

Neuigkeiten zur Stabilität von aseptischen Zubereitungen



UNIVERSITÄTS**medizin.**

Apotheke, Irene Krämer

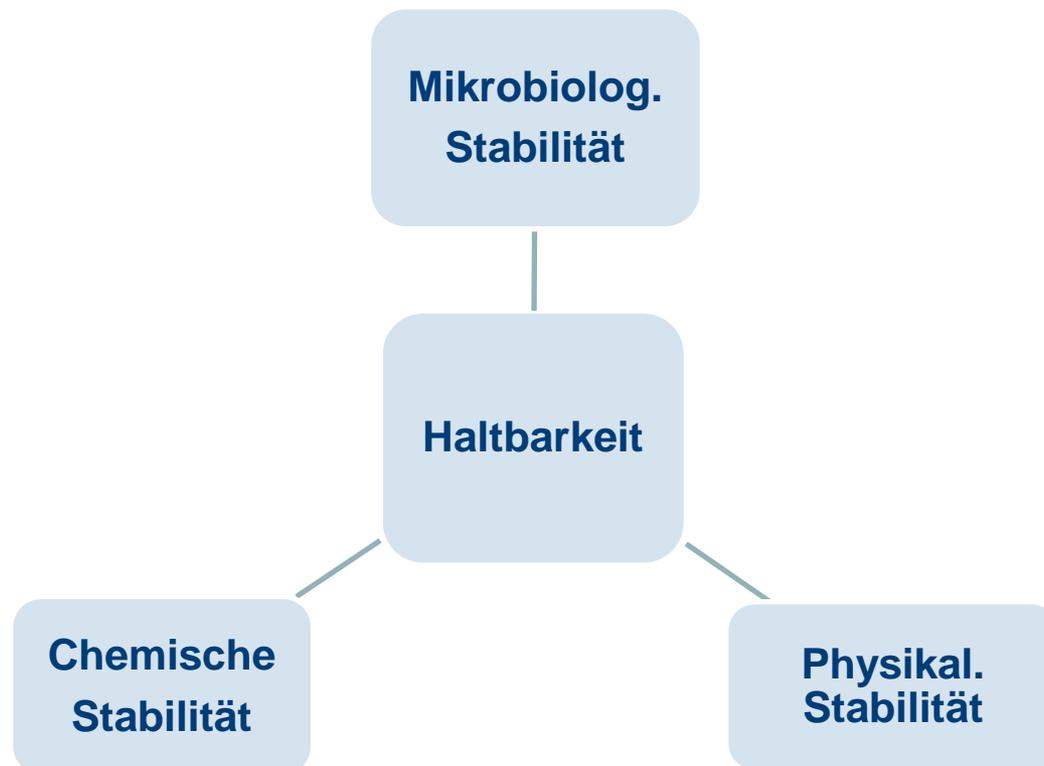
MAINZ

Agenda

- ✓ Einführung/Definitionen zur Stabilität
- ✓ FAQ zur Stabilität
- ✓ Stabilitätsuntersuchungen
- ✓ Monoklonale Antikörper
- ✓ Mikrobiologische Stabilität von applikationsfertigen Parenteralia
- ✓ Haltbarkeitsdeterminierung und Hilfsmittel

Definition Stabilität

- Stabilität = Ausmaß in dem ein Produkt in spezifizierten Grenzen bleibt



Stabilität und Haltbarkeit - Fertigarzneimittel

- Deklarierte Haltbarkeit gilt für ungeöffnete Packung
- EMEA Note for Guidance on Unpreserved Sterile Products '24 Stunden Regel'

Chemical and physical in use stability has been demonstrated for x hours/days at y °C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless reconstitution / dilution (etc) has taken place in controlled and validated aseptic conditions »

- wird die Lösung nicht unverzüglich appliziert, unterliegen Dauer und Bedingungen für die Aufbewahrung nach Rekonstitution der Verantwortung des Anwenders (Fachinfos)

Stabilität und Haltbarkeit - Rezepturarzneimittel

- Applikationsfertige Parenteraliazubereitung = Rezepturarzneimittel mit FAM als Ausgangsmaterial
- Verwendbarkeitsfrist gemäß § 14 ApoBetrO
Kennzeichnung: verwendbar bis
Nach diesem Datum soll ein steriles RezepturAM nicht mehr gelagert oder transportiert werden (USP)
- Aufbrauchsfrist
Verwendbarkeit nach Anbruch bei Mehrdosenbehältern
- USP <797>

