

# Chemical and physical stabilities of admixture of Morphine HCl and Clonidine at high and low concentrations

Catry Emilie<sup>1</sup>, Colsoul Marie-Lise<sup>1,3</sup>, Closset Mélanie<sup>1,3</sup>, Bihin Benoit<sup>4</sup>, Nyssen Caroline<sup>2,3</sup>, Hubert Justine<sup>2,3</sup>, Soumoy Laura<sup>2,3</sup>, Jacques Jamart<sup>3</sup>, Hecq Jean-Daniel<sup>3</sup> and Galanti Laurence<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup>Department of laboratory medicine, <sup>2</sup>Department of pharmacy, <sup>3</sup>Drug Stability Research Group and <sup>4</sup>Scientific Support Unit. Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgium

## INTRODUCTION

- Agoniste partiel des récepteurs alpha-2 adrenergiques, la clonidine est fréquemment combinée aux opioïdes, tels que la morphine HCl dans le cadre de la gestion de la douleur chronique.
- Dans nos unités de soins palliatifs, l'addition de la clonidine avec la morphine est préconisée devant la suspicion de tolérance chez le patient.
- Le but de l'étude est d'évaluer les stabilités physiques et chimiques de ce mélange analgésique à deux concentrations, préparées au préalable dans des seringues en polypropylène.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

- La stabilité du mélange à basse concentration a été évaluée sur 5 seringues en polypropylène de 48 mL contenant 0.003 mg/mL de clonidine (Catapressan® 0.15 mg/mL, Boehringer Ingelheim, Allemagne) et 0.417 mg/mL de morphine HCl (40 mg/mL, Sterop, Belgique).
  - La stabilité du mélange à haute concentration a été évaluée sur 5 seringues de 14 mL en polypropylène contenant 0.032 mg/mL de clonidine et 4.286 mg/mL de morphine HCl.
  - L'ensemble a été stocké pendant de 30 jours à 5±3°C. Des échantillons ont été prélevés
  - de manière périodique et examinés visuellement et microscopiquement afin d'observer l'apparition de particules ou un changement de couleur.
  - Le pH et l'absorbance mesurée à 350, 410 et 550 nm ont également été investigués
  - périodiquement.
- La concentration en clonidine et morphine HCl a été analysée par UHPLC couplé à un PDA.

## RESULTATS

- Durant les 30 jours de test, aucun changement de couleur a été observée ni l'apparition d'opacité, turbidité ou de précipité.
- Le pH reste est resté stable.
- De plus, la stabilité chimique du mélange apparait stable étant donné que la limite inférieure de prédiction unilatérale à 95% reste supérieure au 90% de la concentration initiale pendant les 30 jours. La vitesse de dégradation de la clonidine et de la morphine HCl, quelle que soit la concentration, a été estimée à moins de 1% tous les 10 jours.

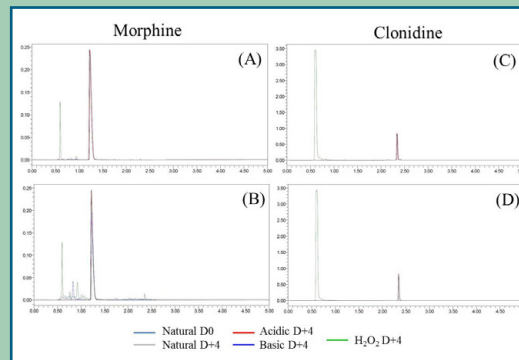


Figure 1: Évaluation de la capacité d'indication de stabilité de la méthode par dégradation forcée au jour 4 dans différentes conditions. Morphine à température ambiante (A) et à 60 ° C (B). Clonidine à température ambiante (C) et à 60 ° C (D). Le chromatogramme en noir était en état naturel au jour 0, en gris était en état naturel au quatrième jour, en rouge était en état acide au quatrième jour, en bleu en état basique au quatrième jour et en vert oxydant au quatrième jour.

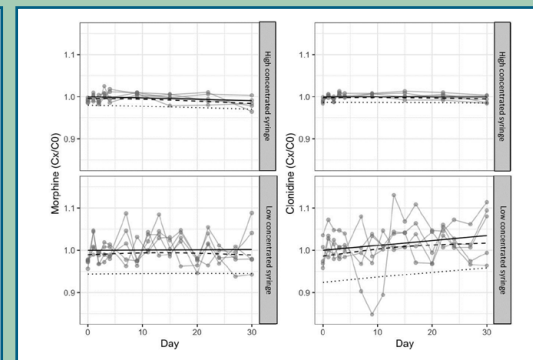


Figure 2 : Évolution de la concentration relative au cours du temps pour la morphine (A) et la clonidine (B). Les lignes grises représentent les observations pour chaque seringue étudiée. La ligne noire représente la moyenne estimée par la régression linéaire. La ligne pointillée représente la limite inférieure de l'IC unilatéral à 95% et la ligne en pointillé représente la limite inférieure de l'intervalle de prédiction unilatéral à 95%.

## Références

- Hecq J-D. Stabilité des médicaments injectables en perfusion. Association Belge des Pharmaciens d'Hôpitaux – Belgische Vereniging van Ziekenhuis Apothekers. 2020th ed.  
-Hildebrand KR, Elsbury DD, Hassenbusch SJ. Stability and compatibility of morphine-clonidine admixtures in an implantable infusion system. J Pain Symptom Manage. 2003 May;25(5):464-71.  
-Classen AM, Wimbish GH, Kupiec TC. Stability of admixture containing morphine sulfate, bupivacaine hydrochloride, and clonidine hydrochloride in an implantable infusion system. J Pain Symptom Manage. 2004 Dec;28(6):603-11.

## CONCLUSION

- Le mélange de clonidine et morphine HCl à haute et à basse concentrations, préparé au préalable dans des seringues en polypropylène, se révèle physiquement et chimiquement stable pour une période de 30 jours à 5±3°C.
- En conclusion, ce mélange peut être préparé à l'avance sous condition aseptique par un CIVAS dans le département de pharmacie hospitalière.