

روش ساخت محلول خوراکی کلرال هیدرات در داروخانه

دکتر عایشه قلی زاده^۱، طاهره محمدنژاد^۱، دکتر فرناز منجم زاده^۲

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲. گروه کنترل دارو و غذا دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

■ خلاصه

کلرال هیدرات با فرمول شیمیایی $C_2H_3Cl_3O_2$ ، جرم مولی ۱۶۵/۴ گرم بر مول (CAS number: ۳۰۲ - ۱۷ - ۰) پودری جامد و بی‌رنگ می‌باشد. این دارو به صورت شربت خوراکی ۴، ۵، ۷ و ۱۰ درصد در برخی کشورها به صورت تجاری و در برخی دیگر به صورت ترکیبی در داروخانه‌ها قابل تهیه می‌باشد. شربت کلرال هیدرات به عنوان آرام‌بخش و خواب‌آور عمل می‌کند که در درمان بی‌خوابی موقت و ایجاد آرامش قبل و بعد از فرآیندهای پزشکی و دندانپزشکی از قبیل جراحی و گرفتن نوار مغزی به‌ویژه در کودکان و القای بیهوشی قبل از جراحی کاربرد دارد. در مقاله پیش رو، هدف بررسی نحوه تهیه این داروی خوراکی ترکیبی در داروخانه می‌باشد.

■ واژگان کلیدی

کلرال هیدرات، داروی ترکیبی، آرام‌بخش، کودکان.

■ مقدمه

کلرال هیدرات با نام شیمیایی تری کلرواستالید هیدرات ($Trichloroacetaldehyde hydrate$)، برای اولین بار در سال ۱۸۳۲ با کله کردن اتانول در آزمایشگاه تولید شد و اثر آرام‌بخش آن در سال ۱۸۶۹ به اثبات رسید. گفته می‌شود که کلرال هیدرات اولین ماده سداتیو می‌باشد که با هدف آرام‌بخشی و خواب‌آوری تولید شده است. هم‌اکنون در ایران شکل دارویی مناسبی از این دارو موجود نمی‌باشد و پزشکان مقادیر مصرف مختلفی از این دارو را تجویز می‌کنند، به همین علت به صورت محلول ترکیبی خوراکی در داروخانه‌ها تهیه می‌گردد. مصرف این دارو در ایران، آمریکا، استرالیا، ژاپن و اروپا رواج دارد. نام برند این دارو Somnote و Aquachloral Suppnettes بوده، به شکل کپسول (۵۰۰mg - ۲۵۰mg) و شیف (۶۵۰mg، ۵۰۰mg، ۳۲۵mg) نیز موجود می‌باشد. هم‌چنین شربت و الکزیر خوراکی ۱۰ درصد (۵۰۰mg/ml) از آن نیز موجود می‌باشد (۱،۲). با

سبب شده تا بررسی‌ها روی این دارو در درون کشور بسیار ناچیز باشد و لزوم پژوهش‌هایی در این راستا احساس شود (۵).

■ مثال‌هایی از نسخ پزشکان و دستورالعمل ساخت شربت کلرال هیدرات

فرمول الگزیر کلرال اطفال در BP2000 و بر طبق دستورالعمل کتاب BNF 68 (۴) به شرح زیر است:

کلرال هیدرات	۲۰۰ میلی‌گرم
آب	۰/۱ میلی‌لیتر
شربت توت سیاه	۱ میلی‌لیتر
شربت ساده USP	تا ۵ میلی‌لیتر

که می‌توان بر اساس فرمول BP، شربت کلرال هیدراته اطفال ۴ درصد (۴۰ میلی‌گرم در ۱ میلی‌لیتر) و شربت کلرال هیدراته اطفال ۱۰ درصد (۱۰۰ میلی‌گرم در ۱ میلی‌لیتر) را به شکل زیر بازنویسی کرد (جدول ۱).

معرفی بنزودیازپین‌ها (خصوصاً دیازپام، میدازولام و تریازولام) تولید کلرال هیدرات به صورت تجاری در انگلیس، آمریکا و اروپا کمتر شده و در صورت لزوم به صورت داروی ترکیبی تهیه می‌گردد (۳).