Spezifikationen für die Stabilität

- **Gradueller Abbau der Wirksubstanz**
Grenzen:
95% und 105% zum Zeitpunkt der Herstellung
90% und 105% zum Zeitpunkt des Verfalldatums
FNA für Apotheke: 90%-110% zu allen Zeitpunkten
max. 5% Abnahme, nur in Ausnahmefällen 10%
- **Graduelle Zunahme an toxischen Abbauprodukten**
Substanzspezifische Grenzen
Impurities: <0,1% bei <1 g Tagesdosis, <0,05% bei >1 g TD
CMR: Permitted daily exposure (PDE), Threshold of toxicological concern (TTC), No observed adverse effect Level (NOAEL)
- **Physikalische Veränderung der Arzneiform**
- **Mikrobiologische Veränderung der Arzneiform**

FAQ zu Anbrüchen von FAM

- *Verwendung von FAM in Einzeldosisbehältnissen als Mehrdosenbehältnisse?*
- **Keine Konservierung - mikrobiologische Stabilität?**
Prüfung in Simulationstest, Prüfung in Analogie zum Konservierungsmittelbelastungstest
in der Regel stabil über 24 h hinaus
- **Physikalisch-chemisch Stabilität?**
Prüfung der konzentrierten oder der rekonstituierten Stammlösung
in der Regel stabil über 24 h hinaus

FAQ zu erhöhter Lagertemperatur

- *Verwendung von FAM, die vorübergehend nicht kühl gelagert wurden?*
- GDP – Good Distribution Practice
- Berechnung der Haltbarkeit mit Arrheniusgleichung
In der Regel über 72 h keine Konzentrationsabnahme <95% bzw. <90%

*Bsp.: 32 Monate Haltbarkeit bei Kühllagerung bei Eintreffen
Lagerung bei 20 °C anstelle 5°C*

$$t_{90} = 32 \text{ Monate} / Q4^{1,5} = 32 \text{ Monate} : 8 = 4 \text{ Monate}$$

FAQ zu Retouren von applikationsfertigen Parenteralia (1)

- *Verwendung von Retouren von applikationsfertigen Parenteralia?
Ja, nach angemessener Risikobewertung*

Hinweise für die Risikobewertung

- *Unversehrtheit der Retoure anhand des Originalitätsverschluss?*
- *Dosiergenauigkeit bei Verwendung der ‚Retoure‘ als Ausgangsstoff gegeben?*
Kein Risiko, wenn gleiche Dosis
Geringes Risiko, wenn die Dosis höher ist und durch Zuspritzen der konzentrierten Lösung des FAMS erreicht wird
Hohes Risiko, wenn die Dosis geringer ist und Entnahmen aus der Retoure erforderlich sind
- *Ist die mikrobiologische Stabilität der Retoure gegeben?*
Kein Risiko, wenn Sterilität durch Ergebnisse des Umgebungsmonitorings, Simulationen, Sterilitätsprüfungen gegeben ist

Retouren von applikationsfertigen Parenteralia (2)

- *Ist die physik.-chem. Stabilität der Retoure stark temperaturabhängig?*
Kein Risiko, wenn bei Kühlung und RT gleiche Stabilität
Geringes Risiko, wenn bei RT kürzere Stabilität als bei Kühlung
Hohes Risiko, wenn Stabilität bei Raumtemperatur nicht gegeben ist
- *War die sachgerechte Lagerung der Retoure entsprechend Kennzeichnung sichergestellt?*
Kein Risiko, wenn die ‚Retoure‘ die Apotheke nicht verlassen hat
Geringes Risiko, wenn die Retoure nicht länger als 24 Stunden außerhalb der Apotheke gelagert war
Hohes Risiko, wenn die Retoure länger als 24 Stunden außerhalb der Apotheke gelagert war
- *Ist der sachgerechte Transport der Retoure sichergestellt?*
Kein Risiko, wenn die ‚Retoure‘ die Apotheke nicht verlassen hat
Geringes Risiko, wenn Transportzeit ≤ 2 Stunden (2 mal 1 h)
Hohes Risiko, wenn Transportzeit mehr als 2 Stunden (2 mal 1 h)

FAQ zu Retouren von applikationsfertigen Parenteralia

- *Verwendung von Retouren von applikationsfertigen Parenteralia?
Ja, nach angemessener Risikobewertung*

Risikobewertung

- Bewertung durch den verantwortlichen Apotheker
- Spezifisches Fachwissen erforderlich
- Dokumentation der Risikobewertung für jedes Produkt auf Formblatt

Analyseverfahren für Stabilitätsuntersuchungen- Wirkstoff

- HPLC
- Kapillarelektrophorese
- UV-Spektroskopie
- Polarographie
- GC

- Stability indicating method
Identifizierung und Quantifizierung des Wirkstoffs
Semiquantitative Bestimmung von Abbauprodukten
- Implementierung
- Validierung

