

Schmerzmittelreservoirire

Stabilität binärer Opioid-Metamizol-Mischungen

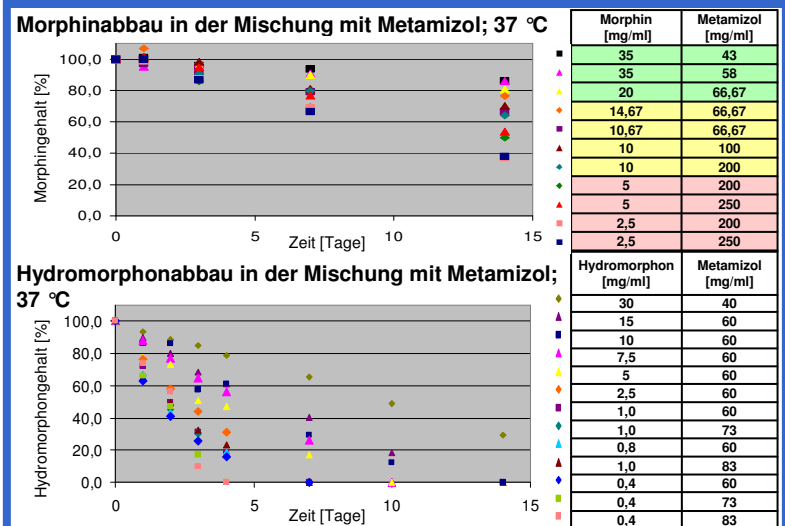
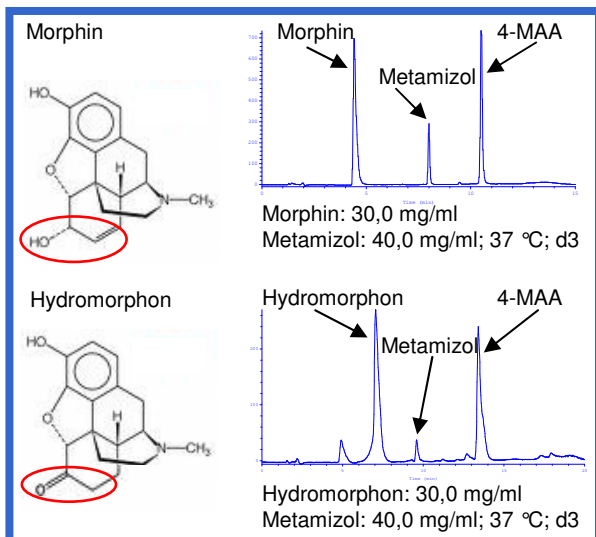
Simone Müller¹, Rainer Trittler¹, Herbert Bochow², Rolf Schubert², Egid Strehl¹

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

² Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Hermann-Herder Strasse 9, 79104 Freiburg



Binäre Opioid-Metamizol-Mischungen werden im klinischen Alltag erfolgreich zur kontinuierlichen intravenösen und subkutanen Schmerztherapie eingesetzt. Zur Stabilität findet man in der Literatur nur wenige Daten [1]. Laut Fachinformation darf Metamizol nicht mit sauren Lösungen gemischt werden. Weiterhin ist der teilweise lange Anwendungszeitraum von bis zu 3 Wochen (sc) bei Temperaturen um 32°C problematisch. Seit 1996 werden diese Reservoirlösungen in der Apotheke des Universitätsklinikums Freiburg hergestellt. Um die für die Arzneimittelsicherheit notwendige pharmazeutische Qualität zu gewährleisten, sind Angaben über Lagerung und Haltbarkeit dieser Reservoirire unerlässlich. Ergebnisse zur Stabilität von in der Klinik am häufigsten verwendeten Mischungen von Morphin (2,5 bis 35 mg/ml) bzw. Hydromorphon (0,4 bis 30 mg/ml) und Metamizol (250 bis 43 mg/ml) werden vorgestellt.



Schlussfolgerungen:

Abhängig von der Zusammensetzung und der Lagerungstemperatur wurden für Morphin-Metamizol- und Hydromorphon-Metamizol-Mischungen folgende Zeiträume ermittelt, in denen der Gehalt beider Komponenten über 90% (pharmazeutisch stabil) und über 80% ist. Der Metamizolgehalt in den Mischungen (als Summe aus Metamizol und dem aktiven Hydrolyseprodukt) soll zwischen 83 und 60 mg/ml sein.

Morphin-tagesdosis [mg]	Morphingehalt [mg/ml]	Gehalt ohne Kühlung		Gehalt im Kühlschrank > 90 %
		> 90%	bis 37 °C Gehalt > 80%	
120 bis 480	2,5 bis 10	3 Tage	4 Tage	21 Tage
480 bis 1.000	10 bis 20	4 Tage	7 Tage	21 Tage
> 1.000	> 20	7 Tage	14 Tage	21Tage Reversible Präzipitation möglich!

Hydromorphon-tagesdosis [mg]	Hydromorphon-gehalt [mg/ml]	Gehalt bei Raumtemperatur		Gehalt im Kühlschrank	
		> 90 %	> 80 %	> 90 %	> 80 %
19 bis < 240	0,4 bis < 5,0	Y-Stück kompatibel	1 Tag	3 Tage	21 Tage
240 bis < 1.440	5,0 bis < 30,0	2 Tage	4 Tage	21 Tage	21 Tage
1.440	30,0	4 Tage	10 Tage	21 Tage	21 Tage

Literatur:

[1] Schlunk T., Friess D., Winterhalder D.: Kontinuierliche subcutane Schmerztherapie mit peripher und zentral wirkenden Analgetika. *medwelt* 45: 553-8, 1994
 [2] Fritz C., Trittler R., Strehl E.: Moderne Schmerztherapie in der Onkologie durch PCA-Pumpen. Eine Herausforderung für den Apotheker. Poster: ADKA Mannheim, 2003

Material und Methoden:

Proben: Alle Mischungen wurden aseptisch hergestellt und unter definierten Bedingungen gelagert.
Beutelmateriale: EVA Beutel der Firma Impromediform (Morphin), Walkmed Reservoir (Hydromorphon)
HPLC Methode: Knauer HPLC mit DAD Detektor; Säule: MN CC125/4 Nucleodur 100-5C18
 Flow: 1ml/min; Gradient: Phosphatpuffer pH5/Acetonitril (5-30%) [2]
LC-MS zur Peakverifizierung: Bruker Daltronics Esquire 3000 plus

Dank: Die Studien wurden freundlicherweise von GRY Pharma, Impromediform, Stumpp Medizintechnik GmbH und Amgen unterstützt.