋充氮保护,控制残氧量在5%以内),即得盐酸莫西沙星雾化吸入溶液制剂。

[0039] 实施例3

[0040] 处方:

[0041]	处方组成	用量
	盐酸莫西沙星(以莫西沙星计)	200g
	氯化钠	30g
	0.5mol/L氢氧化钠溶液	适量

注射用水	加至5L
------	------

[0042] 制备工艺:同实施例1。

[0043] 实施例4~实施例8:制备不同pH制剂

[0044] 处方:

[0045]	处方组成	用量
	盐酸莫西沙星(以莫西沙星计)	100g
	氯化钠	40g
	0.5mol/L氢氧化钠溶液	适量
	0.1mol/L盐酸溶液	适量
	注射用水	加至5L

[0046] 制备工艺:

[0047] 配液前用0.05%的EDTA-2Na冲洗管道。取处方量90%的注射用水,依次加入处方量的主药和渗透压调节剂,搅拌溶解,平均等分成五份,分别用pH调节剂调节pH值至3.0、4.0、5.0、6.0、7.0,分别加水至全量,将药液通过0.45 $\mu$ m粗滤,0.22 $\mu$ m精滤。然后将过滤后的药液灌装到2mL的聚丙烯塑料安瓿中,高压蒸汽灭菌121摄氏度15min,灯检、包装即得盐酸莫西沙星雾化吸入溶液制剂。

[0048] 稳定性试验

[0049] 实验例1

[0050] 取本发明实施例1~2样品,在40 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C,RH25% $\pm$ 5%加速条件下考察稳定性,分别于0、3月、6月取样,考察样品性状、渗透压摩尔浓度、有关物质、失水率、含量,其结果见表1。含量及有关物质测定方法参照美国药典USP43-NF38和欧洲药典EP10.0盐酸莫西沙星原料药和盐酸莫西沙星注射液进口注册标准项下的含量测定和有关物质测定方法,含量测定的限度为95.0%~105.0%,有关物质总杂的限度拟定为0.3%。

[0051] 表1充氮与否对制剂稳定性的对比结果

样品信息	检测项	性状	渗透压摩尔浓度	失水率(%)	有关物质(%)	含量(%)
	质量标准	黄色的澄清液体	/	/	单杂 $\leq$ 0.2% 总杂 $\leq$ 0.3%	95.0%~ 105.0%
[0052]	0月	淡黄色的澄清液体	283Osm/L	0	单杂: 0.02 总杂: 0.05	99.9
	加速1月	淡黄色的澄清液体	280Osm/L	0.20	单杂: 0.02 总杂: 0.06	100.2
	加速3月	淡黄色的澄清液体	286Osm/L	0.33	单杂: 0.03 总杂: 0.09	100.0

	加速 6 月	淡黄色的澄清液体	288Osm/L	0.45	单杂: 0.02 总杂: 0.08	101.3
[0053]	0 月	淡黄色的澄清液体	281Osm/L	0	单杂: 0.02 总杂: 0.05	100.2
	加速 1 月	淡黄色的澄清液体	283Osm/L	0.18	单杂: 0.02 总杂: 0.07	100.0
	加速 3 月	淡黄色的澄清液体	284Osm/L	0.28	单杂: 0.01 总杂: 0.06	100.8
	加速 6 月	淡黄色的澄清液体	287Osm/L	0.42	单杂: 0.05 总杂: 0.10	100.9

[0054] 结果分析:从上述对比结果可知,本品对氧气稳定,生产过程可无需充氮保护。

[0055] 实验例2

[0056] 取本发明实施例1、实施例4~实施例8不同pH的样品,在40℃±2℃,RH25%±5%加速条件下考察稳定性,分别于0、3月、6月取样,考察样品性状、pH值、有关物质、含量,其结果见表2。