Zu definierende Analysenparameter

- Analysenmethoden
- Anzahl (min. 3) und Art der Testzubereitungen
Primärverpackung (z.B. Beutel, Spritze, Art des Plastikmaterials, Volumen)
Gleiche Charge des Ausgangsmaterials
- Konzentration des Wirkstoffs (1 Konzentration, minimale und maximale geplante Konzentration)
- Lagerungsbedingungen
RT, Kühlschrank, tiefgefroren; Licht; Feuchtigkeit
- Messzeitpunkte (s. auch Tabelle)
- Probenziehung (Anzahl, Menge)
- Probenvorbereitung
- Anzahl der analytischen Bestimmungen
- Akzeptanzparameter, Spezifikationen

Analyseverfahren für Stabilitätsuntersuchungen

Arzneiform Flüssigkeit

- pH
- Osmolarität
- Sichtbare Partikel
- Nicht-sichtbare Partikel (Partikelmessgerät)

	Visible particles	Sub-visible particles	
		≥ 10µm	≥ 25µm
Injectable solution	0		
<100 ml >100 ml	0	< 6000 particles / recipient* < 25 particules / ml	< 600 particles / recipient* < 3 particules / ml
Eyes drops in solution	0		

*The volume of the sample analysed must be at least 25 mL. If the volume of the preparation is <25 mL, bring together several recipients. Expression of the results must take into account the number of recipients.

	Clarity	pH	Osmolarity	Colour ¹	Odour ²	Viscosity
Syrup/potion	X	X		X	X	XXX
Dermal solution	X	XXX		XXX	X	
Injectable solution	XXX	XXX	XXX	XXX	X	
Eye drops in solution	XXX	XXX	XXX	XXX	X	X

¹ if the active ingredient is coloured in solution

² if the active ingredient is non-toxic

Table 7: Analyses recommended according to the dosage form of the solution (to be completed compulsorily by an analysis of the active ingredient and its degradation products)

Stabilität von Notfallspritzen

✓ Physikalisch-chemische Stabilität (aus eigenen analytischen Untersuchungen)

Produkt	Primärpackmittel	Lagerungs- bedingung	Festgelegte Haltbarkeit
Noradrenalin 0,1 mg/ml 10 ml	10 ml Spritze (PE)	2-8°C Lichtschutz	3 Monate
Noradrenalin 0,01 mg/ml 10 ml	10 ml Spritze (PE)	2-8°C Lichtschutz	3 Monate
Adrenalin 0,1 mg/ml 10 ml	10 ml Spritze (PE)	2-8°C Lichtschutz	3 Monate
Phenylephrin 0,1 mg/ml 10 ml	10 ml Spritze (PE)	Bis 25°C Lichtschutz	3 Monate
Phenylephrin Bulklösung 0,1 mg/ml 1000 ml	1000 ml Infusionsfl. Glasart 2/ Stopfen Brombutylkautschuk	Bis 25°C Lichtschutz	1 Jahr

Implementation and microbiological stability of dose-banded ganciclovir infusion bags prepared in series by a robotic system

Irene Krämer, Matteo Federici

[Author affiliations](#)

Abstract

Objectives The implementation of dose-banding (DB) in centralised, pharmacy-based cytotoxic drug preparation units allows the preparation of standardised doses in series. The aim of this study was to evaluate the feasibility of DB for the prescribing of ganciclovir (GV) infusion solutions and to investigate the microbiological stability of dose-banded, automatically prepared ready-to-administer GV infusion bags by media-fill simulation tests and sterility tests.

Methods The frequency of prescription of GV doses was retrospectively analysed before and after implementing the DB scheme. Four dose-ranges or 'bands' and the corresponding standard doses (250, 300, 350, 400 mg) were identified. The maximum variance was set at $\pm 10\%$ of the individually prescribed dose. The aseptic preparation of a series of GV infusion bags was simulated with double strength tryptic soy broth as growth medium and prefilled 0.9% NaCl polyolefin infusion bags as primary packaging materials. The simulation process was performed with the APOTECACHemo robot on five consecutive days. In total, 50 infusion bags were filled, incubated and stored for 12 weeks at room temperature. The media-filled bags were visually inspected for turbidity after 2, 4, 8, 10 and 12 weeks. Following incubation, growth promotion tests were performed. During the simulation tests, airborne contamination was monitored with settle plates and microbial surface contamination with contact plates. Pooled sterility tests were performed for a series of 10 standard GV infusion bags after a 12-week storage period under refrigeration (2 °C–8 °C).

