

Physikalisch-chemische Stabilität von Decitabin (Dacogen®) im Originalbehältnis nach Rekonstitution und in applikationsfertigen Zubereitungen

Einleitung

Decitabin, ein DNA-Methyltransferaseinhibitor, ist in wässrigen Lösungen extrem instabil. Die Stabilität ist temperaturabhängig.

Ziel der Untersuchungen war die physikalisch-chemische Stabilität von konzentrierten und verdünnten Dacogen®-Lösungen bei Rekonstitution und Verdünnung mit vorgekühltem Wasser für Injektionszwecke (WFI) bzw. 0,9% NaCl Infusionslösung. Zusätzlich wurde das Tiefkühlen als stabilitätsverlängernde Maßnahme geprüft.

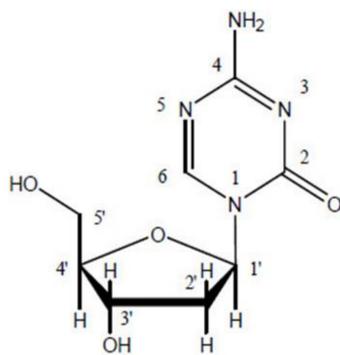


Abbildung 1: Chemische Struktur von Decitabin

Methoden

Chemische Stabilität von Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: revalidierte RP-HPLC-Methode mit UV-Detektion⁽¹⁾.

Physikalische Stabilität: Messung des pH-Werts, Prüfung auf sichtbare Partikel oder Farbänderungen.

Rekonstituierte Decitabin Stammlösung 5 mg/mL im Originalbehältnis: Lösen von Dacogen® mit vorgekühltem (2-8°C) sterilen WFI; Kühlung über 24 Stunden

Verdünnte Decitabin-Infusionslösungen 0,5 mg/ml: Verdünnung in vorgekühlten Polyolefin (PE/PP) Infusionsbeuteln mit NaCl 0,9%-Lösung; Kühlung über 48 Stunden

Rekonstituierte Decitabin Stammlösung 5 mg/mL in Plastik-Einmalspritzen: Aufziehen von Stammlösung in 1 mL Einmalspritzen, Tiefkühlung bei -25°C über 28 Tage

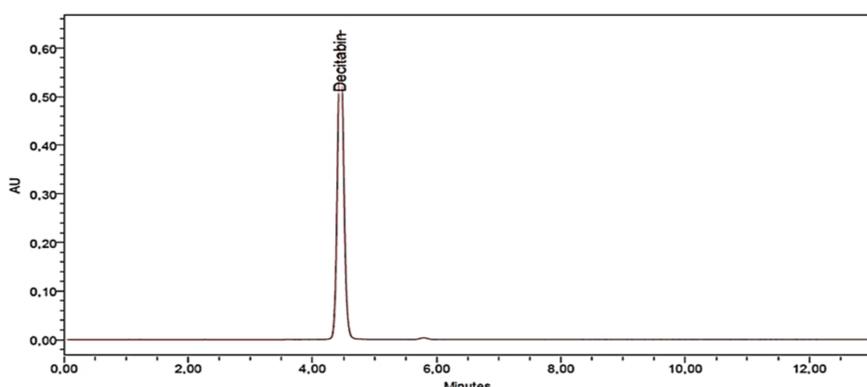


Abbildung 2: HPLC-Chromatogramm von Decitabin (Dacogen®) 0,5 mg/mL Infusionslösung in 0,9% NaCl Lsg. am Tag 0 der Untersuchung

Schlussfolgerung

Mit vorgekühltem WFI rekonstituiertes Dacogen® und mit vorgekühlter 0,9% NaCl Lsg. zubereitete Infusionslösungen in PE/PP-Infusionsbeuteln sind bei Kühlung über 12 bzw. 24 Stunden physikalisch-chemisch stabil.

Die rekonstituierte Dacogen®-Lösung ist tiefgekühlt bei -25°C in 1 mL Einmal-Spritzen über 28 Tage stabil.

Ergebnisse

In kühl gelagerten rekonstituierten bzw. verdünnten Testlösungen betrug der Decitabin-Gehalt nach 12 bzw. 24 Stunden über 90% der Initialkonzentration. Es wurden verschiedene Peaks von unwirksamen Abbauprodukten detektiert. Bei Tiefkühlung (-25°C) konzentrierter Decitabin-Testlösungen blieb der Decitabin-Gehalt über 28 Tage nahezu unverändert ($\pm 2\%$). In allen Testlösungen blieb der pH-Wert unverändert (pH=7). Es wurden keine Farbänderungen oder Partikel beobachtet.

