

Physikalisch-chemische Stabilität von rekonstituierten Mitomycin C-Lösungen (Mito Medac® mit Harnstoff)

Einleitung

Das Zytostatikum Mito Medac® mit dem Wirkstoff Mitomycin C wird seit Kurzem in neuer Formulierung vermarktet. Für die rekonstituierte Lösung der neuen Formulierung wurden bisher keine Untersuchungen zur physikalisch-chemischen Stabilität publiziert.

Ziel dieser Untersuchung war die experimentelle Bestimmung der physikalisch-chemischen Stabilität der Mitomycin C-Stammlösung Mito Medac® (neu) sowie der mit NaCl 0,9% verdünnten Lösung in 1 ml Luer-Spritzen bei unterschiedlichen Lagerungstemperaturen.

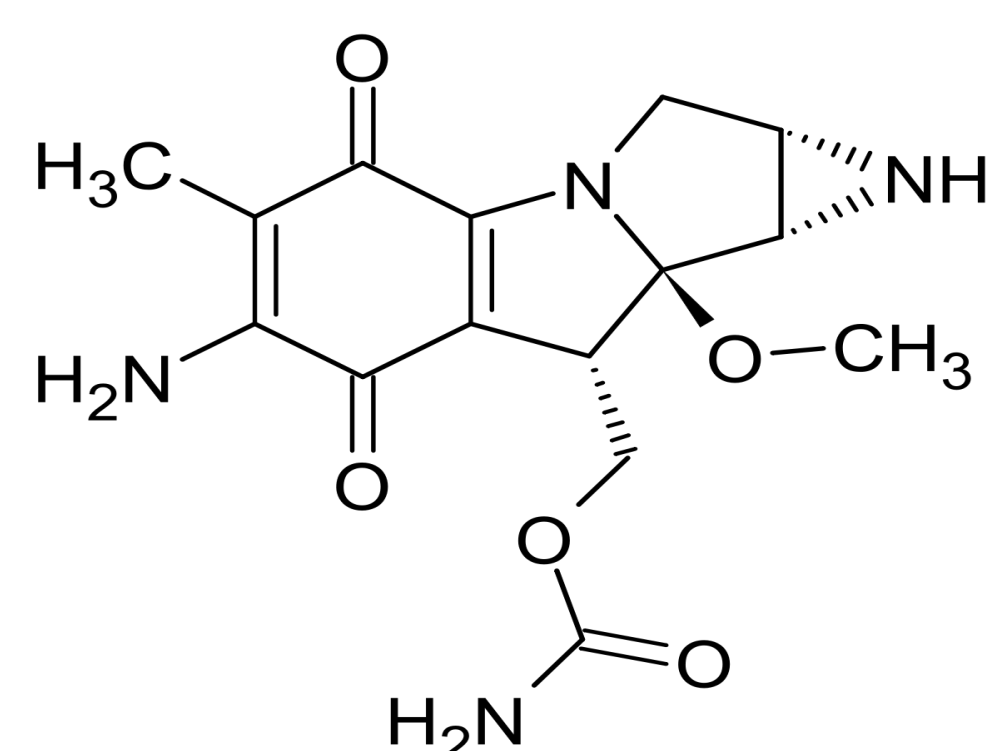


Abbildung 1: Chemische Struktur von Mitomycin C

Methoden

Die Untersuchung der **chemischen Stabilität** erfolgte mittels RP-HPLC und UV-Detektion über einen vorbestimmten Zeitraum bei Kühl- (KT, 2-8 °C) und Raumtemperatur- (RT, 25 °C) Lagerung. Die Methode wurde in Anlehnung an eine bereits bekannte HPLC-Methode nach T. Briot et al.⁽¹⁾ entwickelt und mit dem Fertigarzneimittel Mito Medac® in neuer Formulierung validiert.

Stammlösung: Lösen von Mito Medac® 10 mg mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke (WFI); Lagerung im Vial bei KT, RT; Probenahme: Tag 0-5, 14; Probenvorbereitung: Verdünnung mit HPLC-Wasser auf Nennkonzentration 0,2 mg/ml, dreifache Injektion.