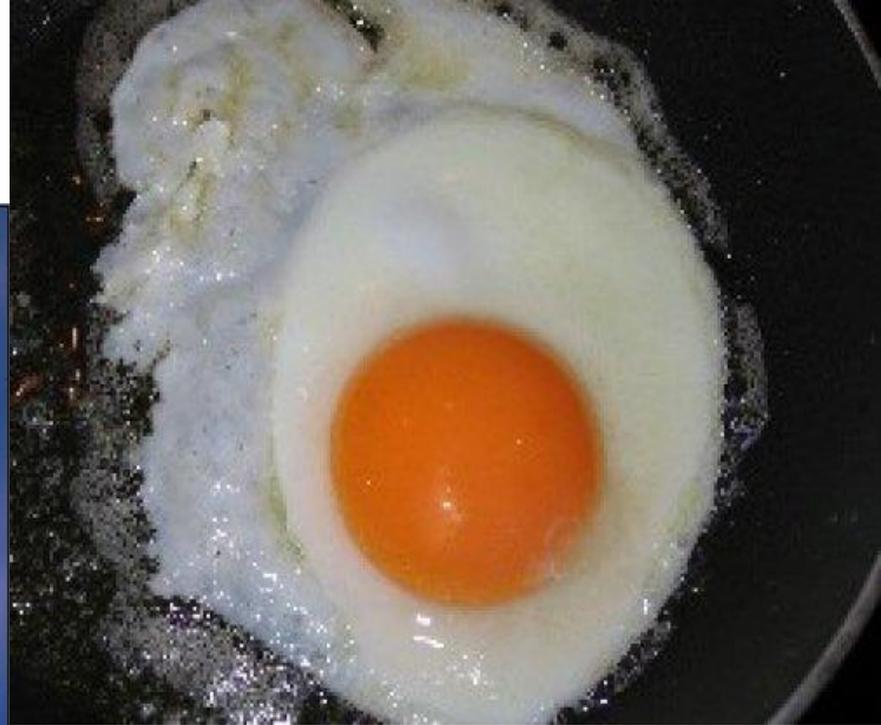
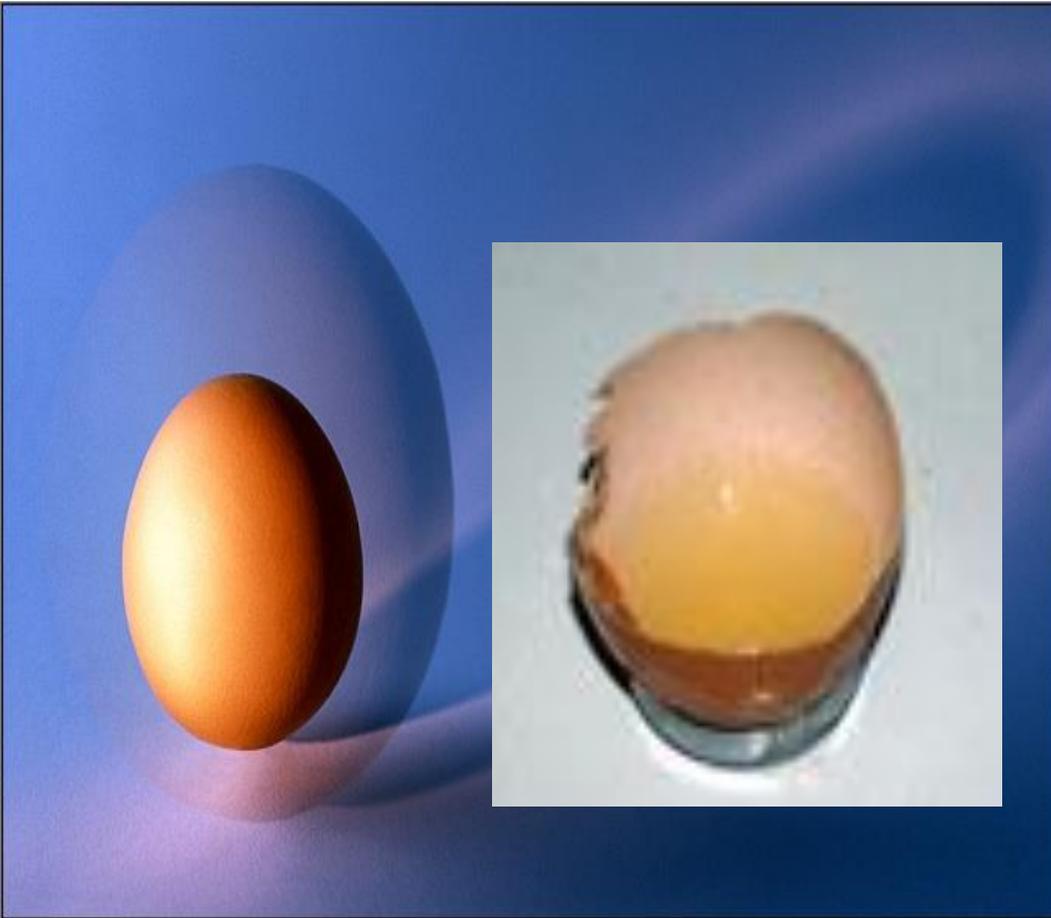
Results After implementation of the DB scheme, about 60% of the prescribed GV doses were prepared as standard preparations by the robotic system. The number of different GV doses was reduced by 61.8% (76 vs 29). None of the 50 media-filled bags showed turbidity after a storage period of 12 weeks, indicating the absence of microorganisms. The environmental monitoring with settle/contact plates matched the recommended limits set for cleanroom Grade A zones, except in the loading area of the robot. Media fills used for the sterility tests remained clear during the incubation period, thereby revealing the absence of microorganisms. Growth promotion tests proved the process's reliability.

