



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112656758 B

(45) 授权公告日 2025. 07. 08

(21) 申请号 202011394079.2

(22) 申请日 2020.12.03

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112656758 A

(43) 申请公布日 2021.04.16

(73) 专利权人 成都施贝康生物医药科技有限公司

地址 611731 四川省成都市高新区天宇路2号26栋1单元1楼1号

专利权人 海南鹏康药业有限公司

(72) 发明人 牟霞 姚秋鸣 易泽琴 苏永文  
张海 张蓉 曾燕群

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

专利代理师 王学强

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 31/11 (2006.01)  
A61K 47/10 (2006.01)  
A61K 47/26 (2006.01)  
A61J 3/00 (2006.01)  
G01N 30/02 (2006.01)  
G01N 30/06 (2006.01)  
G01N 30/34 (2006.01)  
A61P 25/20 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 110151687 A, 2019.08.23

审查员 陈典

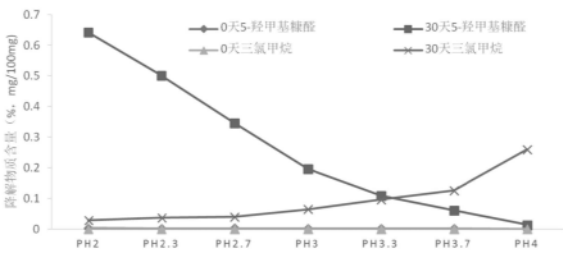
权利要求书2页 说明书13页 附图1页

(54) 发明名称

一种稳定的水合氯醛糖浆、其制法、质量控制方法及应用

(57) 摘要

本发明公开了一种稳定的水合氯醛糖浆、其制法、质量控制方法及应用,属于药物技术领域,解决现有技术中水合氯醛稳定性差、贮存条件苛刻、有效期短,使用时需要稀释的问题。本发明的一种稳定的水合氯醛糖浆,包括水合氯醛、蔗糖和水,其中水合氯醛的质量体积浓度为10%,水合氯醛糖浆的pH值为2.3-3.0。本发明的水合氯醛糖浆还包括有甘油。本发明的水合氯醛糖浆,采用了临床使用的水合氯醛糖浓度为10%的规格,使用时不需要临用新配,剂量准确、安全可控,性质稳定。



1. 一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,包括水合氯醛、蔗糖、甘油和水,其中水合氯醛的质量体积浓度为10%,其中质量为g时,体积为mL;所述水合氯醛糖浆的pH值为2.5-2.9,每100mL水合氯醛糖浆中,甘油的含量为10-30g。

2. 根据权利要求1所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,所述水合氯醛糖浆的pH值为2.7。

3. 根据权利要求1所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,每100mL水合氯醛糖浆中,甘油的含量为30g。

4. 根据权利要求1所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,每100mL水合氯醛糖浆中,蔗糖的含量为45-85g。

5. 根据权利要求1所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,每100mL水合氯醛糖浆中,蔗糖的含量为45-60g。

6. 根据权利要求1所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,每100mL水合氯醛糖浆中,蔗糖的含量为50g。

7. 根据权利要求1~6任意一项所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,还包括有矫味剂或/和防腐剂。

8. 根据权利要求7所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,所述矫味剂包括甜菊素。

9. 根据权利要求7所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,所述防腐剂包括苯甲酸钠。

10. 根据权利要求7所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,每100mL水合氯醛糖浆中矫味剂的用量为0.1-0.2g。

11. 根据权利要求7所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,每100mL水合氯醛糖浆中矫味剂的用量为0.15g。

12. 根据权利要求7所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,每100mL水合氯醛糖浆中防腐剂的用量为0.2-0.5g。

13. 根据权利要求7所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,每100mL水合氯醛糖浆中防腐剂的用量为0.24g。

14. 一种权利要求1所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,每100mL水合氯醛糖浆中含有10g水合氯醛、50g蔗糖、30g甘油、0.15g甜菊素、0.24g苯甲酸钠,所述水合氯醛糖浆的pH值为2.7。

15. 一种权利要求1~6任意一项所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,所述水合氯醛糖浆中5-羟甲基糠醛的质量含量小于等于0.5%。

16. 一种权利要求1~6任意一项所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,其特征在于,所述水合氯醛糖浆中三氯甲烷的质量含量小于等于0.06%。

17. 权利要求1~16任意一项所述的水合氯醛糖浆的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

步骤1. 称取处方量水合氯醛,加稀酸溶液溶解,制得水合氯醛溶液;

步骤2. 称取处方量蔗糖,加水后,加热制备纯糖浆;

步骤3. 将步骤2制得的纯糖浆降温后先加入处方量的甘油,再加入步骤1制得的水合氯

醛溶液,混合均匀后,加酸调节pH值,补水至总量,混匀,即得。

18.根据权利要求17所述的制备方法,其特征在于,还包括以下步骤:分别称取处方量的矫味剂和防腐剂,加水配制成矫味剂溶液和防腐剂溶液;向降温后的纯糖浆中加入甘油后,再加入矫味剂溶液和防腐剂溶液,最后加入步骤1制得的水合氯醛溶液。

19.根据权利要求17所述的方法,其特征在于,所述步骤1中的稀酸为0.05-0.2M的盐酸。

20.根据权利要求19所述的方法,其特征在于,水合氯醛溶液加入至纯糖浆中时,控制糖浆溶液的温度小于40℃。

21.根据权利要求19所述的方法,其特征在于,水合氯醛溶液加入至纯糖浆中时,控制糖浆溶液的温度为25~40℃。

22.权利要求1~16任意一项所述的水合氯醛糖浆稳定性的检测方法,其特征在于,包括采用高效液相色谱法测定5-羟甲基糠醛和三氯甲烷的含量,所述测定5-羟甲基糠醛的色谱参数包括:以pH为3.8~4.2的缓冲盐溶液为流动相A,乙腈为流动相B,检测波长为284nm,柱温为30~35℃,流动相流速为0.8~1.2mL/min。