داروی کلرال هیدرات یک داروی خواب‌آور - آرام‌بخش غیربنزودیازپینی بوده و در درمان کوتاه مدت بی‌خوابی کاربرد دارد اما انتخاب ارجحی از این جهت نمی‌باشد (۴). در بزرگسالان قبل از خواب به میزان ۰/۵-۲ گرم روزانه مصرف می‌گردد. به‌طور کلی، تقریباً داروی بی‌خطری بوده، در کبد تجزیه و توسط کلیه‌ها دفع می‌شود، هم‌چنین در مقدار مصرف مجاز اثر جانبی کمی در مورد آن گزارش شده است. کمیته دارویی انجمن پزشکان کودکان آمریکا (American Academy of Pediatric Committee on Drug) استفاده از این دارو را در مقادیر مصرف مجاز بدون مانع اعلام کرده است. هر چند این دارو در آرام‌بخشی کودکان استفاده گسترده‌ای دارد، همان‌گونه که یاد شد، متأسفانه در بازار دارویی ایران موجود نیست و همین مسأله

جدول ۱ - اجزا و مقادیر مورد نیاز برای ساخت شربت کلرال هیدرات در درصدهای مختلف

اجزا	۴ درصد	۱۰ درصد
کلرال هیدرات	۴ گرم	۱۰ گرم
آب	۲ میلی‌لیتر	۵ میلی‌لیتر
شربت توت سیاه	۲۰ میلی‌لیتر	۵۰ میلی‌لیتر
شربت ساده USP	تا ۱۰۰ میلی‌لیتر	تا ۱۰۰ میلی‌لیتر
حجم نهایی (میلی‌لیتر)	۱۰۰	۱۰۰

■ نحوه تهیه شربت کلرال هیدرات

طریقه تهیه شربت ساده USP بدین صورت است که ۸۵۰ گرم ساکارز یا شکر خوراکی و ۴۵۰ میلی لیتر آب برای ساخت هر لیتر شربت لازم است. این شربت به همراه شربت توت سیاه به عنوان خوش طعم کننده و معطرکننده برای پوشاندن طعم نامطبوع کلرال هیدرال در فرآورده‌های اطفال استفاده شده‌اند. کلرال هیدرات به آسانی در مقدار کمی آب حل می‌شود و می‌توان فرآورده‌های رقیق شده از آن را تهیه نمود.

ابتدا پودر کلرال هیدرات در آب حل شده و به حامل ویسکوز (شربت توت سیاه) یا طعم‌دهنده افزوده می‌شود. سپس محلول به استوانه مدرج

منتقل شده و در نهایت توسط شربت ساده USP به حجم نهایی رسانده می‌شود.

ظرف بسته‌بندی استفاده شده برای این محلول باید شیشه‌های کهربایی رنگ (به دلیل حساس بودن کلرال هیدرال به نور) و tight close باشد (۶). توصیه می‌شود که این محلول خوراکی در جای خشک و تاریک نگهداری شود. مطالعه‌های پایداری صورت گرفته روی شربت ۷ درصد کلرال هیدرات، حاکی از آن است که این محلول به مدت حداقل ۱۸۰ روز (۶ ماه) در صورت نگهداری در ظروف شیشه‌ای مقاوم در برابر نور در دمای اتاق و یخچال قابل نگهداری می‌باشد (جدول ۲) (۷). مقدار مصرف خواب‌آوری کوتاه‌مدت این دارو

جدول ۲ - اطلاعات عمومی در رابطه با مصرف کلرال هیدرات (۸، ۹)

