

Entwicklung einer Chloralhydrat Trinklösung

Meike Timmermann, Stephanie Müller, Rolf Loosli, Boban Thomas, Martin Senn, Stefanie Deuster, Uli Lösch
Spital-Pharmazie, Universitätsspital Basel (USB)

Hintergrund und Zielsetzung

Nach der Marktrücknahme des letzten peroral applizierbaren Chloralhydrat-Handelspräparates entstand eine Versorgungslücke, insbesondere auf pädiatrischen Stationen, da Chloralhydrat für die Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen und Unruhe bei Kindern etabliert ist.

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer flüssigen, kosteneffektiven und stabilen Chloralhydrat-Formulierung auf Basis von für den Einsatz in der Neonatologie und Pädiatrie geeigneten Hilfs- und Konservierungsstoffen zur defekurmässigen Herstellung (Haltbarkeit ≥ 3 Monate, Kosten \leq ca. 50 CHF/Flasche).

Methoden

- Literaturrecherche und Evaluation geeigneter Formulierungen
- Optimierung der geeigneten Formulierung
- Herstellung von 3 Chargen **Chloralhydrat 100 mg/ml Trinklösung** und Prüfung der stabilitätsindizierenden Parameter:
 - Sinnesprüfung auf Klarheit/Färbung (Ph. Eur. 2.2.1/2.2.2)
 - Gehaltsbestimmung (Monographie Chloralhydrat Ph. Eur.)
 - Säure-Base Rücktitration, Potentiometrie (Ph. Eur. 2.2.20)
 - Argentometrische Titration, Potentiometrie (Ph. Eur. 2.2.20)
 - pH-Wert-Potentiometrische Methode (Ph. Eur. 2.2.3)

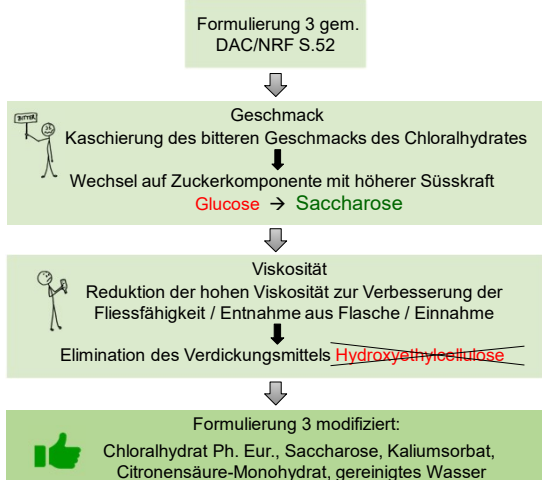
Resultate

1. Evaluation der Formulierungen:

Formulierung	Quelle	Zusammensetzung der Grundlage	Applikationsform flüssig, homogen	Kosteneffektivität	Stabilität der Lösung	Eignung für Neonatologie / Pädiatrie	Eignung
1	DAC/NRF ¹	Zuckersirup DAB	✓	☹️ Grundlage kommerziell nicht mehr verfügbar *	☹️ mikrobiologisch instabil *	✓	👎
2a	Fagron ²	SyrSpend® SF PH4 flüssig	☹️ zu viskös, fehlende techn. Ausrüstung zum Homogenisieren bei Upscaling	☹️ zu hohe Kosten bei Defekturnherstellung	☹️ zu kurze Haltbarkeit (gem. Fagron max. 60 Tage)	☹️ Konservierungsmittel Natriumbenzoat erst ab Alter ≥ 2 Jahre	👎
2b	Fagron ²	SyrSpend® SF PH4 NEO Pulver, gereinigtes Wasser	☹️ zu viskös, fehlende techn. Ausrüstung zum Homogenisieren bei Upscaling	☹️ zu hohe Kosten bei Defekturnherstellung	☹️ zu kurze Haltbarkeit (gem. Fagron max. 60 Tage)	✓	👎
3	DAC/NRF S.52 ¹	Glucose, Hydroxyethylcellulose, Kaliumsorbat, Citronensäure-Monohydrat, gereinigtes Wasser	✓	✓	✓	✓	👍

* Marktrückzug Zuckersirup DAB Caelo 05/2023 auf Grund mikrobiologischer Stabilitätsprobleme

2. Optimierung der Formulierung:



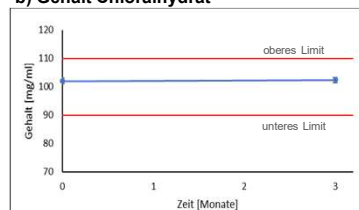
3. Stabilitätsuntersuchung von 3 Chargen *Formulierung 3 modifiziert* für Zeitpunkt T = 0 (Start) und 3 Monate:

a) Klarheit / Färbung

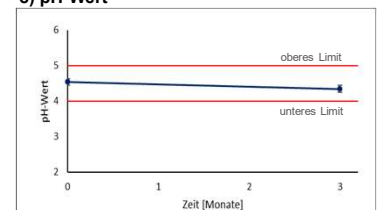
Zeitpunkt T	Ergebnis
0 Monate	entspricht ✓
3 Monate	entspricht ✓



b) Gehalt Chloralhydrat



c) pH-Wert



Schlussfolgerung und Ausblick

- Der Marktrückzug von Handelspräparaten führt zur Notwendigkeit von Eigenherstellungen mit erheblichen Herausforderungen (Entwicklungsaufwand, Kosten, technische Möglichkeiten).
- Durch Literaturrecherche und Modifikationen konnte eine geeignete Formulierung zur Herstellung einer Chloralhydrat Trinklösung gefunden werden.



- Die gestellten Anforderungen wurden durch die gute Wasserlöslichkeit des Wirkstoffes, den Einsatz kostengünstiger Rohstoffe, das einfache, ökonomische Herstellungsverfahren und die Eigenschaften der Grundlage (pH-Wert, Konservierung mit Kaliumsorbat/Sorbinsäure) erfüllt.
- Die aus der Literatur abgeleitete Haltbarkeit von 6 Monaten bei Raumtemperatur wird durch Weiterführen der Stabilitätsuntersuchungen überprüft und ggf. verlängert.

Literatur:

¹ <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de>

² Fagron SyrSpend® SF Kompatibilitätstabelle

Präsentation:

GSASA Kongress 2024

R-PCT-19

Korrespondenzadresse:

Meike Timmermann
 Universitätsspital Basel, Spital-Pharmazie
 Spitalstrasse 26, CH-4031 Basel
 meike.timmermann@usb.ch