23.根据权利要求22所述的检测方法,其特征在于,所述水合氯醛糖浆中5-羟甲基糠醛的质量含量小于等于0.5%。

24.根据权利要求22所述的检测方法,其特征在于,所述水合氯醛糖浆中三氯甲烷的质量含量小于等于0.06%。

25.权利要求1~16任意一项所述的水合氯醛糖浆在制备用作镇静催眠制剂的药物中的用途。

## 一种稳定的水合氯醛糖浆、其制法、质量控制方法及应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物技术领域,具体涉及一种稳定的水合氯醛糖浆、其制法、质量控制方法及应用。

### 背景技术

[0002] 目前我国尚未有经国家药监局批准的可由药企生产的适用于儿童检查的镇静催眠制剂。临床上儿科检查时采用的一般是水合氯醛的医院制剂。

[0003] 水合氯醛又名水合三氯乙醛,其化学名为2,2,2-三氯-1,1-乙二醇,分子式为 $C_2H_3Cl_3O_2$ ,具有镇静催眠的作用。实地调查国内多家医院,水合氯醛口服溶液或水合氯醛糖浆是我国医院儿科检查中应用时间最长、应用最为广泛、应用最为成熟、用量最大的镇静催眠药物,已成为我国临床儿科检查镇静催眠首选药物,尚未有合适的替代药物。

[0004] 水合氯醛医院制剂质量标准一般低于商业化产品。据文献报道,所述产品稳定性非常差,5%浓度产品需要冷藏,有效期仅30天,10%浓度产品室温(25℃)下储存,有效期为35天左右。文献报道,尝试在水合氯醛口服溶液中加入 $\beta$ -环糊精,来制备包合物,以提高稳定性。但该产品有效期仅提高至46.63天(宋永熙,李丽莹,李倩梅。水合氯醛胶浆剂的制备及稳定性预测[J].天津药学,2002,14(2):48-48),未有实质性的改善。

[0005] 专利CN201910111983.9中报道了一种水合氯醛口服溶液的制备方法。水合氯醛的质量浓度为44%-80%,且该水合氯醛溶液的pH值为1.0-2.9。说明书中公开了实施例1-3的24个月的长期稳定性研究结果:实施例1-3的水合氯醛溶液的pH值、三氯甲烷以及三氯乙酸的含量均未发生显著变化,其长期稳定性明显优于现有的各医院制剂。但是值得注意的是,实施例1-3制备的水合氯醛pH为1.64、1.61、1.31,因此,此方法制备的水合氯醛溶液具有较低的pH值以及较高的浓度,这将导致产品的口感较差,并且具有一定的刺激性,不适合于直接服用。在服用此发明的水合氯醛溶液之前,需采用单糖浆、水或者果汁等作为稀释液对其进行稀释后再服用。此稀释过程不仅给临床使用的带来不便,还容易导致稀释后口服液的质量不可控。

[0006] 赵蕾,唐辉,水合氯醛糖浆生产工艺的研究[J]《现代中药研究与实践》2018,28(4),38-39,报道了水合氯醛糖浆的处方研究,其制得的水合氯醛糖浆PH为4.21~4.77之间。由于为医院制剂,未进行系统性的杂质研究,尤其是针对产生的5-羟甲基糠醛和有毒的三氯甲烷的研究报道。

[0007] 因此,提供一种水合氯醛糖浆,适合于直接服用,性质稳定,成为了本领域技术人员亟待解决的问题。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的之一在于,提供一种稳定的水合氯醛糖浆,无需冷藏,使用方便,不需要临用新配,解决现有技术中水合氯醛稳定性差、贮存条件苛刻、有效期短,使用时需要稀释的问题。

[0009] 本发明的目的之二在于,提供该水合氯醛糖浆的制备方法。

[0010] 本发明的目的之三在于,提供该水合氯醛糖浆的质量控制方法。

[0011] 本发明的目的之四在于,提供该水合氯醛糖浆的应用。

[0012] 为实现上述目的,本发明采用的技术方案如下:

[0013] 本发明所述的一种稳定的水合氯醛糖浆,包括水合氯醛、蔗糖和水,其中水合氯醛的质量体积浓度为10%,其中质量为g时,体积为mL;;所述水合氯醛糖浆的pH值为2.3-3.0。

[0014] 本发明的部分方案中,所述水合氯醛糖浆的pH值为2.3-2.9,优选为2.5-2.9,更优选为2.7。

[0015] 水合氯醛的稳定性非常差,且受温度,光照、溶液酸碱度的影响较大。目前医院制剂的水合氯醛糖浆,均未进行系统性的杂质研究,尤其是针对产生的5-羟甲基糠醛和有毒的三氯甲烷的研究报道。发明人对水合氯醛糖浆的处方进行了系统性研究,偶然发现水合氯醛的稳定性随溶液酸性增加而增加,在较高pH条件下,水合氯醛会生成有毒的三氯甲烷,而糖浆中的蔗糖在较低pH下,会转化成葡萄糖,后者继续生成有毒的5-羟甲基糠醛。因此水合氯醛糖浆的pH的控制范围,是决定其质量是否合格的关键。本发明经过创造性的劳动,发现水合氯醛糖浆的pH值为2.3-3.0时,其长期稳定性好,并且三氯甲烷(限度0.06%)及5-羟甲基糠醛(限度0.5%)均能控制在药典允许范围内。

[0016] 本发明的部分方案中,还包括有甘油;

