Bør morfin lysbeskyttes under palliativ bruk?

Kort rapport **Fagfellevurdert artikkel**

Ellen Hagesæther[1], Håvard Hem[1], Ban Hoang Dang[1], John Utter[2], Espen Gleditsch[3], Sarah Maud Fischer[3] og Serwornu Theo Dogbeten[1]

1. Sykehusapotekene HF, Rikshospitalet
2. HP Halden Pharma AS
3. Sykehusapotekene Oslo

E-post: *ellen.hagesaether@sahf.no*

HOVEDBUDSKAP

- Fotostabiliteten til bruksferdige morfinløsninger varierte med formulering og emballasje.
- Opptil 10 % nedbrytning ble målt etter bestråling.
- Det anbefales en avstand på cirka 1 meter til solrike vinduer ved administrering over flere døgn.

SAMMENDRAG

Hensikten med denne studien var å undersøke fotostabiliteten til smertekassettene Morfin SA 1 mg/ml, Morfin SA 10 mg/ml og Morfin SA 20 mg/ml, i tillegg til infusjonsposer til spinalanalgesi (0,25 mg/ml morfinhydrokloridtrihydrat og 0,50 mg/ml bupivakainhydroklorid).

Preparatene ble bestrålt tilsvarende kontinuerlig kunstig belysning i cirka 3 måneder, og 1–2 dager tett på et solfylt vindu. Preparater pakket inn i aluminiumsfolie fungerte som mørk kontroll. Gjenværende morfinkonsentrasjon ble kvantifisert og pH-målt.

pH sank i alle preparatene som følge av bestrålingen. Konsentrasjonen av morfin var stabil i smertekassettene Morfin SA 1 mg/ml, Morfin SA 10 mg/ml, men sank med 9 % i smertekassetten Morfin SA 20 mg/ml, og 10 % i infusjonsposen.

Fotostabiliteten varierte med formulering og emballasje, men helsepersonell bør ta høyde for at opptil 10 % nedbrytning kan skje. Dersom preparatet skal benyttes sammenhengende av pasienten i over 2 døgn, anbefales det derfor å holde cirka 1 meter avstand til solrike vinduer.

INTRODUKSJON

Morfin brukes til lindrende behandling ved alvorlige og smertefulle diagnoser, for eksempel kreft. Dersom bruken er kontinuerlig, benyttes gjerne smertekassetter, med brukstid på opptil 1 uke (1). Kontinuerlig spinalanalgesi kan også være et alternativ, hvor en infusjonspose kan vare i flere døgn (2).

Morfin er et stabilt molekyl, og vandige kommersielle preparater med morfin har holdbarhetstid på 2–3 år, såfremt preparatene beskyttes mot lys (3, 4). Bruksferdige løsninger med morfin har også høy stabilitet, demonstrert i inntil 60 dager ved 32 °C for smertekassetter med morfinkonsentrasjon 0,5–2,5 mg/ml (5), i inntil 16 dager ved 32 °C for smertekassetter med konsentrasjon 1–10 mg/ml (6), og i inntil 3 dager ved 37 °C for smertekassetter med konsentrasjon 1–25 mg/ml (7). Disse studiene hadde fokus på temperatur, ikke lys. Strong et al. viste at lys øker nedbrytningshastigheten til morfin i sprøyter 2–6 ganger avhengig av morfinkonsentrasjon (8).

Hensikten med denne studien var å undersøke fotostabiliteten i henhold til gjeldende retningslinje (9) til smertekassettene Morfin SA 1 mg/ml, Morfin SA 10 mg/ml og Morfin SA 20 mg/ml, i tillegg til infusjonsposer til spinalanalgesi (0,25 mg/ml morfinhydrokloridtrihydrat og 0,50 mg/ml bupivakainhydroklorid). Preparatene er primært til palliativ behandling, og resultatene kan brukes til å anslå om det vil være nødvendig med lysbeskyttelse under langvarig sammenhengende bruk.

