

Monitoraggio della stabilità di una soluzione di cloralio idrato usato come sedativo in ambito pediatrico mediante spettrometria di massa tandem

Giancarlo la Marca^{1,2}, Maria Alterisio², Massimo Rossi², Carolina Zappa², Giuseppina Sasso, Agostino Sasso²

¹Centro regionale di Screening Neonatale, Laboratorio di Spettrometria di Massa, Az. Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze

²Servizio Farmaceutico, Az. Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze

Riassunto: Il cloralio idrato, un ipnotico-sedativo, viene normalmente usato nel trattamento dell'insonnia a breve termine e per ridurre il senso di ansietà e indurre sonno prima di un intervento chirurgico. È inoltre usato per il trattamento del dolore post-operatorio e nella sindrome di astinenza da alcool. Il cloralio idrato viene preparato come capsule o come soluzione di sciroppo da somministrare *per os* o come supposta per via rettale. Il principale uso del farmaco all'interno della nostra azienda è come sedativo prima di un intervento chirurgico o prima di una risonanza magnetica. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di identificare le potenziali cause di insuccesso del trattamento mediante il monitoraggio della stabilità del cloralio idrato effettuato in spettrometria di massa tandem.

Parole chiave: cloralio idrato, farmaci sedativi, spettrometria di massa.

Abstract: *Study on stability of a chloral hydrate solution used as sedative in a paediatric hospital by tandem mass spectrometry.*

Chloral hydrate, a sedative, is used in the short-term treatment of insomnia (to help you fall asleep and stay asleep for a proper rest) and to relieve anxiety and induce sleep before surgery. It is also used after surgery for pain and to treat alcohol withdrawal. The drug comes as a capsule and liquid to take by mouth and as a suppository to insert rectally. Meyer Children's Hospital Pharmacy use a 8% syrup solution to reduce anxiety and induce sleep before surgery or diagnostic studies as MRI (Magnetic Resonance Imaging). This paper presents a stability study by using tandem mass spectrometry to detect one potential reason causing therapeutical approach unsuccess.

Key words: chloral hydrate, tandem mass spectrometry, sedative drug.

Introduzione

La farmacia dell'Azienda Ospedaliera A. Meyer allestisce una preparazione galenica contenente cloralio idrato ($\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$) all'8% p/v in sciroppo semplice, utilizzata come induttore di anestesia nei bambini che devono essere sottoposti a diverse procedure diagnostiche (MRI, TAC, elettromiografia). La dose di cloralio idrato, somministrata *per os* 20-70 minuti prima dell'inizio dell'esame, è di 40 mg/Kg, in accordo con le dosi abituali e massime riportate nella Tabella 8 della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana XI edizione.

L'azione farmacologica del cloralio idrato sembra essere imputabile al suo metabolita attivo tricloroetanololo ($\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OH}$), che si forma tramite una reazione di riduzione catalizzata principalmente dall'alcool-deidrogenasi epatica. Il tricloroetanololo esercita *in vitro* effetti simili ai barbiturici per azione sui recettori canale GABA_A inibitori¹.

Materiali e Metodi

Tutti i solventi utilizzati, MeOH, H_2O , HCOOH (Riedel de Haen, Seelze, Germania) sono di grado ultrapuro.

Per la preparazione di 40 ml di soluzione sono necessari:

- cloralio idrato 3,2 g;
- acqua ppi 5,0 ml;
- sciroppo semplice 31,8 ml.

Dopo aver indossato guanti, mascherina e copricapo, si pesano 3,2 g di cloralio idrato e si versano in un becker; si aggiungono 5,0 ml di acqua ppi e si provvede a solubilizzare i cristalli con una spatolina metallica. Infine, si aggiungono 31,8 ml di sciroppo semplice.