Conclusions A DB scheme

Guichard et al. Long-term stability of ganciclovir in polypropylene containers at room temperature *J Oncol Pharm Pract* 2017; 23:83–92

<http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2018-001745>

Proteinstabilität



„Gute Stabilitätsprüfung“ von MAK

- Sichtbare Partikel,
- Nicht-sichtbare Partikel
- Turbidimetrie
- UV-Vis
- Kationen-Austauscher-Chromatographie
- Größenausschlusschromatographie (SEC)
- Gelelektrophorese
- FT-IR Spektroskopie
- Biologisches assay

Stabilität von Mabthera® (Rituximab)

Mabthera®

FI April 2018

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

30 Monate

Verdünntes Arzneimittel

Die zubereitete Infusionslösung von MabThera in 0,9%iger Natriumchloridlösung ist bei 2 °C – 8 °C physikalisch und chemisch für 7 Tage stabil und danach für weitere 24 Stunden bei ≤ 30 °C. Die zubereitete Infusionslösung von MabThera in 5%iger D-Glukoselösung ist bei 2 °C – 8 °C physikalisch und chemisch für 24 Stunden stabil und danach für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die infusionsbereite Lösung unmittelbar nach der Zubereitung verwendet werden. Falls diese nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach der Zubereitung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Paul M et al.

Int J Pharm 2012; 436:282-290

Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab

.... We demonstrated that diluted rituximab stored at 4 °C in polyolefine bags remained stable for at least six months. ...

Müller C et al.

Int J Pharm Compound 2015,19:261-267

Physico-chemical stability of MabThera drug-product solution for subcutaneous injection under in-use conditions with different administration materials

.... MabThera subcutaneous remains compatible and stable, from a physico-chemical perspective, for up to 4 weeks at 2 °C to 8 °C followed by 24 hours at 30 °C with the contact materials tested in this study ...

Stabilität des Rituximab Biosimilars – Truxima®

Extended stability of the rituximab biosimilar CT-P10 in its opened vials and after dilution and storage in polyolefin bags

Étude de stabilité du biosimilaire du rituximab CT-P10 après ouverture des flacons et après dilution en poches de polyoléfine

V. Vieillard*, M. Paul, T. Ibrahim, A. Astier

UPREC, service de pharmacie, groupe hospitalo-universitaire Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

Received 2 June 2017; accepted 29 June 2017

Annales Pharmaceutiques Francais

KEYWORDS

Rituximab;
Biosimilar;
CT-P10;
Extended stability;
In-use

Summary The stability of the rituximab biosimilar CT-P10, in 50 mL vials at a concentration of 10 mg/mL, and after dilution to final concentrations of 1 and 4 mg/mL and storage in polyolefin bags at 4°C and 25°C was studied by several orthogonal and complementary methods. No significant change (as defined by a magnitude greater than the inter-batch variability) was observed, for each of the parameters characterizing physical and chemical stability studied, for the two concentrations and temperatures tested, or for any of the three batches tested. This implies that cold-chain rupture and exposure to room temperature up to 15 days both for vials and diluted bags have no deleterious consequence on the quality of the product. Moreover, this extended stability permits safe in-advance preparation, dose-banding or flat-dose, that to avoid unnecessary delays in the management of the patient, improvement of the pharmacy and nurse workload and money saving by avoiding non justified losses of this expensive drug.