MATERIALER OG METODE

Smertekassettene av typen Deltec (CADD™ 100 ml Medication Cassette Reservoir) ble produsert av HP Halden Pharma ved å fortynne preparatet Morfin NAF 40 mg/ml injeksjonsvæske, uten konserveringsmiddel, til ønsket styrke med fysiologisk saltvann. Morfin NAF 40 mg/ml ble produsert av Sykehusapoteket Rikshospitalet, og inneholdt virkestoffet morfinhydrokloridtrihydrat 40 mg/ml, i tillegg til 0,1 % natrium-

Tabell 1. *Kvantitativt innhold og pH i, samt utseende til, Morfin SA smertekassetter. Hvert prøvepunkt er nådd ved å analysere fire enheter. Verdier markert med samme bokstav i hevet skrift, er statisk signifikant (p < 0,05) forskjellige fra hverandre.*

	Start	Beskyttet mot lys	Bestrålt
	Smertekassett *Morfin SA 1 mg/ml*		
Konsentrasjon mg/ml ± sd	0,980 ± 0,008	0,966 ± 0,008	0,969 ± 0,004
pH ± sd	4,53 ± 0,03	4,47[a] ± 0,03	4,10[a] ± 0,01
Utseende	Klar, fargeløs	Klar, fargeløs	Klar, fargeløs
	Smertekassett *Morfin SA 10 mg/ml*		
Konsentrasjon mg/ml ± sd	9,83 ± 0,06	9,87 ± 0,07	9,89 ± 0,05
pH ± sd	3,57 ± 0,01	3,52[b] ± 0,02	3,10[b] ± 0,02
Utseende	Klar, fargeløs	Klar, fargeløs	Svakt gul
	Smertekassett *Morfin SA 20 mg/ml*		
Konsentrasjon mg/ml ± sd	19,5 ± 0,08	19,7[c] ± 0,13	17,8[c] ± 0,84
pH ± sd	3,42 ± 0,05	3,42[d] ± 0,03	2,73[d] ± 0,05
Utseende	Klar, fargeløs	Klar, fargeløs	Gul

Tabell 2. *Kvantitativt innhold og pH i, samt utseende til, infusjonsposer til spinalanalgesi. Hvert prøvepunkt er nådd ved å analysere seks enheter. Verdier markert med samme bokstav i hevet skrift, er statisk signifikant (p < 0,05) forskjellige fra hverandre.*

	Start	Beskyttet mot lys	Bestrålt
Morfinkonsentrasjon mg/ml ± sd	0,239 ± 0,007	0,235[a] ± 0,004	0,216[a] ± 0,007
Bupivakainkonsentrasjon mg/ml ± sd	0,485 ± 0,015	0,486 ± 0,006	0,486 ± 0,012
pH	5,30 ± 0,06	5,34[b] ± 0,04	5,04[b] ± 0,06
Utseende	Klar, fargeløs	Klar, fargeløs	Klar, fargeløs

metabisulfitt. Morfin NAF 40 mg/ml ble gjort isotont med natriumklorid, og pH ble justert til 2,5–3,5. Oksygen ble fjernet fra løsningen under produksjon og i hetteglasset (10 ml) ved hjelp av nitrogen, og deretter autoklavert. Basert på Morfin NAF 40 mg/ml ble smertekassetter med følgende sluttkonsentrasjoner av morfinhydrokloridtrihydrat fremstilt og videre undersøkt: 1 mg/ml (batch: 12MLN084), 10 mg/ml (batch: 12MLN089) og 20 mg/ml (batch: 12WAN037).