La soluzione viene preparata e dispensata al momento dell'uso in recipienti di vetro ambrato e normalmente si consiglia di non utilizzare il prodotto dopo il terzo giorno dalla preparazione. Tuttavia, poiché nel repertorio "Preparazioni galeniche di particolare interesse clinico" redatto a cura del gruppo galenica SIFO Toscana² è riportata una scadenza di 15 giorni, abbiamo deciso di monitorare la stabilità della soluzione durante il mese successivo la data di preparazione.

Preparazione del campione da sottoporre ad analisi

10 g di cloralio monoidrato ($\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2\text{Cl}_3$ P.M 165,4) (ditta produttrice Arijansen & Kunze Nederland BV, Molenwerf 13 NL-1910 AC Uitgeest, Fagron Group; titolo dichiarato 98,8%, conforme ai requisiti della Ph. Eur. 2002) sono stati usati come standard per monitorarne la stabilità nel tempo dopo preparazione di una soluzione all'8% in sciroppo semplice.

Tale campione allo stato solido è stato conservato a 4°C per le prove di stabilità in un contenitore di vetro scurato. Le analisi sono state effettuate aprendo il contenitore a riparo da luce e umidità e solubilizzando 1 mg esattamente pesato in 1 mL di metanolo anidro

per HPLC. Dopo la pesata, il contenitore contenente la polvere di cloralio idrato veniva riposizionato in frigorifero.

Per questo studio è stato utilizzato uno spettrometro di massa API 3000 triplo quadrupolo (Applied Biosystems-Sciex, Toronto, Canada) equipaggiato con una sorgente TurboIonSpray operante in ionizzazione negativa. Per le analisi è stata infusa una soluzione standard di 10 ng/μL di cloralio idrato alla velocità di 5 μL/min. I dati acquisiti sono stati processati mediante il software Analyst 1.4.1 ("Explore" option) per l'interpretazione spettrale.

Risultati

Dall'analisi degli spettri di massa abbiamo evidenziato che subito dopo l'apertura del campione, l'abbondanza relativa della forma monoidrata di cloralio idrato era decisamente inferiore a quella dichiarata (Figura 1). Lo ione quasi-molecolare $[M-H]^-$ 163.0 m/z risulta circa un terzo rispetto alla probabile forma triidrata di formula $Cl_3C_2HO \cdot 3H_2O$ e di PM 200.0 ($[M-H]^- = 199,0$ m/z). Sono sicuramente presenti, inoltre, numerose altre sostanze poli-clorurate, probabile residuo di sintesi del cloralio idrato.

L'analisi effettuata una settimana dopo ha evidenziato un ulteriore decremento percentuale (10% circa) della forma monoidrata di cloralio misurata sempre rispetto alla sostanza più abbondante presente in soluzione (Figura 2).

Alla terza settimana, gli spettri di massa ci hanno confermato un ulteriore degrado dello standard nella forma dichiarata fino a circa il 3% (Figura 3). In questo caso, anche la probabile forma triidrata si era ridotta in abbondanza relativa lasciando come ione più rilevante il 209.0 ($[M+46-H]^-$).

Le analisi effettuate le tre settimane successive hanno evidenziato un assestamento della forma monoidrata all'1-2% non più modificata.

Discussione e considerazioni conclusive

Il cloralio in forma monoidrata viene normalmente utilizzato in sala operatoria sotto forma di sciroppo all'8%. Tuttavia, questo studio ha portato a evidenziare come nel lotto da noi testato la concentrazione di