Verdünnte Lösung zu intraokularen Injektion: Verdünnung der Stammlösung mit NaCl 0,9% zur Konzentration 0,2 mg/ml; Aufziehen in 1 ml Luer-Spritzen (B BRAUN Injekt®-F); Lagerung bei KT; Probenahme: Tag 0-6; dreifache Injektion unverdünnt.

Zur Bestimmung der **physikalischen Stabilität** wurden die pH-Werte gemessen, auf Farbveränderung, Partikelbildung und Auskristallisation (relevant bei KT) geprüft. Bei den Lösungen zur intraokularen Injektion wurde zu allen Messzeitpunkten die Osmolalität bestimmt.

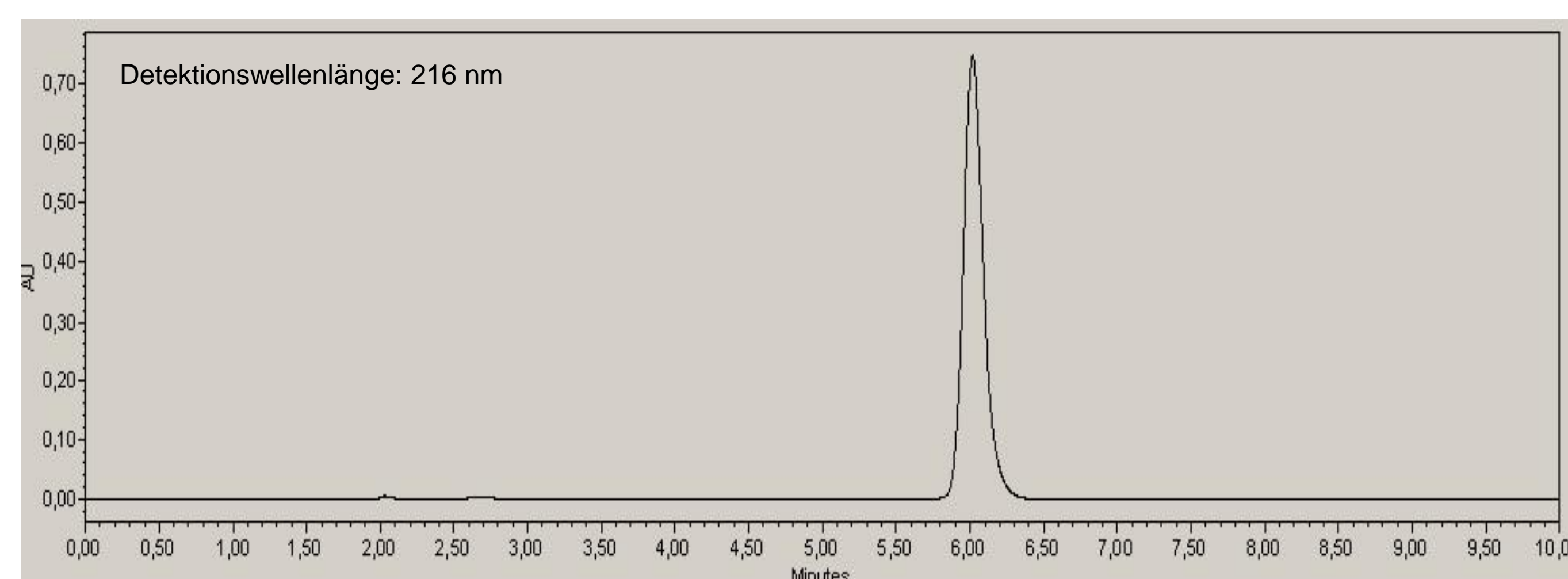


Abbildung 2: Beispielhaftes HPLC-Chromatogramm Mitomycin C-Stammlösung (Mito Medac® neu) an Tag 0

Ergebnisse

Bei RT- bzw. KT-Lagerung der Stammlösungen im Glasvial reduzierte sich die Mitomycin C-Konzentration in der Stammlösung innerhalb von 12h auf 92% bzw. 96h auf 90% der initial gemessenen Konzentration. Zu den jeweils nächsten Messzeitpunkten (RT = 24h, KT = 120h) war die Haltbarkeitsgrenze von 90% unterschritten (s. Tab. 1).