[0017] 优选地,每100mL水合氯醛糖浆中,甘油的含量为2.5-30g,更优选为10-30g,最优选为30g;

[0018] 优选地,每100mL水合氯醛糖浆中,蔗糖的含量为45-85g,更优选为45-60g,最优选为50g。

[0019] 水合氯醛糖浆中,水合氯醛的浓度越低,越不稳定。本发明意外地发现,甘油对于水合氯醛糖浆的稳定性有很大作用,在水合氯醛的质量体积浓度为10%时,添加甘油能促进其稳定性,满足用药要求;并且通过添加甘油,能有效减少高pH值条件下三氯甲烷的生成。

[0020] 本发明的部分方案中,还包括有矫味剂或/和防腐剂;

[0021] 优选地,所述矫味剂包括甜菊素,

[0022] 优选地,所述防腐剂包括苯甲酸钠;

[0023] 优选地,每100mL水合氯醛糖浆中矫味剂的用量为0.1-0.2g,更优选为0.15g;

[0024] 优选地,每100mL水合氯醛糖浆中防腐剂的用量为0.2-0.5g,更优选为0.24g。

[0025] 本发明所述一种稳定的水合氯醛糖浆,每100mL水合氯醛糖浆中含有10g水合氯醛、50g蔗糖、30g甘油、0.15g甜菊素、0.24g苯甲酸钠,所述水合氯醛糖浆的pH值为2.7。

[0026] 本发明的部分实施方案中,加药学上可接受的酸调节水合氯醛糖浆的pH值。优选地,所述药学上可接受的酸为无机酸或/和有机酸;其中所述无机酸选自盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸及其任意组合;所述有机酸选自甲酸、醋酸、乙酸酐、乙酰乙酸、三氟乙酸、丙酸、丙酮酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、硬脂酸、棕榈酸、草酸、丙二酸、丁二酸、戊二酸、己二酸、马来酸、富马酸、乳酸、苹果酸、枸橼酸、酒石酸、偏酒石酸、抗坏血酸、没食子酸、苯甲酸、水杨酸、肉桂酸、萘甲酸、扑酸、烟酸、乳清酸、植酸、甲基硫酸、十二烷基硫酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、乙二磺酸、羟乙基磺酸、1,5-萘二磺酸、2-萘磺酸、樟脑磺酸、

氨基磺酸、谷氨酸、天冬氨酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸及其任意组合；优选地，所述药学上可接受的酸为盐酸、硫酸、磷酸、醋酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、富马酸。

[0027] 本发明所述的水合氯醛糖浆的制备方法，包括以下步骤：

[0028] 步骤1. 称取处方量水合氯醛，加稀酸溶液溶解，制得水合氯醛溶液；

[0029] 步骤2. 称取处方量蔗糖，加水后，加热制备纯糖浆；

[0030] 步骤3. 将步骤2制得的纯糖浆降温后，加入步骤1制得的水合氯醛溶液，混合均匀后，加酸调节pH值，补水至总量，混匀，即得。

[0031] 本发明的部分方案中，所述步骤3中，将步骤2制得的纯糖浆降温后，先加入处方量的甘油，再加入步骤1制得的水合氯醛溶液。

[0032] 本发明的部分方案中，还包括以下步骤：分别称取处方量的矫味剂和防腐剂，加水配制成矫味剂溶液和防腐剂溶液；向降温后的纯糖浆中加入甘油后，再加入矫味剂溶液和防腐剂溶液，最后加入步骤1制得的水合氯醛溶液。

[0033] 本发明的部分方案中，所述步骤1中的稀酸溶液为药学上可接受的酸的稀溶液；优选为0.05-0.2M的盐酸；

[0034] 本发明的部分方案中，水合氯醛溶液加入至纯糖浆中时，控制糖浆的温度小于40℃，优选为25~40℃。

[0035] 本发明所述的水合氯醛糖浆的质量控制方法，包括以5-羟甲基糠醛或/和三氯甲烷为指标，考察水合氯醛糖浆的稳定性；

[0036] 优选地，水合氯醛糖浆中5-羟甲基糠醛的质量含量小于等于0.5% (mg/mg)；

[0037] 优选地，水合氯醛糖浆中三氯甲烷的质量含量小于等于0.06% (mg/mg)；

[0038] 优选地，采用高效液相色谱法测定水合氯醛糖浆中5-羟甲基糠醛的含量。

[0039] 本发明的部分实施方案中，采用高效液相色谱法测定水合氯醛糖浆中5-羟甲基糠醛含量的方法，

[0040] 优选地，色谱条件为：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以pH为3.8~4.2的缓冲盐溶液为流动相A，乙腈为流动相B，按下表的规定进行梯度洗脱，

[0041] 表1

|        | 时间（分钟） | 流动相 A（%） | 流动相 B（%） |
|--------|--------|----------|----------|
|        | 0      | 90       | 10       |
|        | 8      | 90       | 10       |
| [0042] | 15     | 40       | 60       |
|        | 20     | 40       | 60       |
|        | 20.1   | 90       | 10       |
|        | 25     | 90       | 10       |

[0043] 优选地，所述缓冲盐溶液为10mmol/L磷酸二氢钾溶液；优选地，加磷酸调节pH值至3.8~4.2；

[0044] 采用紫外检测器，检测波长为284nm，色谱柱柱温为30-35℃，流动相流速为0.8~

1.2ml/min。

[0045] 该方法包括以下步骤：

[0046] 对照品溶液的制备：精密称取适量5-羟甲基糠醛对照品，用10mmol/L磷酸二氢钾溶液（磷酸调节pH值至4.0）-乙腈（85:15）溶解制成规定浓度的对照品溶液，优选地，对照品浓度约为5.0 $\mu$ g/ml；