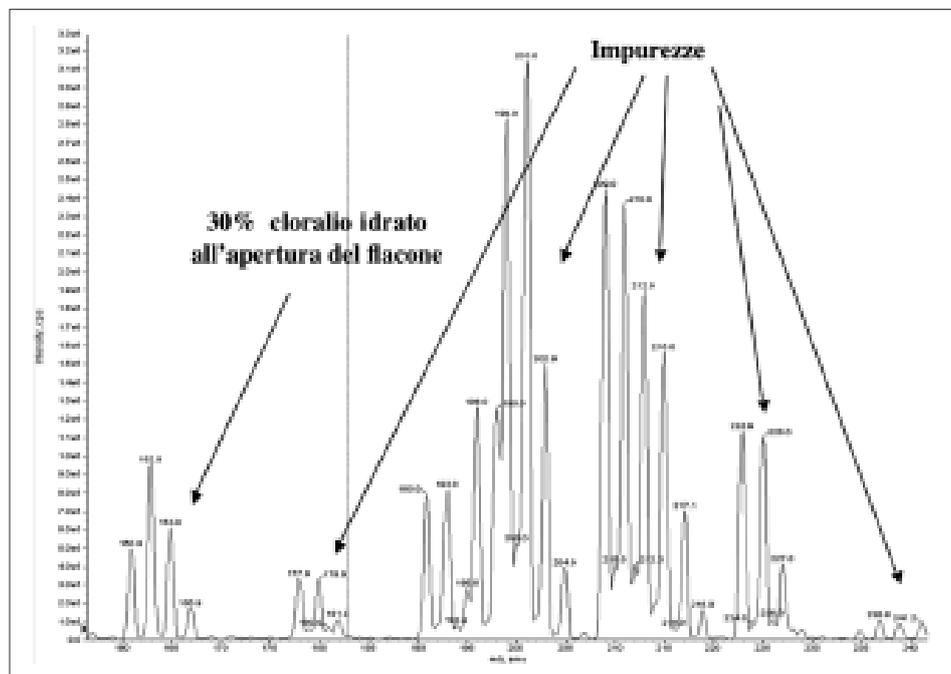


Figura 1. Spettro di massa della soluzione di cloralio idrato al momento della prima apertura del flacone.

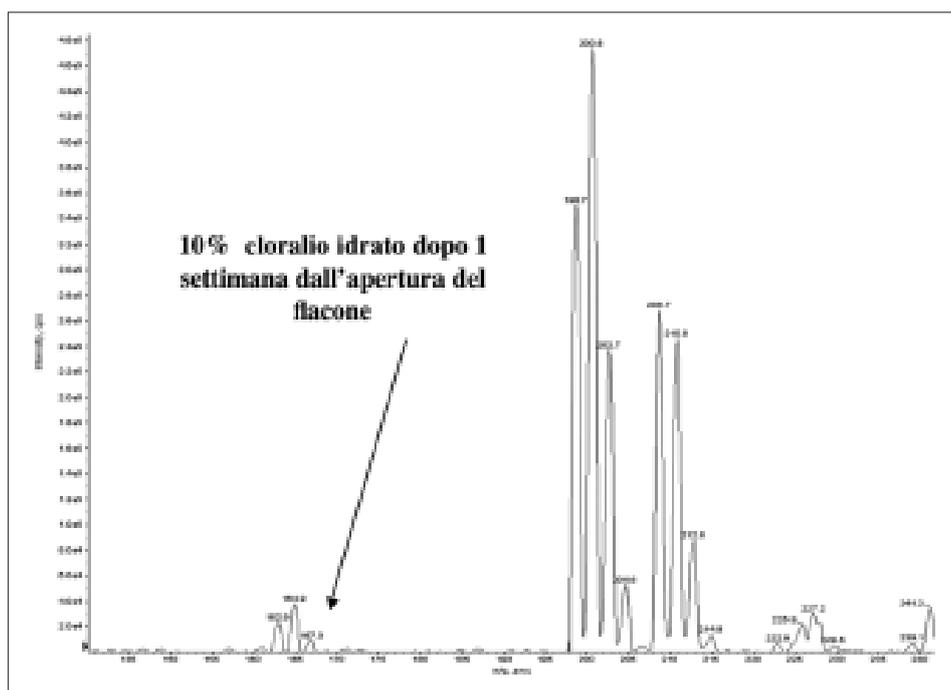


Figura 2. Spettro di massa della soluzione di cloralio idrato dopo una settimana dalla prima apertura del flacone.