نوع دارو	آرام‌بخش و خواب‌آور و ویژگی‌هایی همانند باریتورات‌ها
مقدار مصرف و فاصله زمانی بین مقادیر مصرف	<p>آرام‌بخش برای فرآیندهای بدون درد (گرفتن نوار مغزی و القای بیهوشی):</p> <p>در نوزادان: به صورت تک دوز خوراکی ۵۰ - ۲۵ میلی‌گرم / کیلوگرم</p> <p>در کودکان ۱۱ - ۲ سال: ۵۰ - ۳۰ میلی‌گرم / کیلوگرم</p> <p>به صورت خوراکی (حداکثر ۱ گرم به صورت تک دوز) در بزرگسالان: تک دوز خوراکی جهت خواب‌آوری</p> <p>۱ - ۰/۵ گرم و در هنگام خواب می‌باشد. اما در صورتی که به منظور داروی مسکن مصرف شود می‌تواند به صورت ۲۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز تجویز گردد. حداکثر مقدار مصرفی روزانه ۲ گرم می‌باشد.</p> <p>دارو ۶۰ - ۴۵ دقیقه قبل از عمل مصرف می‌شود.</p> <p>آرام‌بخش کوتاه اثر:</p> <p>۸ میلی‌گرم / کیلوگرم / مقدار مصرف هر ۸ - ۶ ساعت</p>

ادامه جدول ۲ - اطلاعات عمومی در رابطه با مصرف کلرال‌هیدرات (۸، ۹)	
نوع دارو	آرام‌بخش و خواب‌آور و ویژگی‌هایی همانند باریتورات‌ها
راه مصرف	دهانی (خوراکی) نکته: جذب رکتومی دارو به‌طور نامنظم بوده به همین دلیل توصیه نمی‌شود.
حداکثر مقدار مصرف روزانه	حداکثر مقدار مصرف مجاز تا ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم می‌تواند با نظارت فرآیند تنفسی مورد استفاده قرار گیرد.
آماده‌سازی و رقیق کردن	شربت : ۱۰۰ میلی‌گرم/میلی‌لیتر (اسمولالیت ۳۲۸۵ میلی‌اسمول / کیلوگرم آب)
توصیه‌ها	فرآورده خوراکی باید ۱ به ۳ با آب رقیق شود یا به‌منظور کاهش سوزش معده پس از صرف غذا مصرف شود.
ارزیابی	مصرف تک دوز یا استفاده کوتاه‌مدت از کلرال‌هیدرات به راحتی توسط اکثر بیماران تحمل می‌شود. شایع‌ترین عوارض گزارش شده کاهش سطح تنفسی ملایم و برادی‌کاردی در نوزادان نارس می‌باشد. کاهش سطح تنفسی، کاهش فشارخون و درجاتی از آرام‌بخشی مشاهده می‌شود.
تداخل‌های دارویی	کلرال‌هیدرات ممکن است با اویپوئیدها، باریتورات‌ها، بنزودیازپین‌ها افزایش اثر دهد و منجر به کاهش سطح تنفسی شود. کلرال‌هیدرات ممکن است به‌علت جابه‌جایی وارفارین از محل اتصال آن به پروتئین، موجب افزایش موقتی وارفارین گردد. گزارش شده است که تزریق داخل وریدی فورزماید پس از مصرف کلرال‌هیدرات باعث ایجاد فلاشینگ، تغییرات فشارخون و تاکی‌کاردی در بزرگسالان و نوجوانان می‌شود. کلرال‌هیدرات ممکن است پروتئین بایندینگ فنی توپین را افزایش دهد و سرعت حذف آن را کاهش دهد.