[0047] 供试品溶液的制备：取适量水合氯醛糖浆供试品，精密称定，用流动相溶解或稀释并定容，得到供试品溶液；优选地，供试品溶液中水合氯醛浓度约为1mg/ml；

[0048] 取供试品溶液、对照品溶液各10 $\mu$ L，分别注入液相色谱仪，按照所述色谱条件进行测定，记录色谱图，根据供试品溶液的色谱图和对照品溶液的色谱图，确定供试品溶液中5-羟甲基糠醛的含量。

[0049] 本发明水合氯醛糖浆中5-羟甲基糠醛含量测定经过了系统的方法学验证，方法学验证结果如下表所示，研究项目均满足要求。

[0050] 表2

|        | 项目    | 要求                                             | 验证结果                                                                              |
|--------|-------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|        | 专属性   | 其他各杂质均不干扰 5-羟甲基糠醛检测                            | 拟定色谱条件能有效检出 5-羟甲基糠醛，且其他各杂质均不干扰检测                                                  |
|        | 检测限   | 应为 S/N=3 时的浓度                                  | 检测限为 0.03ng，相当于供试品浓度的 0.000003%                                                   |
|        | 定量限   | 检测限应满足杂质的定量                                    | 定量限为 0.08ng，相当于供试品浓度的 0.000008%                                                   |
| [0051] | 重复性   | RSD $\leq$ 5.0%                                | 测得 6 份样品溶液平均含量为 0.004%%，RSD 为 0.73%。重复性良好。                                        |
|        | 准确度   | 5-羟甲基糠醛含量 RSD $\leq$ 5.0%                      | 9 份样品回收率在 95.74%~96.90%之间，且 RSD $<$ 5%，说明拟定的检测方法准确度高。                             |
|        | 线性与范围 | 回归线的相关系数 r 不得小于 0.990，Y 轴截距应在 100% 响应值的 25% 以内 | 当 5-羟甲基糠醛的浓度在 0.50 $\mu$ g/ml ~ 10.08 $\mu$ g/ml（限度浓度 10%~200%）之间时浓度与峰面积呈良好的线性关系。 |
|        | 耐用性   | 各条件 5-羟甲基糠醛含量 RSD $\leq$ 5.0%                  | 当色谱条件发生微小变化时，苯甲酸及水合氯醛含量无明显变化，拟定色谱条件耐用性好。                                          |

[0052] 本发明所述的水合氯醛糖浆在制备用作镇静催眠制剂的药物中的用途。

[0053] 与现有技术相比，本发明具有以下有益效果：

[0054] 本发明设计科学，思路巧妙。本发明的水合氯醛糖浆，采用了临床使用的水合氯醛糖浓度为10%的规格，使用时不需要临用新配，剂量准确、安全可控，性质稳定。

[0055] 本发明付出了创造性的劳动，出乎意料地发现，通过加入甘油以及控制糖浆的pH值（2.5~2.9），有效地提高了水合氯醛糖浆中水合氯醛和蔗糖的稳定性，显著优于医院制剂及在研制剂，例如减少降解物三氯甲烷和5-羟甲基糠醛的产生，同时在储存后性状不发生改变，无晶体析出。

## 附图说明

[0056] 附图1为实施例2的不同pH值对水合氯醛糖浆中三氯甲烷、5-羟甲基糠醛生成量的影响图。

## 具体实施方式

[0057] 下面结合具体实施例对本发明的具体实施方案做进一步说明,但不应理解为本发明的范围仅限于以下的实例,根据本发明的发明思路和全文内容,可以将以下实例中的各个技术特征做适当的组合/替换/调整/修改等,这对于本领域技术人员而言是显而易见的,仍属于本发明保护的范畴。若无特别说明,本发明中所采用的各组分均可通过市场购买得到。

[0058] 本发明实施例中,水合氯醛含量是指相对于标示量(即每个制剂单位水合氯醛的理论含量或标签标示含量)的百分比。

[0059] 本发明实施例中5-羟甲基糠醛含量测定方法:采用高效液相色谱法,其色谱条件为:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以pH为3.8~4.2的10mmol/L磷酸二氢钾溶液(加磷酸调节pH值)为流动相A,乙腈为流动相B,按表3的规定进行梯度洗脱,

[0060] 表3

|        | 时间(分钟) | 流动相 A (%) | 流动相 B (%) |
|--------|--------|-----------|-----------|
|        | 0      | 90        | 10        |
|        | 8      | 90        | 10        |
| [0061] | 15     | 40        | 60        |
|        | 20     | 40        | 60        |
|        | 20.1   | 90        | 10        |
|        | 25     | 90        | 10        |

[0062] 采用紫外检测器,检测波长为284nm,色谱柱柱温为30-35℃,流动相流速为1ml/min。

[0063] 该方法包括以下步骤:

[0064] 对照品溶液的制备:精密称取适量5-羟甲基糠醛对照品,用10mmol/L磷酸二氢钾溶液(磷酸调节pH值至4.0)-乙腈(85:15)溶解制成浓度为5.0μg/ml的对照品溶液;

[0065] 供试品溶液的制备:取适量水合氯醛糖浆供试品,精密称定,用流动相溶解或稀释并定容,得到水合氯醛浓度约为1mg/ml的供试品溶液;

[0066] 取供试品溶液、对照品溶液各10μL,分别注入液相色谱仪,按照所述色谱条件进行测定,记录色谱图,根据供试品溶液的色谱图和对照品溶液的色谱图,确定供试品溶液中5-羟甲基糠醛的含量。

