

Morphin-Metamizol-Mischungen zur kontinuierlichen parenteralen Applikation: Sind sie immer inkompatibel?

Simone Müller¹, Rainer Trittler¹, Rolf Schubert², Wilhelm Freiherr von Hornstein³, 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

³ Klinik für Tumorbiologie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Abteilung Schmerztherapie, Breisacher Strasse 117, 79106 Freiburg



APOTHEKE



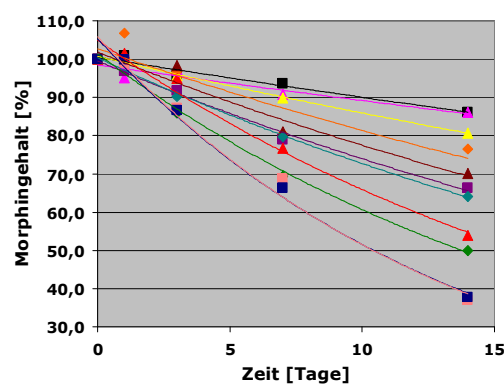
Klinik für Tumorbiologie
Tumor Biology Center
Freiburg im Breisgau

In der Apotheke des Universitätsklinikums Freiburg werden seit 1996 Reservoirlösungen zur kontinuierlichen intravenösen (iv), subkutanen (sc) und spinalen Schmerztherapie hergestellt. Die im klinischen Alltag erfolgreich eingesetzte Mischung (iv, sc) aus Morphin und Metamizol erscheint problematisch, da Morphin (sauer) und Metamizol (basisch) als inkompatibel gelten. Hinzu kommt der teilweise lange Anwendungszeitraum von bis zu 3 Wochen (sc) bei Temperaturen um 32°C. Um die für die Arzneimittelsicherheit notwendige pharmazeutische Qualität zu gewährleisten, sind Angaben über Lagerung und Haltbarkeit dieser Reservoirs unerlässlich. Hierzu findet man in der Literatur nur wenige Daten [1]. Untersuchungsergebnisse zur Mischbarkeit von Morphin (0,2 bis 35 mg/ml) und Metamizol (250 bis 43 mg/ml) werden vorgestellt.

Ergebnisse der Proben bei 37°C

Morphin Konz. [mg/ml]	Metamizol Konz. [mg/ml]	Verhältnis Morphin zu Metamizol	90% Morphingehalt [nach Tagen]	80% Morphingehalt [nach Tagen]
2,5	250	1:100	3	4
2,5	200	1:80	3	4
5	250	1:50	4	5
5	200	1:40	3	5
10	200	1:20	3	7
10	100	1:10	4	7
10,67	66,67	1:6	4	6
14,67	66,67	1:4,5	5	7
20	66,67	1:3,3	7	14
35	58	1:1,7	7	>14
35	43	1:1,2	10	>14

Abbaukinetik von Morphin in Mischungen mit Metamizol bei 37°C



Morphin Konz. [mg/ml]	Metamizol Konz. [mg/ml]
35	43
35	58
20	66,67
14,67	66,67
10,67	66,67
10	100
10	200
5	200
5	250
2,5	200
2,5	250

Schlußfolgerungen:

Für die medizinische Praxis ergeben sich für Morphin-Metamizol-Mischungen folgende Haltbarkeiten. Dabei legen wir in der Klinik für Tumorbiologie bei ungekühlter Lagerung (bis 37°C) einen Mindestgehalt von 80% Morphin zugrunde, da der menschliche Organismus einen Dosierungsunterschied erst ab etwa 20% wahrnehmen kann. Metamizol (als Summe aus Metamizol und dem aktiven Hydrolyseprodukt) ist in allen Mischungen über die Lagerungsdauer von 21 Tagen stabil.

Morphintagesdosis [mg]	Morphingehalt [mg/ml]	Haltbarkeit ohne Kühlung [Tage]		Haltbarkeit mit Kühlung [Tage]
		Gehalt > 90%	Gehalt > 80%	
120 bis 480	2,5 bis 10 (0,25 bis 1%)	3	4	21
480 bis 1.000	10 bis 20 (1 bis 2%)	4	7	21
> 1.000	> 20 (> 2%)	7	14	21

Reversible Präzipitation möglich!

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 wurden aseptisch hergestellt und unter definierten Bedingungen gelagert.
 Beutelmateriale: EVA Beutel der Firma Impromediform
 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-Methode zur Peakverifizierung: Bruker Daltronics Esquire 3000 plus
 Dank: Die Studie wurde freundlicherweise von GRY Pharma/Kirchzarten unterstützt.