ادامه جدول ۲ - اطلاعات عمومی در رابطه با مصرف کلرال هیدرات (۸، ۹)	
نوع دارو	آرام بخش و خواب آور و ویژگی‌هایی همانند باربیتورات‌ها
عوارض جانبی	کاهش ملایم سطح تنفسی تحریک معده همراه با تهوع و استفراغ در نوزادان نارس اپیزودهای برادی کاردی ممکن است تا ۲۴ ساعت پس از یک دوز اتفاق بیافتد. هیجان پارادوکسیال تجویز طولانی مدت یا مصرف بیش از حد می‌تواند باعث دپرسیون عصبی، تنفسی و قلبی (آریتمی قلبی) و اتونی مثانه شود. عوارض جانبی جدی از جمله آسیب عصبی دائمی و مرگومیر نیز گزارش شده است.
شرایط نگهداری	در دمای اتاق (۲۵ - ۵ درجه) نگهداری شود. فرآورده حساس به نور می‌باشد، در ظروف کدر نگهداری شود.
نکات مهم	شروع فعالیت تقریباً ۱۵ دقیقه و نیمه عمر ۹ ساعت گزارش شده است. کلرال هیدرات خواص ضد درد ندارد، امکان بروز هیجان (بی‌قراری) در بیماران مبتلا به درد وجود دارد. علی‌رغم این که در بعضی کشورها (از جمله فرانسه) به علت سرطان‌زایی بالقوه محدود شده است، آکادمی کودکان آمریکایی، شواهد موجود را به اندازه کافی نیافتند تا از تجویز تک دوز آن در چنین مواردی اجتناب کنند.
خلاصه شواهد	مصرف بیش از حد کلرال هیدرات می‌تواند باعث آریتمی قلبی از جمله آریتمی torsades de pointes شود. تجویز کلرال هیدرات در نوزادان نارس باعث برادی کاردی پس از عمل می‌شود (سطح ۳ درجه C). استفاده طولانی مدت می‌تواند سطح بیلی‌روبین خون را کنترل کند (سطح ۳ درجه C). مرگومیر / آسیب‌های عصبی دائمی در کودکان، در مصرف تنها و یا در ترکیب با سایر آرام‌بخش‌ها گزارش شده است.

داخل سرنگ می‌باشد. توصیه به والدین کودک در خصوص خوراکی بودن فرآورده ضروری است.

۸ میلی‌گرم / میلی‌لیتر می‌باشد و تنظیم مقدار مصرف بهتر است بر این اساس صورت گیرد. در نتیجه با وجود غلظت معمول ۱۰ درصد (۱۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر)، در کودک ۵ کیلوگرمی و ۱۰ کیلوگرمی حجم ۰/۴ میلی‌لیتر و ۰/۸ میلی‌لیتر از شربت کفایت می‌کند.

منابع

1. <https://reference.medscape.com/drug/somnote-chloral-hydrate-342929#0>.
2. <https://www.drugs.com/ingredient/chloral-hydrate.html>.
3. Malamed SF. chapter 7 - Oral Sedation, in Sedation (Fifth Edition). Malamed. SF: Editor. Mosby: Saint Louis; 2010: 95 - 118.
4. Committee JF. British national formulary (BNF). Pharmaceutical Press; 2013: 66.
5. صرافی شیرازی ع. رضایی فر م. مقایسه اثر کلرال هیدرات با ترکیب هیدروکسی‌زین - کلرال هیدرات در آرام‌بخشی کودکان غیر همکار در دندانپزشکی. مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز ۱۳۸۹؛ ۱۱: ۱۳۳ - ۱۳۴.
6. United States Pharmacopeia. 2018.
7. Bustos - Fierro C. Olivera ME. Manzo PG. Stability evaluation of 7% chloral hydrate syrup contained in mono and multi - dose bottles under room and refrigeration conditions. Farm Hosp 2013; 37(1): 4 - 9.
8. Group, N.C. https://www.slhd.nsw.gov.au/RPA/neonatal%5Ccontent/pdf/Medications_Neomed/Chloral_Hydrate_Neomed.pdf. 24/08/2016.
9. Reynolds JE. Martindale: the extra pharmacopoeia. London, UK; The Pharmaceutical Press; 2017.

هرگاه در مصرف دارو رقیق‌سازی ۱:۳ انجام شود حجم باقی‌مانده از محلول رقیق شده باید بلافاصله دور ریخته شود.

برای استفاده خوراکی، مخلوط باید رقیق شده یا بعد از غذا مصرف شود تا سوزش معده را کاهش دهد.

■ نتیجه‌گیری نهایی

با توجه به این که این محصول در کودکان و اغلب در نوزادان به کار گرفته می‌شود، توجه به پاکیزگی محیط کار، ابزار، ظرف توزین و ... از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در همین خصوص توصیه می‌شود تا آب مورد مصرف فرآورده جوشیده و سرد شده باشد. توجه به مقدار مصرف تجویزی بر اساس وزن کودک ضروری است. تحویل دارو در حجم‌های حدود ۱۵ - ۱۰ سی‌سی اغلب در