

Hydromorphon-Metamizol-Mischungen Cocktails mit Überraschungen !

Rainer Trittler¹, Simone Müller¹, Klaus Offner², Sebastian Dresen³,
Wolfgang Weinmann³, Egid Strehl¹

¹ Apotheke des Universitätsklinikums Freiburg, Hugstetter Strasse 55, 79106 Freiburg

² Abteilung Anaesthesiologie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Freiburg

³ Institut für Rechtsmedizin der Universität Freiburg, Albertstrasse 9, 79104 Freiburg



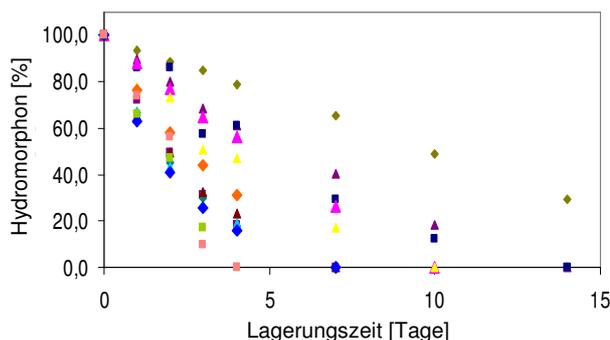
UNIVERSITÄTS
FREIBURG KLINIKUM
APOTHEKE

Einleitung:

Die in der Apotheke des Universitätsklinikums Freiburg hergestellten PCA-Pumpen mit Lösungen zur kontinuierlichen i.v., s.c. und spinalen Schmerztherapie, werden seit 1998 analytisch untersucht. Diese Mischungen enthalten in der Regel ein Opioid, Metamizol und oft ein oder mehrere Coanalgetika. Systematisch wurden bisher binäre Mischungen aus Morphin, Hydromorphon oder Oxycodon und Metamizol untersucht [1]. Während der Morphingehalt bei Morphin-Metamizol-Mischungen innerhalb von 2 Wochen auf minimal 40% sinkt, gibt es Hydromorphon-Metamizol-Mischungen, die schon nach 4 Tagen weniger als 1% Hydromorphon enthalten [2].

Ergebnisse:

Hydromorphongehalt in der Mischung (Lagerung bei 37°C)



Da auch nach mehr als 4 Tagen bislang in der klinischen Praxis **bei keiner Mischung ein Wirkungsverlust** beobachtet wurde, kann der Erfolg der Therapie nicht alleine auf die Wirkstoffe Hydromorphon und Metamizol zurückgeführt werden. Denkbar wäre, daß Verbindungen entstehen, die als Prodrugs wirken, also im Körper wieder zu Hydromorphon umgewandelt werden [3].

Hydromorphon [mg/ml]	Metamizol [mg/ml]
30,0	40,0
15,0	60,0
10,0	60,0
7,5	60,0
5,0	60,0
2,5	60,0
1,0	60,0
1,0	73,0
0,8	60,0
1,0	83,0
0,4	60,0
0,4	73,0
0,4	83,0

In vitro Metabolisierung

Um dies zu simulieren, wurde eine solche Mischung, die ursprünglich 0,4mg/ml Hydromorphon und 80mg/ml Metamizol enthielt, 4 Tage bei 37°C gelagert und der vollständige Abbau des Hydromorphons analytisch verifiziert. Anschliessend wurde diese Lösung eine Stunde nach einem standardisierten Verfahren mit Leberzellmikrosomen inkubiert [4]. Nach dieser in vitro Metabolisierung wurde nochmals der Hydromorphongehalt der Mischung bestimmt. Auch bei dieser Analyse wurde **kein Hydromorphon mehr gefunden**.

Die Bestimmung des Hydromorphongehalts erfolgte mittels LC-MS (API365, Sciex/Applied Biosystems) nach Aufarbeitung mit Mischphasen-SPE und Zugabe von D3-Hydromorphon.

Diskussion:

Da auch nach dem in vitro Metabolisierungsversuch kein Hydromorphon in der Lösung nachweisbar war, sind möglicherweise neue Verbindungen wirksam, die keine Prodrugs von Hydromorphon sind.

Literatur:

[1] Müller, S. (2009)

Stabilität von binären Arzneistoffkombinationen in Schmerzmittelreservoirs zur kontinuierlichen parenteralen Applikation, Dissertation Universität Freiburg

[2] Müller, S.; Trittler, R.; Bochow, H.; Schubert, R.; Strehl, E. (2008)

Schmerzmittelreservoirs - Stabilität binärer Opioid-Metamizol-Mischungen, Poster auf dem Schmerz- und Palliativtag, Frankfurt

[3] Müller, S.; Trittler, R.; Strehl, E.; Schubert, R. (2009)

Admixtures of hydromorphone and dipyrone in parenteral PCA-devices: Is this a therapy with hydromorphone? Book of Abstracts 2nd PharmSciFair 2009 Poster P-76

[4] Akley, D.C.; Rockich K.T.; Baker T.R. (2004)

Metabolic Stability assessed by Liver Microsomes and Hepatocytes in Yan,Z.; Caldwell G.W.: Optimization in Drug Discovery – In vitro Methods, Humana Press Totowa