© 2017 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Stabilität des Rituximab Biosimilars – Rixathon®

Click for updates

Original Article

The in-use stability of the rituximab biosimilar Rixathon®/Riximyo® upon preparation for intravenous infusion

William C Lamanna¹, Katharina Heller², Daniel Schneider², Raffaele Guerrasio³, Veronika Hampf², Cornelius Fritsch⁴ and Martin Schiestl¹

Abstract

Purpose: The purpose of this study was to evaluate the in-use physicochemical and biological stability of the Sa rituximab biosimilar, marketed under the trade names Rixathon® and Riximyo® in the European Union, upon preparation for intravenous infusion.

Methods: Three batches of Rixathon®/Riximyo® in the final month of their 36 month shelf life were exposed to 1 temperature and light for 14 days to recapitulate a major temperature excursion. Samples were diluted to the lowest allowable concentration of 1 mg/mL in 0.9% NaCl solution in either polypropylene or polyethylene infusion bag; stored for 14 or 30 days at 5 ± 3°C followed by an additional 24 h at room temperature to simulate product handling. Samples stored in infusion bags were analyzed using SEC, CEX, non-reducing CE-SDS, peptide mapping and CD to assess physicochemical and biological stability.

Results: Analysis of Rixathon®/Riximyo® diluted to the lowest allowable concentration in 0.9% sodium chloride either polypropylene or polyethylene infusion bags revealed no change in molecular weight variants, charge variation, deamidation, oxidation, overall composition or potency over a 31-day period.

Conclusion: Physicochemical and biological analyses demonstrate that Rixathon®/Riximyo® stability is not impacted by dilution and formulation conditions required for intravenous infusion, even under worst case conditions with regard to product shelf life, temperature excursion, light exposure, dilution factor and infusion bag storage time over a 31-day period.

Keywords

Biosimilar, rituximab, stability, sandoz, rixathon

Date received: 5 July 2017; accepted: 13 August 2017

JOURNAL OF
ONCOLOGY
PHARMACY
PRACTICE

J Oncol Pharm Practice
0(0) 1–10
© The Author(s) 2017
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions
DOI: 10.1177/1078155217731506
journals.sagepub.com/home/opp
SAGE

Stabilitätsdatenblatt zu Rixathon®

Präparat	Rixathon® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Rixathon® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Darreichungsform	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Volumen/Inhalt	100 mg Rituximab: 10 ml 500 mg Rituximab: 50 ml
Wirkstoffkonzentration	10 mg/ml
Hilfsstoffe	Natriumcitrat, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke
pH-Wert	6,3 - 6,7
Dichte	1,012 g/ml
Lagerung des Fertigarzneimittels	Im Kühlschrank lagern (2-8 °C). Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Physikalisch-chemische Stabilität des Wirkstoffs nach Zubereitung	
Wirkstoffkonzentration 1 mg/ml bis 4 mg/ml	
2 - 8 °C/Lichtschutz: 30 Tage in NaCl-Lsg. 0,9 % (und danach 24 Stunden bei < 25 °C/ohne Lichtschutz) 24 Stunden in Glucose-Lsg. 5 % (und danach 12 Stunden bei < 25 °C/ohne Lichtschutz)	
Verwendete Behältnismaterialien	Polyethylen (PE) Polypropylen (PP)

Stabilität von Trastuzumab Infusionslösung gemäß SE-HPLC (eigene Untersuchung)

Storage condition		Initial drug concentration [mg/mL] ± SD		[%] of initial concentration remaining ± RSD					
		Nominal	Actual	Day 1	Day 3	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28
25°C	exposed to light	0.4	0.3 ± 0.0	100.8 ± 4.7	97.3 ± 0.4	96.4 ± 0.5	96.2 ± 1.2	97.5 ± 0.7	96.9 ± 0.7
2-8°C	light protected		0.4 ± 0.0	96.0 ± 2.6	94.4 ± 1.3	93.5 ± 2.9	93.8 ± 3.1	93.8 ± 3.1	93.8 ± 3.1
25°C	light protected		0.3 ± 0.0	95.5 ± 2.4	94.8 ± 2.6	93.5 ± 2.7	93.5 ± 2.7	93.5 ± 2.7	93.5 ± 2.7
25°C	exposed to light	4.0	3.6 ± 0.1	100.8 ± 1.3	99.5 ± 1.0	98.7 ± 1.4	92.2 ± 3.1	96.5 ± 3.0	98.5 ± 1.2
2-8°C	light protected		3.6 ± 0.1	95.7 ± 4.1	100.2 ± 1.3	97.9 ± 0.6	97.1 ± 0.6	96.2 ± 4.2	99.7 ± 1.1
25°C	light protected		3.6 ± 0.1	98.9 ± 3.4	98.6 ± 1.3	97.4 ± 2.1	96.7 ± 1.2	99.1 ± 0.7	98.7 ± 0.7

Stabilität von Trastuzumab Biosimilars

Ontruzant®

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 3 Jahre

Nach der Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke ist die rekonstituierte Lösung physikalisch und chemisch 48 Stunden bei 2°C–8°C stabil. Jegliche verbleibende rekonstituierte Lösung muss verworfen werden.