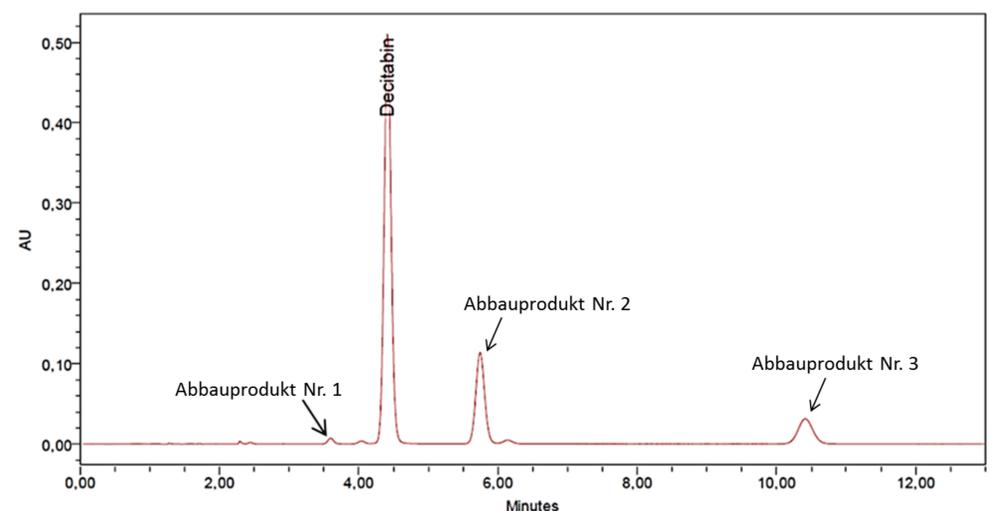


Abbildung 3: HPLC-Chromatogramm von Decitabin (Dacogen®) 0,5 mg/mL Infusionslösung in 0,9% NaCl mit Peaks von Abbauprodukten nach 48 Stunden Kühlung

Tabelle 1: Stabilität der kühl (2-8 °C) bzw. tiefgekühlt (-25 °C) gelagerten rekonstituierten Dacogen®-Lösung 5 mg/mL über 24h bzw. 28 d

Primärbehältnis	Lagerung	Decitabin-Konzentration [mg/mL]		Gehalt in % des initialen Gehalts Mittelwert \pm rel. Standardabweichung [%]				
		Nominell	Gemessen Stunde 0	3 h	7 h	12 h	24 h	22 d (528 h)
Glasvial 1	2-8 °C	5,0	4,8 \pm 0,9	96,9 \pm 0,5	95,4 \pm 0,6	91,9 \pm 0,2	86,0 \pm 0,1	n. b.
Glasvial 2			4,8 \pm 0,6	99,2 \pm 0,8	95,6 \pm 0,3	92,7 \pm 0,5	88,3 \pm 0,1	
Glasvial 3			4,8 \pm 0,3	97,2 \pm 2,4	97,0 \pm 0,3	94,3 \pm 0,4	88,3 \pm 0,2	
Plastik-Spritze 1	-25 °C		4,9 \pm 0,4	n. b. (nicht bestimmt)			98,4 \pm 0,4	98,8 \pm 0,5

Decitabin-Konzentrationen gemessen in der Stunde 0 wurden als 100% angenommen; n=3 Injektionen

Tabelle 2: Stabilität der kühl (2-8 °C) gelagerten, verdünnten Dacogen®-Lösungen 0,5 mg/mL in Polyolefin-Infusionsbeuteln über 48 Stunden

Infusionsbeutel	Decitabin-Konzentration [mg/mL]		Gehalt in % des initialen Gehalts Mittelwert \pm rel. Standardabweichung [%]				
	Nominell	Gemessen Stunde 0	5 h	8 h	12 h	24 h	48 h
1	0,5	0,45 \pm 1,7	100,7 \pm 2,0	97,9 \pm 2,0	99,3 \pm 0,7	96,2 \pm 0,1	87,1 \pm 1,5
2		0,48 \pm 0,3	97,6 \pm 0,1	96,9 \pm 0,3	95,0 \pm 0,2	91,8 \pm 0,1	80,9 \pm 0,3
3		0,49 \pm 0,4	97,5 \pm 0,5	96,8 \pm 0,1	93,6 \pm 0,2	91,8 \pm 0,2	81,6 \pm 0,3

Decitabin-Konzentrationen gemessen in der Stunde 0 wurden als 100% angenommen; n=3 Injektionen

Literatur

⁽¹⁾ Yuan et al. Determination of Decitabine for Injection by HPLC. Northwest Pharmaceutical Journal. 2012 Jul.