[0067] 本发明实施例中三氯甲烷的含量测定方法参照残留溶剂测定法(《中国药典》2020版通则0861第二法)测定。

[0068] 供试品溶液精密称取本品适量(约相当于水合氯醛200mg),用10mmol/L柠檬酸溶液(磷酸调节pH至1.5)稀释制成1ml中约含20mg水合氯醛的溶液,精密移取2ml,置顶空瓶中,密封。

[0069] 对照品溶液取三氯甲烷适量,加N,N-二甲基甲酰胺稀释并制成每1ml中约含三氯甲烷150ug/ml的储备液;精密量取三氯甲烷储备液适量,用10mmol/L柠檬酸溶液(磷酸调节

pH至1.5) 稀释制成每1ml中约含三氯甲烷6 $\mu$ g/ml的溶液,精密量取2ml,置顶空瓶中,密封。

[0070] 色谱条件以(6%)氰丙基苯基-(94%)二甲基聚硅氧烷(或极性相似)为固定液的毛细管柱为色谱柱;起始温度为40 $^{\circ}$ C,维持5分钟,以每分钟15 $^{\circ}$ C的速率升温至150 $^{\circ}$ C,维持2分钟;进样口温度为150 $^{\circ}$ C;氢火焰离子化检测器(FID),检测器温度为200 $^{\circ}$ C;顶空瓶平衡温度为50 $^{\circ}$ C,平衡时间为30分钟。

[0071] 测定法取对照品溶液与供试品溶液分别顶空进样,记录色谱图。

[0072] 限度按外标法以峰面积计算,三氯甲烷应不得过0.06%。本发明水合氯醛糖浆中三氯甲烷含量测定经过了系统的方法学验证,方法学验证结果如下表所示,研究项目均满足要求。

[0073] 表4

| 项目           | 要求                                            | 验证结果                                                  |
|--------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 专属性          | 主成分与杂质均不影响三氯甲烷检测,三氯甲烷与相邻色谱峰分离度符合要求。           | 主成分与杂质均不影响三氯甲烷检测,三氯甲烷与相邻分离度符合要求。                      |
| 检测限          | S/N=3 时的浓度为检测限浓度。                             | 检测限为 0.1214 $\mu$ g,相当于供试品浓度的 0.0006%。                |
| 定量限          | 应满足杂质的定量。                                     | 三氯甲烷定量限为 0.6 $\mu$ g,相当于供试品浓度的 0.003%。                |
| [0074] 线性与范围 | 回归线的相关系数 r 不得小于 0.990, Y 轴截距应在 100%响应值的 25%以内 | 三氯甲烷的浓度在 0.0006mg/ml ~ 0.0091mg/ml 之间时,浓度与峰面积呈良好的线性关系 |
| 重复性          | 6 针样品 RSD<10%                                 | 制备 6 份样品,三氯甲烷含量 RSD<10%,方法重复性好                        |
| 进样精密度        | 6 针对照 RSD<10%                                 | 取 6 份对照溶液,三氯甲烷峰面积 RSD<10%,仪器精密度好                      |
| 准确度          | 各浓度下杂质平均回收率均应在 80%-120%之间, RSD<10%            | 杂质回收率均在 80%~110%之间,且 RSD<10%,说明拟定的检测方法准确度高            |

[0075] 实施例1

[0076] 本实施例公开了本发明的水合氯醛糖浆的处方及其制备方法,处方为:

| 原辅料       | 重量 (g) |
|-----------|--------|
| 水合氯醛      | 10     |
| 蔗糖        | 50     |
| [0077] 甘油 | 30     |
| 甜菊素       | 0.15   |
| 苯甲酸钠      | 0.24   |
| 批量 (ml)   | 100    |

[0078] 制备方法为:分别取处方量苯甲酸钠、甜菊素,各自加适量纯化水,搅拌至溶解,配

成苯甲酸钠溶液和甜菊素溶液。称取处方量水合氯醛,加入等量的0.1M盐酸溶液,搅拌至完全溶解,配制成水合氯醛溶液。

[0079] 制备糖浆:称取50g蔗糖、12g纯化水于烧杯中,加热煮沸10min,降温至约50℃时,加入处方量的甘油、甜菊素溶液、苯甲酸钠溶液,搅拌15min,降温至约25℃,加入水合氯醛溶液,搅拌混合,用盐酸溶液调节pH值至2.0,补水至总量,混匀;将以上溶液按10ml/支,灌装于玻璃瓶中,轧盖,封口。

[0080] 实施例2

[0081] 本实施例公开对水合氯醛糖浆不同pH的考察。本实施例中所述的水合氯醛糖浆的制备方法与实施例1相同,区别仅在于最后调节的pH值不同。将制备得到的不同pH值的样品于60℃下放置30天,以降解产物三氯甲烷、5-羟甲基糠醛为指标,进行稳定性考察。结果如下表所示:

[0082] 表5,不同pH值的水合氯醛糖浆稳定性考察结果 (pH:2.0~4.0)

| 编号     |         | 1    | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      | 7      |
|--------|---------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| pH 值   |         | 2.0  | 2.3    | 2.7    | 3.0    | 3.3    | 3.7    | 4.0    |
| [0083] | 5-羟甲基糠  | 0 天  | 0.0031 | 0.002  | 0.0024 | 0.0018 | 0.0018 | 0.0009 |
|        | 醛(%)    | 30 天 | 0.6428 | 0.5012 | 0.3464 | 0.1969 | 0.1095 | 0.0141 |
|        | 三氯甲烷(%) | 0 天  | 0.0005 | 0.0006 | 0.0005 | 0.0006 | 0.0006 | 0.0008 |
|        |         | 30 天 | 0.0291 | 0.0371 | 0.0393 | 0.0645 | 0.0965 | 0.1255 |