Intravenöse Infusionslösungen von Ontruzant sind in Polyvinylchlorid-, Polyethylen- oder Polypropylen-Beuteln mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion 24 Stunden bei Temperaturen bis 30°C physikalisch und chemisch stabil.

Aus mikrobiologischen Gründen sind die rekonstituierte Lösung und die Ontruzant Infusionslösung umgehend zu verwenden. Nach Rekonstitution und Verdünnung ist das Präparat nicht zur Lagerung bestimmt, es sei denn, dies wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt. Falls die Lösung nicht umgehend verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und –bedingungen nach Anbruch in der Verantwortlichkeit des Anwenders.

Kanjinti®

A summary of the stability studies for ABP 980 reconstituted with SWFI is presented in Table 1.

Table 1. Summary of Stability Data for ABP 980 Reconstituted With SWFI⁵

Recommended Storage Condition	Excursion Condition	Maximum Supported Excursion Time
2° to 8°C (36° to 46°F)*	2° to 8°C (36° to 46°F)†	35 days
	25°C (77°F) or 40°C (104°F)†	1 day

*Amgen recommends the storage of ABP 980 only in accordance with the local product label. †Data pertain to ABP 980 reconstituted with SWFI, protected from light. SWFI = sterile water for injection.

Table 1. Summary of Stability Data for ABP 980 Reconstituted and Further Diluted in 0.9% Sodium Chloride Injection in an IV Bag at Refrigeration Temperature⁵

Recommended Storage Conditions	Temperature Limits	Maximum Duration of Temperature Exposure
2° to 8°C (36° to 46°F)*	2° to 8°C (36° to 46°F)†	7 days

*Amgen recommends the storage of ABP 980 only in accordance with the local product label. †Data pertain to reconstituted ABP 980, further diluted in polyethylene or polypropylene bags containing 0.9% sodium chloride injection, protected from light. IV = intravenous.

Table 2. Summary of Stability Data for ABP 980 Reconstituted and Further Diluted in 0.9% Sodium Chloride Injection in an IV Bag at Room Temperature⁵

Recommended Storage Conditions	Excursion Temperature Limits	Maximum Duration of Temperature Excursion
2° to 8°C (36° to 46°F)*	9° to 30°C (48° to 86°F)†	2 days

*Amgen recommends the storage of ABP 980 only in accordance with the local product label. †Data pertain to reconstituted ABP 980, further diluted in polyethylene or polypropylene bags containing 0.9% sodium chloride injection, protected from light. IV = intravenous.

Viabilität von *S. aureus* in MAK-Zubereitungen

Drug/ Control Solution	S.aureus (CFU log/mL)						
	0 h	1 h	3 h	5 h	24 h	48 h	144 h
0.9% NaCl	3.96	4.09	3.85	3.80	3.26	2.30	n.a.
5% Dextrose	4.09	4.05	4.04	4.04	3.59	3.26	2.40
Aflibercept	4.07	4.20	4.06	4.21	4.05	3.97	3.96
Brentuximab-vedotin	4.01	3.98	4.02	4.13	4.02	4.03	3.76
Ofatumumab	4.03	3.98	3.96	4.09	3.99	3.90	3.61
Ipilimumab	4.04	4.06	4.14	4.13	4.13	3.99	4.04
Panitumumab	4.18	4.05	4.14	4.17	3.97	3.92	3.48

Viabilität von *P. aeruginosa* in MAK-Zubereitungen

Drug/ Control Solution	<i>P. aeruginosa</i> (CFU log/mL)						
	0 h	1 h	3 h	5 h	24 h	48 h	144 h
0.9% NaCl	3.65	3.10	3.37	3.22	2.95	4.66	6.15
5% Dextrose	3.68	3.59	3.51	3.54	3.16	5.39	5.50
Aflibercept	3.71	3.63	3.37	3.49	5.22	5.29	6.28
Brentuximab-vedotin	3.72	3.37	3.62	3.33	5.34	6.18	6.41
Ofatumumab	3.68	3.56	3.56	3.30	3.18	3.41	3.56
Ipilimumab	3.63	3.55	3.68	3.70	3.94	3.77	5.00
Panitumumab	3.64	3.72	3.42	3.36	3.22	4.29	6.36