Blandingen bestående av morfinhydrokloridtrihydrat (0,25 mg/ml) og bupivakainhydroklorid (0,50 mg/ml) for smertebehandling ved spinal administrasjon (batch: 12IAN060) ble produsert ved HP Halden Pharma ved å fortynne 10,0 ml konsentrat i en 100 ml Freeflex infusjonspose (Fresenius Kabi). Konsentratet besto av morfinhydrokloridtrihydrat 2,875 mg/ml og bupivakainhydroklorid 5,75 mg/ml. Konsentratet ble gjort isotont med natriumklorid, og pH ble justert til 4,0–4,3. Oksygen ble fjernet fra løsningen under produksjon og i hetteglasset (50 ml) ved hjelp av nitrogen. Konsentratet ble autoklavert.

Fire kassetter av hver styrke og seks infusjonsposer ble eksponert for 1,2 mill lux timer synlig lys og 200 Wh/m² UV-lys lys etter «option 2» i gjeldende retningslinje (9) ved 25 °C, 40 % RH. Fire kassetter av hver styrke og seks infusjonsposer ble pakket inn i aluminiumsfolie og fungerte som mørk kontroll. Klimaskapet PharmaEvent C/250/L ble benyttet.

Hvert preparat ble vurdert for utseende, pH ble målt og virkestoff kvantifisert. Kvantifisering av morfin og bupivakain ble foretatt med omvendt fase HPLC med ioneparing. Metodene er basert på arbeidet til Gleditsch og Waaler (10), og beskrevet i detalj under. Students t-test (uavhengig utvalg, heteroskedastisk, tosidig fordeling) ble benyttet for å undersøke om forskjellene var statistisk signifikante (p < 0,05).

Metodene er validerte med hensyn til linearitet, presisjon, prøvestabilitet, bruksområde og robusthet. Kvantifiserings- og deteksjonsgrenser har blitt estimert. Parameteren nøyaktighet ble ivaretatt gjennom validering av linearitet, presisjon og spesifisitet (11). Metodene er stabilitetsindikerende ved at spesifisitet ble undersøkt mot preparatenes hjelpestoffer, kjente nedbrytningsprodukter (2,6-dimetylanilin, pseudomorfin og morfin-n-oksid) samt ved hjelp av forsert degradering.

Vannfasen var en buffer med pH 3,35 bestående av heptansulfonsyrenatrium (1,47 g/l), eddiksyre (1,33 %) og trietylamin (0,14 %) i Milli-Q vann. pH ble justert til 3,35 (± 0,1) med HCl/NaOH 2M. Analysene ble foretatt ved romtemperatur, og UV ble benyttet til deteksjon.

Smertekassettene ble analysert ved bruk av

en Discovery® HS C18 (150 x 4,6 mm, 3 µm) kolonne. Mobilfase besto av 10 % acetonitril – 90 % vannfase. Prøvene ble fortynnet til enten 2,0 mg/ml eller 0,2 mg/ml morfinhydrokloridtrihydrat. Injeksjonsvolum 20 µl, væskehastighet 1,5 ml/min, bølgelengde 240 nm.

Infusjonsposene ble analysert ved bruk av en ACE Excel 2 C18 (100 x 2,1 mm, 2 µm) kolonne. Det ble benyttet gradient eluering i analysen av morfin: 0–6,5 min – 10 % acetonitril, 6,5–12 min – 32 % acetonitril og 12–18 min – 10 % acetonitril. Injeksjonsvolum 2 µl, væskehastighet 0,4 ml/min, bølgelengde 283 nm. Bupivakain ble analysert med mobilfasen 28 % acetonitril – 72 % vannfase. Injeksjonsvolum 3 µl, væskehastighet 0,5 ml/min, bølgelengde 260 nm.

RESULTATER

Resultatene for Morfin SA smertekassetter 1 mg/ml, 10 mg/ml og 20 mg/ml er presentert i tabell 1. Bestråling førte til en signifikant nedgang i pH for alle styrkene. For styrkene 10 mg/ml og 20 mg/ml ble det også observert en tydeligere gul farge, mest utpreget for den høyeste styrken; 20 mg/ml. For denne styrken førte bestrålingen også til en signifikant reduksjon i morfinkonsentrasjon, som falt til 91 % av utgangskonsentrasjonen. Det var kun for den høyeste styrken at en slik nedgang i morfinkonsentrasjon ble målt.