[0084] 从表5的检测结果可知,在pH值2.0~pH4.0的范围内,随着pH值的升高,各编号样品的降解物三氯甲烷的含量均逐渐升高,按照残留溶剂限度要求,三氯甲烷在水合氯醛糖浆中的控制限度定为0.06%;当pH≥3.0,有毒的降解杂质三氯甲烷已超标。

[0085] 在pH值2.0~pH4.0的范围内,随着pH值的升高,各编号样品的降解物5-羟甲基糠醛均逐渐降低,按照5-羟甲基糠醛的限度要求,5-羟甲基糠醛在水合氯醛糖浆中的控制限度定为0.5%,当pH≤2.3,有毒的降解杂质5-羟甲基糠醛已超标。

[0086] 因此,水合氯醛糖浆的pH值控制在2.3~3.0为最优,既可把有毒的降解杂质三氯甲烷控制为限度内,也同时把5-羟甲基糠醛控制在限度内,从而保证水合氯醛糖浆的用药安全性。

[0087] 实施例3

[0088] 为了进一步考察水合氯醛糖浆的最佳pH值,本实施例考察了pH值分别为2.5、2.7、2.9的水合氯醛糖浆样品。其制备方法与实施例1相同,区别仅在于最后调节的pH值不同。将制备得到的不同pH值的样品于60℃下放置30天,以降解产物三氯甲烷、5-羟甲基糠醛为指标,进行稳定性考察。结果如下表所示:

[0089] 表6,不同pH值的水合氯醛糖浆稳定性考察结果 (pH:2.5~2.9)

|        |                  |      |        |        |        |
|--------|------------------|------|--------|--------|--------|
| [0090] | 编号               |      | 1      | 2      | 3      |
|        | pH 值             |      | 2.5    | 2.7    | 2.9    |
|        | 5-羟甲基糠醛糠<br>醛（%） | 0 天  | 0.0015 | 0.0014 | 0.0015 |
|        |                  | 30 天 | 0.4056 | 0.3456 | 0.2034 |
|        | 三氯甲烷（%）          | 0 天  | 0.0006 | 0.0006 | 0.0006 |
|        |                  | 30 天 | 0.0384 | 0.0401 | 0.0528 |

[0091] 从表6的检测结果可知,在pH 2.5~2.9的范围内,随着pH值的升高,各编号样品的降解物三氯甲烷均逐渐升高,按照残留溶剂限度要求,三氯甲烷在水合氯醛糖浆中的控制限度定为0.06%,当pH在2.5~2.9内,有毒的降解杂质三氯甲烷未超标。

[0092] 在pH值2.5~pH2.9的范围内,随着pH值的升高,各编号样品的降解物5-羟甲基糠醛均逐渐降低,按照5-羟甲基糠醛的限度要求,5-羟甲基糠醛在水合氯醛糖浆中的控制限度定为0.5%,有毒的降解杂质5-羟甲基糠醛未超标。

[0093] 因此,本发明的水合氯醛糖浆的pH值进一步为2.5~2.9,既可把有毒的降解杂质三氯甲烷控制为限度内,也同时把5-羟甲基糠醛控制在限度内,从而保证水合氯醛糖浆的用药安全性。

#### [0094] 实施例4

[0095] 本实施例公开对水合氯醛糖浆中不同甘油用量的考察。本实施例中考察所用的各水合氯醛糖浆均按实施例1的方法制备,区别在于甘油用量不同,pH调节至2.7,其余条件均相同。

[0096] 将不同甘油用量的糖浆样品置于60℃下放置30天,进行了稳定性考察。考察各实施例样品的三氯甲烷的含量。

[0097] 表7,不同甘油用量的糖浆样品60℃的稳定性考察结果

|        |              |        |        |        |        |        |        |
|--------|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| [0098] | 编号           | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      |
|        | pH           | 2.7    | 2.7    | 2.7    | 2.7    | 2.7    | 2.7    |
|        | 甘油(每100ml糖浆) | 30g    | 20g    | 10g    | 5g     | 2.5g   | 0g     |
|        | 0天三氯甲烷(%)    | 0.0005 | 0.0006 | 0.0006 | 0.0008 | 0.0011 | 0.0014 |
|        | 30天三氯甲烷(%)   | 0.0393 | 0.0495 | 0.0584 | 0.0624 | 0.0680 | 0.2030 |

[0099] 从表7的检测结果可知,随着糖浆中甘油的降低,水分的增加,各对比实施例的降解物三氯甲烷均逐渐升高。结果说明,甘油对于糖浆稳定性具有重要的作用,甘油用量为30g时效果最优。

#### [0100] 实施例5

[0101] 本实施例公开对水合氯醛糖浆中不同配液温度的考察,配液温度的不同会导致水合氯醛中三氯甲烷的含量变化。

[0102] 本实施例中各编号的水合氯醛糖浆处方均为:

[0103]

| 原辅料     | 重量 (g) |
|---------|--------|
| 水合氯醛    | 10     |
| 蔗糖      | 50     |
| 甘油      | 30     |
| 甜菊素     | 0.15   |
| 苯甲酸钠    | 0.24   |
| 盐酸调节 pH | 2.7    |
| 批量 (ml) | 100    |

[0104] 制备方法为:分别取处方量苯甲酸钠、甜菊素,各自加适量纯化水,搅拌至溶解,配成苯甲酸钠溶液和甜菊素溶液。称取处方量水合氯醛,加入等量的0.1M盐酸溶液,搅拌至完全溶解,配制成水合氯醛溶液。