Bei den verdünnten Lösungen in Einmalspritzen reduzierte sich die Mitomycin C-Konzentration bei KT-Lagerung innerhalb von 120h auf 91%. Die Haltbarkeitsgrenze von 90% war nach 144h unterschritten (s. Tab. 2).

Über den gesamten Messzeitraum kam es weder zu Farbveränderungen noch zu Partikelbildung oder Auskristallisation. Der pH der Untersuchungslösungen veränderte sich im Rahmen der Messgenauigkeit (s. Tab.3, 4).

Die Osmolalität der verdünnten Lösungen stieg über den Messzeitraum von 144 h langsam an.

Tabelle 1: Chemische Stabilität der Mitomycin C-Stammlösung im Originalbehältnis nach Rekonstitution bei KT-, RT-Lagerung

Lager-temperatur	Mitomycin C Konz. [mg/ml]		Gehalt in % des initialen Gehalts Mittelwert ± relative Standardabweichung [%], n=9						
	Nominelle Messkonz.	Ist 0h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	336h
KT (2-8°C)	0,2	0,213 ± 0,3	98,59 ± 0,3	98,12 ± 0,2	95,77 ± 0,3	93,90 ± 0,8	90,14 ± 0,4	89,20 ± 0,5	86,85 ± 0,3
RT (25°C)	0,2	0,212 ± 0,8	91,98 ± 0,3	89,62 ± 0,2	88,68 ± 0,2	-	-	-	-

Die Konzentration der Mitomycin C-Lösungen bei 0h wurde als 100% angenommen

Tabelle 2: Chemische Stabilität der verdünnten Mitomycin C-Lösungen in 1 ml Luer-Spritzen bei KT-Lagerung

Mitomycin C Konz. [mg/ml]		Gehalt in % des initialen Gehalts Mittelwert ± relative Standardabweichung [%], n=9								
Nominell	Ist 0h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	132h	144h
0,2	0,201 ± 0,1	99,17 ± 0,3	98,78 ± 0,3	97,78 ± 0,3	95,76 ± 0,2	93,77 ± 0,4	92,37 ± 0,4	91,04 ± 0,3	90,54 ± 0,4	89,82 ± 0,5

Die Konzentration der Mitomycin C-Lösungen bei 0h wurde als 100% angenommen

Tabelle 3: pH-Werte der Mitomycin C-Stamm-Lsg. 10 mg/ml im Originalbehältnis bei KT-, RT-Lagerung, n=1

Zeit [h]	0	12	24	48	72	96	120	336 (=14 d)
pH bei KT	7,23	7,13	7,03	6,87	6,91	7,02	7,05	7,23
pH bei RT	7,2	-	-	7,09	-	-	-	-

Tabelle 4: pH-Werte der verdünnten Mitomycin C-Lösungen 0,2 mg/ml in 1 ml Luer-Spritzen bei Kühlung (2-8°C), n=1

Zeit [h]	0	8	12	24	48	72	96	120	132	144
pH	6,58	6,61	6,60	6,62	6,60	6,63	6,65	6,67	6,63	6,67

Tabelle 5: Osmolalität der verdünnten Mitomycin C-Lösungen 0,2 mg/ml in 1 ml Luer-Spritzen bei Kühlung (2-8°C), Mittelwert ± relative Standardabweichung [%], n = 3

Zeit [h]	0	8	12	24	48	72	96	120	132	144
Osmolalität [mOsmol/ kg]	249 ± 0,05	260 ± 0,013	268 ± 0,003	270 ± 0,025	273 ± 0,019	270 ± 0,013	283 ± 0,012	281 ± 0,006	284 ± 0,013	283 ± 0,016

Schlussfolgerung

Die rekonstituierte Lösung von Mito Medac® in der neuen Formulierung muss bei Kühlschranktemperatur gelagert werden. Die physikalisch-chemische Stabilität beträgt 96h (maximal 120 h).

Die verdünnten Lösungen von Mito Medac® zur intraokularen Injektion in Einmalspritzen müssen bei Kühlschranktemperatur gelagert werden. Die physikalisch-chemische Stabilität beträgt 120h (max. 144 h).

Literatur

(1) T. Briot et al. Stability of Reconstituted and Diluted Mitomycin C Solutions; Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy, 2016; 1: 83-89