Resultatene for infusjonsposer til spinalanalgesi er presentert i tabell 2. Bestråling førte til en signifikant pH-nedgang, samt en signifikant reduksjon i morfinkonsentrasjon, som falt til 90 % av utgangskonsentrasjonen. Konsentrasjonen til bupivakain holdt seg stabil, og det ble ikke observert en påfallende gulfarge.

DISKUSJON

Morfin er utsatt for oksidativ nedbrytning (12, 13) og skal derfor vanligvis beskyttes mot lys under langtidslagring (3, 4). Det er mindre kunnskap om hvorvidt morfinpreparater også må beskyttes mot lys under langtidsbruk, hvor pasienten bærer smertekassetten eller infusjonsposen med seg i flere døgn. I denne studien ble derfor påvirkningen av synlig og UVA lys (vinduslys) (9) på preparater til palliativ behandling, med dertil egnede virkestoffkonsentrasjoner og emballasje, undersøkt.

Løsninger med morfin kan stabiliseres ved å senke pH til under 4,5 (13), ved å fjerne oksygen (12) og/eller ved å tilsette antioksidant (13). For smertekassettene var alle disse tiltakene gjennomført. Emballasjen beskytter også mot synlig og UVA lys (14). Allikevel ble kassettene påvirket av bestrålingen, noe særlig endring i pH-verdi avslørte. Men det var kun for den høyeste styrken, 20 mg/ml, at konsentrasjonen av virkestoff ble redusert, hvilket bekrefter at oksidativ nedbrytning av morfin kan være konsentrasjonsavhengig (8).

Infusjonsposene hadde ikke optimal pH (se tabell 2), var ikke tilsatt antioksidant, og det var luft i posene. Emballasjen slipper gjennom inntil 90 % av UVA og synlig lys (14). Det var derfor ikke overraskende at konsentrasjonen av morfin falt til 90 % av utgangskonsentrasjonen som følge av bestrålingen, til tross for at utgangskonsentrasjonen var lav.

Det var kun preparatene med høyest konsentrasjon av morfin, Morfin SA 10 mg/ml og Morfin SA 20 mg/ml, som utviklet en gulfarge i løpet av forsøket. En svak gulfarge aksepteres gjerne i sterkere morfinpreparater, da det skal lite nedbrytning til før en slik gulfarge oppstår (12).

Bestrålingsmengden (9) tilsvarer kontinuerlig kunstig belysning i cirka 3 måneder, og 1–2 dager tett på et solfylt vindu (15, side 47), som igjen tilsvarer cirka 6 dager cirka 1 meter fra vinduet (15, side 41). Under disse betingelsene ble det altså målt 9 % nedbrytning i stabilisert produkt med høy konsentrasjon, og 10 % i den ikke-stabiliserte infusjonsposen. Resultatene kan således ikke generaliseres til å gjelde alle palliative morfinpreparater, men helsepersonell bør ta høyde for opptil 10 % nedbrytning. Fra et klinisk ståsted fremstår ikke 10 % nedbrytning som kritisk, og nedbrytningsproduktene har ikke kjent toksisitet (16). Et forslag til en tommelfingerregel er derfor å holde cirka 1 meter avstand til vinduet hvis det er sterk sol ute, og dersom preparatet skal benyttes sammenhengende av pasienten i over 2 døgn. Preparat som tas med utendørs, bør lysbeskyttes (15, side 53).

KONKLUSJON

Fotostabiliteten til morfin varierte med formulering og emballasje, men det bør tas høyde for opptil 10 % nedbrytning når preparatet bestråles i henhold til gjeldende retningslinje. En tommelfingerregel kan derfor være å holde cirka 1 meter avstand til vinduet dersom det er sterk sol ute, og dersom preparatet skal benyttes sammenhengende av pasienten i over 2 døgn. Preparatene bør lysbeskyttes dersom de tas med utendørs.