[0105] 制备糖浆:称取50g蔗糖、12g纯化水于烧杯中,加热煮沸10min,降温至约50℃时,加入处方量的甘油、甜菊素溶液、苯甲酸钠溶液,搅拌15min,降温至约规定温度(即表8所示的配液温度:分别为25℃、30℃、40℃、60℃),加入水合氯醛溶液,搅拌混合,用盐酸溶液调节pH值至2.7,补水至总量,混匀;将以上溶液按10ml/支,灌装于玻璃瓶中,轧盖,封口。

[0106] 表8不同配液温度考察结果

[0107]

| 编号         | 1      | 2      | 3      | 4      |
|------------|--------|--------|--------|--------|
| 配液温度       | 25℃    | 30℃    | 40℃    | 60℃    |
| 配液前三氯甲烷(%) | 0.0005 | 0.0007 | 0.0009 | 0.0009 |
| 配液后三氯甲烷(%) | 0.0009 | 0.0012 | 0.0018 | 0.0035 |

[0108] 注:本表格中所述的配液前三氯甲烷(%)即指水合氯醛溶液中的三氯甲烷百分含量;配液后三氯甲烷(%)指水合氯醛糖浆中三氯甲烷百分含量。

[0109] 结果表明:配液温度过高,会导致样品中的三氯甲烷的残留量增加,溶液的温度需控制在25~40℃合适。

[0110] 实施例6

[0111] 本实施例公开了本发明的水合氯醛糖浆与现有医院制剂的稳定性比较实验。采购市售水合氯醛口服液两批:华西二院医院制剂和华西医院制剂。华西二院医院制剂和华西医院制剂均是10%水合氯醛口服液,经测试,其pH值分别为3.84和3.46。

[0112] 将按实施例1的方法制备的、pH值为2.7的水合氯醛糖浆与上述两批市售样品于60℃下放置30天,以降解产物三氯甲烷为指标,进行稳定性考察。结果如下表所示:

[0113] 表9,本发明的水合氯醛糖浆与现有医院制剂的稳定性比较结果

|        |             |      | 市售品（10%口服液） |         | 本发明水合氯醛糖浆（实施例 2 编号 3） |
|--------|-------------|------|-------------|---------|-----------------------|
|        |             |      | 华西二院医院制剂    | 华西医院制剂  |                       |
| [0114] | pH          |      | 3.84        | 3.46    | 2.7                   |
|        | 三氯甲烷<br>(%) | 0 天  | 0.00593     | 0.00938 | 0.0005                |
|        |             | 30 天 | 0.56782     | 0.46685 | 0.0393                |

[0115] 由上表可知,华西二院医院制剂在60℃加速30天时,降解物质三氯甲烷的含量(0.56782%)远远超过ICH限度(0.06%)。华西医院制剂在60℃加速30天时,降解物质三氯甲烷的含量(0.46685%)远远超过ICH限度(0.06%)。而本发明水合氯醛糖浆在60℃加速下30天时的降解物质三氯甲烷的含量远低于ICH限度(0.06%)。表明本发明的水合氯醛糖浆稳定性远优于现有医院制剂。

[0116] 对比例1

[0117] 本对比例公开了水合氯醛浓溶液的制备方法,其制剂处方为:

| [0118] | 原辅料      |  | 重量 (g) |
|--------|----------|--|--------|
|        | 水合氯醛     |  | 80     |
|        | 柠檬酸溶液    |  | 20     |
|        | 柠檬酸溶液 pH |  | 1.06   |
|        | 浓度 (%)   |  | 80     |
|        | 批量 (ml)  |  | 64     |

[0119] 制备方法为:称取6.2g柠檬酸于烧杯中,加纯化水13.8g,混合均匀后,配制得到pH值为1.06的柠檬酸溶液,再加入80g水合氯醛,搅拌混合,使水合氯醛完全溶解,测量体积;将以上溶液分装于10ml西林瓶中,轧盖,封口。

[0120] 对比例2

[0121] 本对比例公开了水合氯醛浓溶液的制备方法,其制剂处方为:

| [0122] | 原辅料      |  | 重量 (g) |
|--------|----------|--|--------|
|        | 水合氯醛     |  | 80     |
|        | 柠檬酸溶液    |  | 20     |
|        | 柠檬酸溶液 pH |  | 1.30   |
|        | 浓度 (%)   |  | 80     |
|        | 批量 (ml)  |  | 66     |

[0123] 制备方法为:称取3.5g柠檬酸于烧杯中,加纯化水16.5g,混合均匀后,配制得到pH值为1.30的柠檬酸溶液,再加入80g水合氯醛,搅拌混合,使水合氯醛完全溶解,测量体积;将以上溶液分装于10ml西林瓶中,轧盖,封口。

[0124] 对比例3

[0125] 本对比例公开了水合氯醛浓溶液的制备方法,其制剂处方为:

|        |          |        |
|--------|----------|--------|
| [0126] | 原辅料      | 重量 (g) |
|        | 水合氯醛     | 80     |
|        | 柠檬酸溶液    | 20     |
|        | 柠檬酸溶液 pH | 1.64   |
|        | 浓度 (%)   | 80     |
|        | 批量 (ml)  | 66     |

[0127] 制备方法为:称取1.0g柠檬酸于烧杯中,加纯化水19.0g,混合均匀后,配制得到pH值为1.64的柠檬酸溶液,再加入80g水合氯醛,搅拌混合,使水合氯醛完全溶解,测量体积;将以上溶液分装于10ml西林瓶中,轧盖,封口。

[0128] 实施例7

[0129] 本实施例公开了本发明的水合氯醛糖浆与水合氯醛浓溶液的稳定性比较实验。

[0130] 本实施例中所述的水合氯醛糖浆为按实施例1的方法制备的、pH值为2.7的水合氯醛糖浆。

[0131] 本实施例中所述的水合氯醛浓溶液分别对比例1-3制备的水合氯醛浓溶液,对比例1~3是不同pH值、含80%水合氯醛的口服浓溶液。

[0132] 将上述四种样品分别置于40℃、60℃条件下考察其稳定性,结果如下表所示:

[0133] 表10,本发明的水合氯醛糖浆与水合氯醛浓溶液的稳定性比较结果

|                 |            | 对比例 1  | 对比例 2  | 对比例 3  | 本发明的水合氯醛糖浆 (实施例 2 编号 3) |
|-----------------|------------|--------|--------|--------|-------------------------|
| 水合氯醛含量          |            | 80%    | 80%    | 80%    | 10%                     |
| [0134] 三氯甲烷 (%) | 0 天        | 0.0003 | 0.0001 | 0.0002 | 0.0005                  |
|                 | 40℃加速 30 天 | 0.8978 | 1.1963 | 1.3315 | 0.0294                  |
|                 | 60℃加速 30 天 | 1.3815 | 1.6267 | 1.9869 | 0.0393                  |

[0135] 由上表可知,对比例1~3在40℃加速30天时,降解物质三氯甲烷的含量同样超过ICH限度(0.06%),分别为0.8978%、1.1963%、1.3315%。对比例1~3在60℃加速30天时,降解物质三氯甲烷的含量同样超过ICH限度(0.06%),分别为1.3815%、1.6267%、1.9869%。而本发明的水合氯醛糖浆在40℃、60℃加速下的30天时的降解物质三氯甲烷的含量远低于ICH限度(0.06%)。说明:本发明的水合氯醛糖浆稳定性优于水合氯醛浓溶液。

[0136] 实施例8-10

[0137] 实施例8-10公开了本发明的水合氯醛糖浆的处方及其制备方法,与实施例1相比,区别在于蔗糖、甘油及水的用量不同,其余条件均相同。

[0138] 实施例8

[0139] 本实施例中水合氯醛糖浆的处方为:

[0140]

| 原辅料     | 重量 (g) |
|---------|--------|
| 水合氯醛    | 10     |
| 蔗糖      | 45     |
| 甘油      | 30     |
| 甜菊素     | 0.15   |
| 苯甲酸钠    | 0.24   |
| 批量 (ml) | 100    |

[0141] 制备方法中,制备糖浆时,称取45g蔗糖、10.8g纯化水于烧杯中,加热煮沸10min,其余条件同实施例1。

[0142] 实施例9

[0143] 本实施例中水合氯醛糖浆的处方为:

[0144]

| 原辅料     | 重量 (g) |
|---------|--------|
| 水合氯醛    | 10     |
| 蔗糖      | 80     |
| 甘油      | 2.5    |
| 甜菊素     | 0.15   |
| 苯甲酸钠    | 0.24   |
| 批量 (ml) | 100    |

[0145] 制备方法中,制备糖浆时,称取80g蔗糖、19.2g纯化水于烧杯中,加热煮沸10min,其余条件同实施例1。

[0146] 实施例10

[0147] 本实施例中水合氯醛糖浆的处方为:

[0148]

| 原辅料     | 重量 (g) |
|---------|--------|
| 水合氯醛    | 10     |
| 蔗糖      | 60     |
| 甘油      | 15     |
| 甜菊素     | 0.15   |
| 苯甲酸钠    | 0.24   |
| 批量 (ml) | 100    |

[0149] 制备方法中,制备糖浆时,称取60g蔗糖、14.4g纯化水于烧杯中,加热煮沸10min,

其余条件同实施例1。

[0150] 最后应说明的是:以上各实施例仅仅为本发明的较优实施例用以说明本发明的技术方案,而非对其限制,当然更不是限制本发明的专利范围;尽管参照前述各实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解:其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换;而这些修改或者替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的范围;也就是说,但凡在本发明的主体设计思想和精神上作出的毫无实质意义的改动或润色,其所解决的技术问题仍然与本发明一致的,均应当包含在本发明的保护范围之内;另外,将本发明的技术方案直接或间接的运用在其他相关的技术领域,均同理包括在本发明的专利保护范围内。

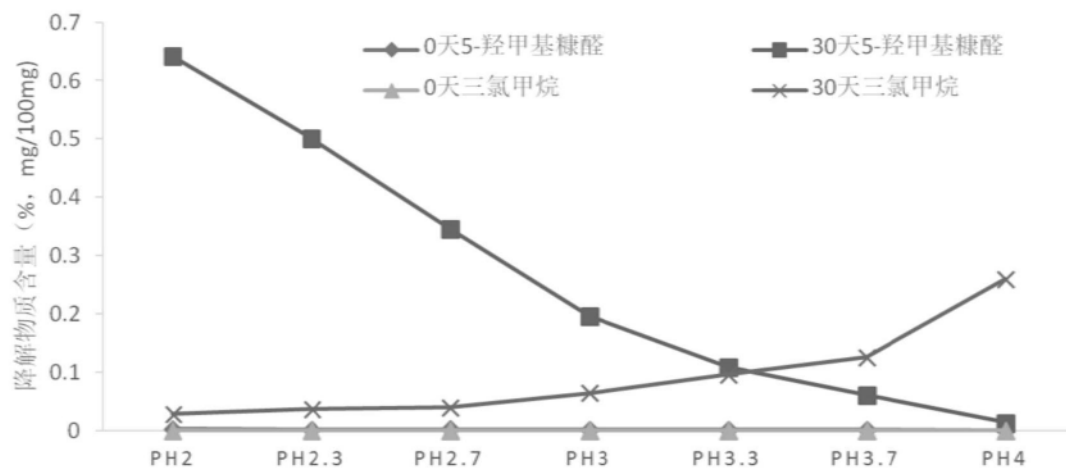


图1