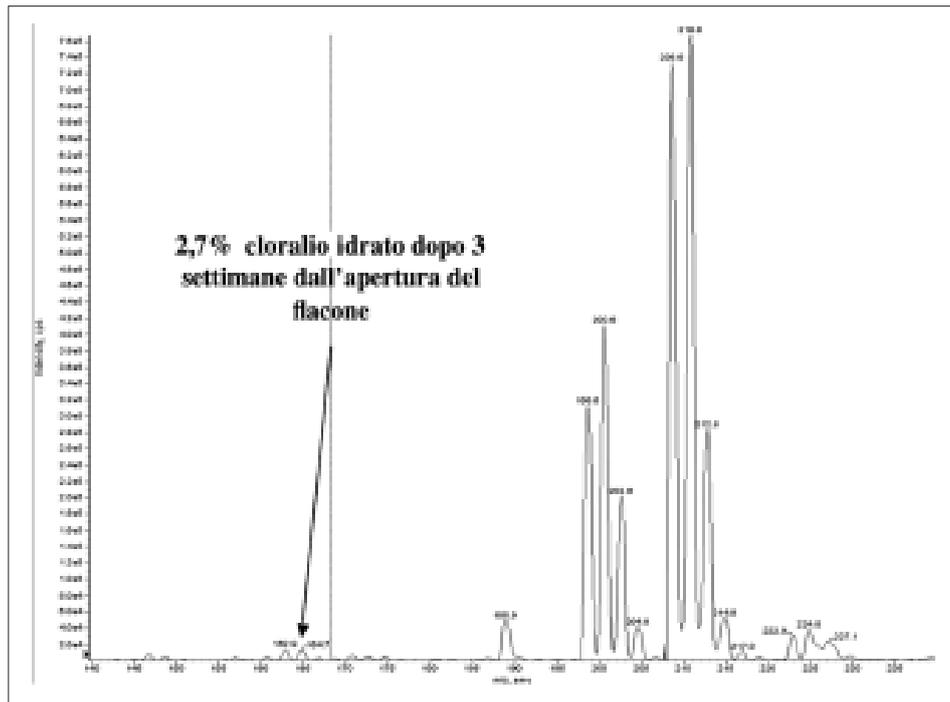


Figura 3. Spettro di massa della soluzione di cloralio idrato dopo tre settimane dalla prima apertura del flacone.

chiarata dello standard non corrispondeva a quella reale. Si trattava di una miscela di composti policlorurati con percentuali di monoidrato che variavano dal 30-33% circa al momento dell'apertura del campione, fino al 1-3% dopo 15 giorni dall'apertura. Avendo questa miscela un peso molecolare medio maggiore di quello dichiarato, è possibile ipotizzare che, al momento della preparazione, pesando 8 g di standard su 100 g di solvente non si prepari una soluzione all'8% reale ma a una percentuale più bassa e quindi potenzialmente meno funzionale da un punto di vista terapeutico. La percentuale di insuccessi riscontrata all'interno della nostra azienda ospedaliera è stata inferiore al 3% e comunque marcatamente inferiore ai dati di letteratura^{3,4}. Questo potrebbe essere riconducibile al fatto che la preparazione approntata dal nostro servizio ha una validità massima di 72 ore contro i 15 giorni normalmente raccomandati². Un'ulteriore mi-

glioramento di questi dati potrebbe essere ottenuto utilizzando preparazioni estemporanee con validità giornaliera.

Bibliografia

1. Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Ipnotici e sedativi. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Le Basi Farmacologiche della Terapia*. New York: McGraw-Hill, 2003: 406.
2. Repertorio.
3. Ronchera CL, Marti-Bonnati L, Poyatos C, Vilar J, Jimenez NV. Administration of oral chloral hydrate to paediatric patients undergoing magnetic resonance imaging. *Pharm Weekbl Sci* 1992; 14: 349-52.
4. Ronchera-Oms CL, Casillas C, Marti-Bonnati L, Poyatos C, Tomas J, Sobejano A, Jimenez NV. Oral chloral hydrate provides effective and safe sedation in paediatric magnetic resonance imaging. *J Clin Pharm Ther* 1994; 19: 276-81.