Takksigelser

Takk til tidligere forsker ved Sykehusapotekene HF, Rikshospitalet, Jørgen Brustugun†, for hans bidrag til produktutvikling, metodevalidering og gjennomføring av stabilitetsstudier.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. metodebok.no. Medikamentell kreftbehandling - Kurbibliotek (HSØ) -> Vurdering av holdbarhet -> ANDRE TILSETNINGER -> MORFIN. https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=M4NTLGe7 (Lest 19. desember 2025).
2. Nordbø A. Spinal og epidural analgesi til palliative pasienter, 2020. www.legeforeningen.no/contentassets/0876d2364b574a998ebfd8ed646c578d/spinal-og-epidural-analgesi-til-palliative-pasienter.pdf (Lest 19. desember 2025).
3. SPC Morfin Orifarm 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, Morfin Orifarm 20 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning. https://preparatomtaler.blob.core.windows.net/spc/16-11054.pdf (Lest 19. desember 2025).
4. SPC Morfin Epidural 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning. https://preparatomtaler.blob.core.windows.net/spc/0000-07233.pdf (Lest 19. desember 2025).
5. Roos P, Glerum J, Meilink J. Stability of morphine hydrochloride in a portable pump reservoir. Pharm Weekbl 1992; 14: 23–6.
6. Hor MS, Chan S, Yow K et al. Stability of morphine sulphate in saline under simulated patient administration conditions. J Clin Pharm Ther 1997; 22: 405–10.
7. Stiles ML, Tu Y-H, Allen Jr LV. Stability of morphine sulfate in portable pump reservoirs during storage and simulated administration. Am J Health-Syst Pharm 1989; 46: 1404–7.
8. Strong M, Schaaf L, Pankaskie M et al. Shelf-lives and factors affecting the stability of morphine sulphate and meperidine (pethidine) hydrochloride in plastic syringes for use in patient-controlled analgesic devices. J Clin Pharm Ther 1994; 19: 361–9.
9. European Medicines Agency. ICH Topic Q1B Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products. NOTE FOR GUIDANCE ON THE PHOTOSTABILITY TESTING OF NEW ACTIVE SUBSTANCES AND MEDICINAL PRODUCTS (CPMP/ICH/279/95), s. 5. www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-b-photostability-testing-new-active-substances-and-medicinal-products-step-5_en.pdf (Lest 19. desember 2025).
10. Gleditsch E, Waaler P. Accelerated stability studies of morphine injections in plastic ampoules. Int J Pharm 2001; 212: 275–87.
11. European Medicines Agency. ICH Q2(R2) Validation of analytical procedures – Scientific guideline, s. 22. www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q2r2-guideline-validation-analytical-procedures-step-5-revision-1_en.pdf (Lest 19. desember 2025).
12. Vermeire A, Remon JP. Stability and compatibility of morphine. Int J Pharm 1999; 187: 17–51.
13. Connors KA, Amidom GL, Stella VJ (Eds). Chemical stability of pharmaceuticals, 2nd ed. Wiley 1986; 604–11.
14. Malinovic J, Kristensen S. Lysbeskyttelse av bruksferdige parenterale preparater. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift 2008; 5: 19–21.
15. Tønnesen HH. Medicines and light-ensuring patient safety: Photostability of parenteral products. 2020.
16. Nguyen-Xuan T, Griffiths W, Kern C et al. Stability of morphine sulfate in polypropylene infusion bags for use in patient-controlled analgesia pumps for postoperative pain management. Int J Pharm Compd 2006; 10: 69.

Manuskriptet ble mottatt 12. februar 2026, returnert til forfatterne for første revisjon 1. april 2026 og godkjent 12. mai 2026.

Artikkelen er fagfellevurdert.

■