[0057] 表2不同pH制剂稳定性的对比结果

样品信息	检测项	性状	pH	有关物质 (%)	含量 (%)
	质量标准	黄色的澄清液体	/	单杂≤0.2% 总杂≤0.3%	95.0~105.0%
[0058]	0 月	淡黄色的澄清液体	4.6	单杂: 0.02 总杂: 0.05	99.9
	加速 1 月	淡黄色的澄清液体	4.5	单杂: 0.02 总杂: 0.06	100.2
	加速 3 月	淡黄色的澄清液体	4.6	单杂: 0.03 总杂: 0.09	100.0
	加速 6 月	淡黄色的澄清液体	4.6	单杂: 0.02 总杂: 0.08	101.3
实施例 4	0 月	黄色的澄清液体	3.0	单杂: 0.03 总杂: 0.10	99.8
	加速 1 月	黄色的澄清液体	2.9	单杂: 0.05 总杂: 0.15	99.9
	加速 3 月	黄色的澄清液体	3.2	单杂: 0.03 总杂: 0.27	100.5
	加速 6 月	黄色的澄清液体	3.2	单杂: 0.05 总杂: 0.49	100.1
实施例 5	0 月	淡黄色的澄清液体	3.9	单杂: 0.02 总杂: 0.07	100.0

[0059]		加速 1 月	淡黄色的澄清液体	4.0	单杂: 0.04 总杂: 0.08	101.1
		加速 3 月	淡黄色的澄清液体	4.0	单杂: 0.02 总杂: 0.10	100.7
		加速 6 月	淡黄色的澄清液体	4.1	单杂: 0.05 总杂: 0.13	100.3
	实施例 6	0 月	淡黄色的澄清液体	5.0	单杂: 0.05 总杂: 0.10	99.5
		加速 1 月	淡黄色的澄清液体	5.2	单杂: 0.05 总杂: 0.11	99.6
		加速 3 月	淡黄色的澄清液体	5.2	单杂: 0.03 总杂: 0.15	99.3
		加速 6 月	淡黄色的澄清液体	5.1	单杂: 0.05 总杂: 0.14	99.9
	实施例 7	0 月	黄色的澄清液体	6.0	单杂: 0.07 总杂: 0.15	100.1
		加速 1 月	黄色的澄清液体	6.0	单杂: 0.10 总杂: 0.21	99.8
		加速 3 月	黄色的澄清液体	6.2	单杂: 0.10 总杂: 0.45	100.3
		加速 6 月	黄色的澄清液体	6.2	单杂: 0.15 总杂: 0.69	100.3
	实施例 8	0 月	黄色的澄清液体	6.9	单杂: 0.06 总杂: 0.18	98.9
加速 1 月		黄色的澄清液体	7.0	单杂: 0.11 总杂: 0.28	99.0	
加速 3 月		黄色的澄清液体	7.0	单杂: 0.15 总杂: 0.53	98.6	
加速 6 月		黄色的澄清液体	7.0	单杂: 0.18 总杂: 0.83	99.9	

[0060] 结果分析:对比不同pH制剂的稳定性研究结果,拟定本品在pH4.0~5.0范围内稳定性较好,优选控制制剂pH范围为4.0~4.6。

[0061] 实验例3

[0062] 对比实施例1和实施例3,考察不同浓度制剂稳定性,结果见表3。

[0063] 表3不同浓度制剂稳定性的对比结果

[0064]	样品信息	检测项	性状	渗透压摩尔浓度	有关物质 (%)	含量 (%)
		质量标准	黄色的澄清液体	/	单杂≤0.2% 总杂≤0.3%	95.0%~ 105.0%
	实施例 1	0 月	淡黄色的澄清液体	283Osm/L	单杂: 0.02 总杂: 0.05	99.9



[0065]	实施例 3	加速 1 月	淡黄色的澄清液体	280Osm/L	单杂: 0.02 总杂: 0.06	100.2
		加速 3 月	淡黄色的澄清液体	286Osm/L	单杂: 0.03 总杂: 0.09	100.0
		加速 6 月	淡黄色的澄清液体	288Osm/L	单杂: 0.02 总杂: 0.08	101.3
	0 月	黄色的澄清液体	280Osm/L	单杂: 0.02 总杂: 0.06	100.1	
	加速 1 月	黄色的澄清液体	283Osm/L	单杂: 0.03 总杂: 0.08	99.3	
	加速 3 月	黄色的澄清液体	281Osm/L	单杂: 0.01 总杂: 0.08	100.0	
	加速 6 月	黄色的澄清液体	285Osm/L	单杂: 0.05 总杂: 0.11	99.9	

[0066] 结果分析:单制剂处方中含40~80mg盐酸莫西沙星、10~20mg渗透压调节剂时,制剂的性质、有关物质、渗透压摩尔浓度均满足制剂标准要求。

[0067] 实验例4

[0068] 采用德国百瑞PARI BOY压缩雾化器,取本发明实施例1和实施例3样品2mL,记录雾化时间、递送速率和递送总量、微细粒子百分比FPF (%) 及空气动力学质量中直径MMAD ( $\mu\text{m}$ ) 等参数,结果见表4。

[0069] 表4雾化特性剖析结果

样品信息	呼吸模拟器考察参数			NGI 参数-微细粒子剂量		
	模式	递送时间 (min)	递送速率 ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )	递送总量 ( $\mu\text{g}$ )	MMAD <sup>{1}</sup>	FPF <sup>{2}</sup>
[0070] 实施例 1	成人	18	28.12±0.557	235.32±3.33 9	3.654±0.112	63.695±0.89 5
实施例 2	成人	19	27.39±0.787	239.20±2.21 2	3.588±0.089	62.987±0.56 4

[0071] 注{1}:空气动力学质量中值直径(MMAD):颗粒物中小于某一空气动力[学]直径的各种粒度颗粒的总质量,占全部颗粒物质量(即全部不同粒度颗粒质量的总和)的50%时,则此直径称为质量中值直径。

[0072] 注{2}:FPF(%):药物在肺部沉积比。

[0073] 结果分析:采用本申请制备的盐酸莫西沙星雾化吸入溶液具有较好的雾化特性,雾化吸入给药时间可控制在10-20min内,其空气动力学质量中直径在2-5 $\mu\text{m}$ ,微细粒子百分比为30%-70%,能够满足雾化吸入的要求。

[0074] 实验例5

[0075] 考察本发明制备的盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂对动物鼻黏膜、气管上皮、肺组织的刺激性试验。本发明制备的盐酸莫西沙星溶液雾化吸入用溶液剂,规格为80mg/2mL,用法用量为1次/天,80mg/次,即成人日用剂量为1.34mg/kg(80mg/60kg),则换算成大鼠等效日剂量为8.3mg/kg。具体实验方案如下:

[0076] 模型动物:SPF级,SD大鼠,6~8周龄,雌雄各半,20只。

[0077] 实验分组:随机分为2组,即实施例1组和阴性对照组,每组各10只。

[0078] 给药剂量:受试药物组动物按剂量给予盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂;阴性对照组给予氯化钠注射液;各组均每日给药一次,连续14天。

[0079] 给药途径:经口鼻部吸入给药。

[0080] 检测指标:给药后观察动物全身状况(如呼吸、循环、中枢神经系统)及局部刺激症状(如哮喘、咳嗽、呕吐、窒息等症状)。末次给药后24h处死动物,观察呼吸道局部(鼻、喉、气管、支气管)粘膜组织有无充血、红肿等现象,并进行病理组织学检查。

[0081] 实验结果:连续14天给予大鼠8.3mg/kg/d剂量的盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂,每次给药后肉眼观察动物全身状况,观察动物喉头、声门粘膜有无出血和水肿,两侧肺表面有无出血、感染、肺气肿,气管、支气管及其分支粘膜有无充血、出血和感染。实施例1组无明显刺激症状,喉头、声门粘膜无出血和水肿,两侧肺表面无出血、感染、肺无实变或肺气肿;气管、支气管及其分支粘膜无充血、出血和感染,未见明显泡沫样炎性渗出液;组织病理学检查显示肺组织均未见出血、炎症细胞浸润、纤维增生等明显病理改变;气管上皮,皮下组织未见明显病理改变;鼻腔前庭部扁平上皮、呼吸部粘膜嗅部上皮未见出血、炎细胞浸润等病理改变,试验结果与阴性对照组类似。

[0082] 实验结论:吸入本发明实施例1制备的盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂后,动物鼻粘膜、气管、肺脏均未见明显异常和病理变化,表明本发明制备的的盐酸莫西沙星雾化吸入用溶液剂对呼吸系统局部刺激性小、安全性高。

[0083] 以上对本发明进行了详细介绍。本文中应用了具体个例对本发明的原理及实施方式进行了阐述,以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出对本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以对本发明进行若干改进和修饰,这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。