Viabilität von fakultativ-pathogenen Keimen in applikationsfertigen Lösungen

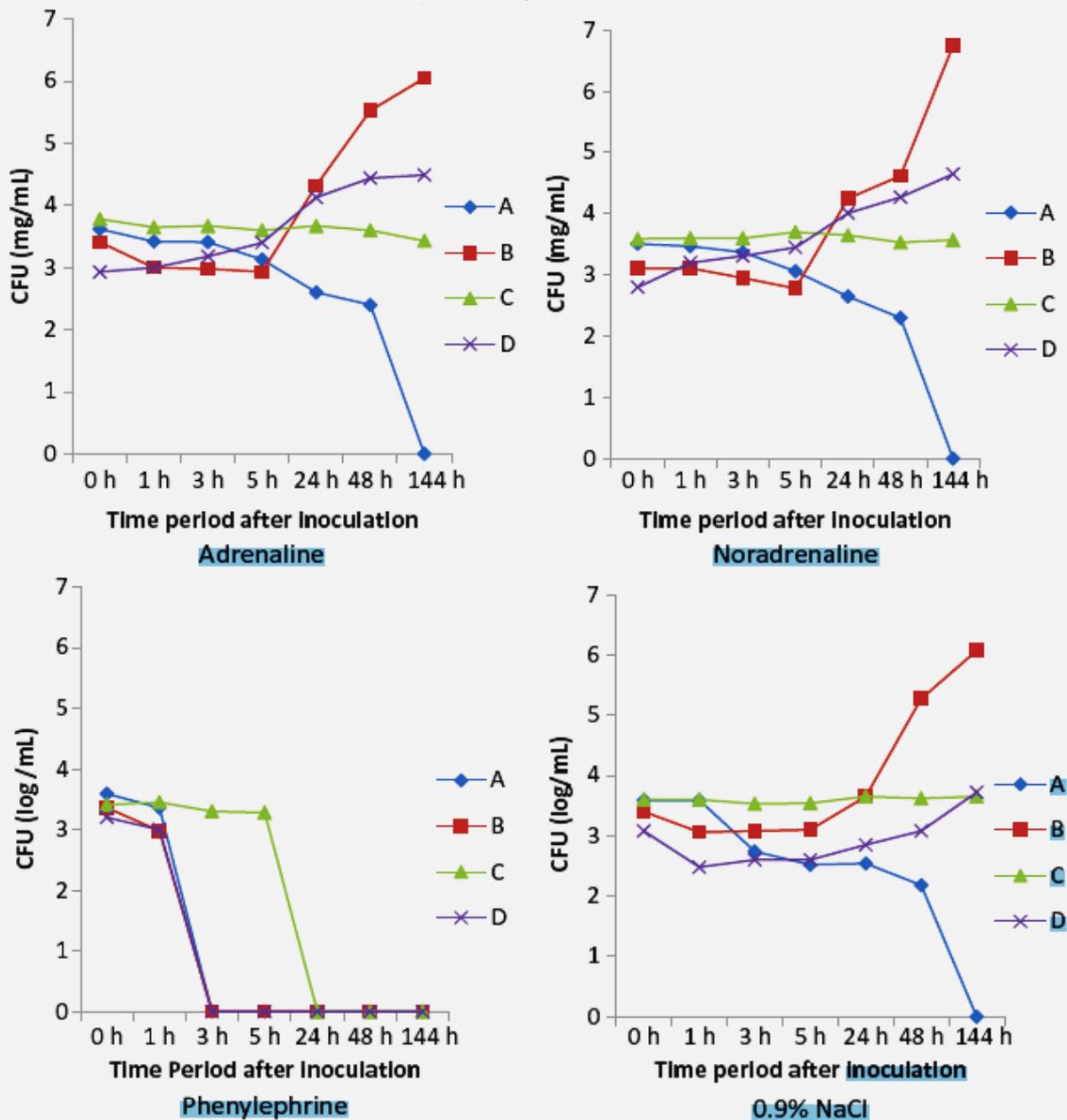


Figure 2: Viability of the four test organisms (A: *S. aureus*; B: *P. aeruginosa*; C: *E. faecium*; D: *C. albicans*) in diluted solutions of adrenaline, noradrenaline, and phenylephrine and 0.9% NaCl solution as control solution. CFU = colony forming units.

Viabilität von Mikroorganismen in aseptisch zubereiteten applikationsfertigen Parenteralia

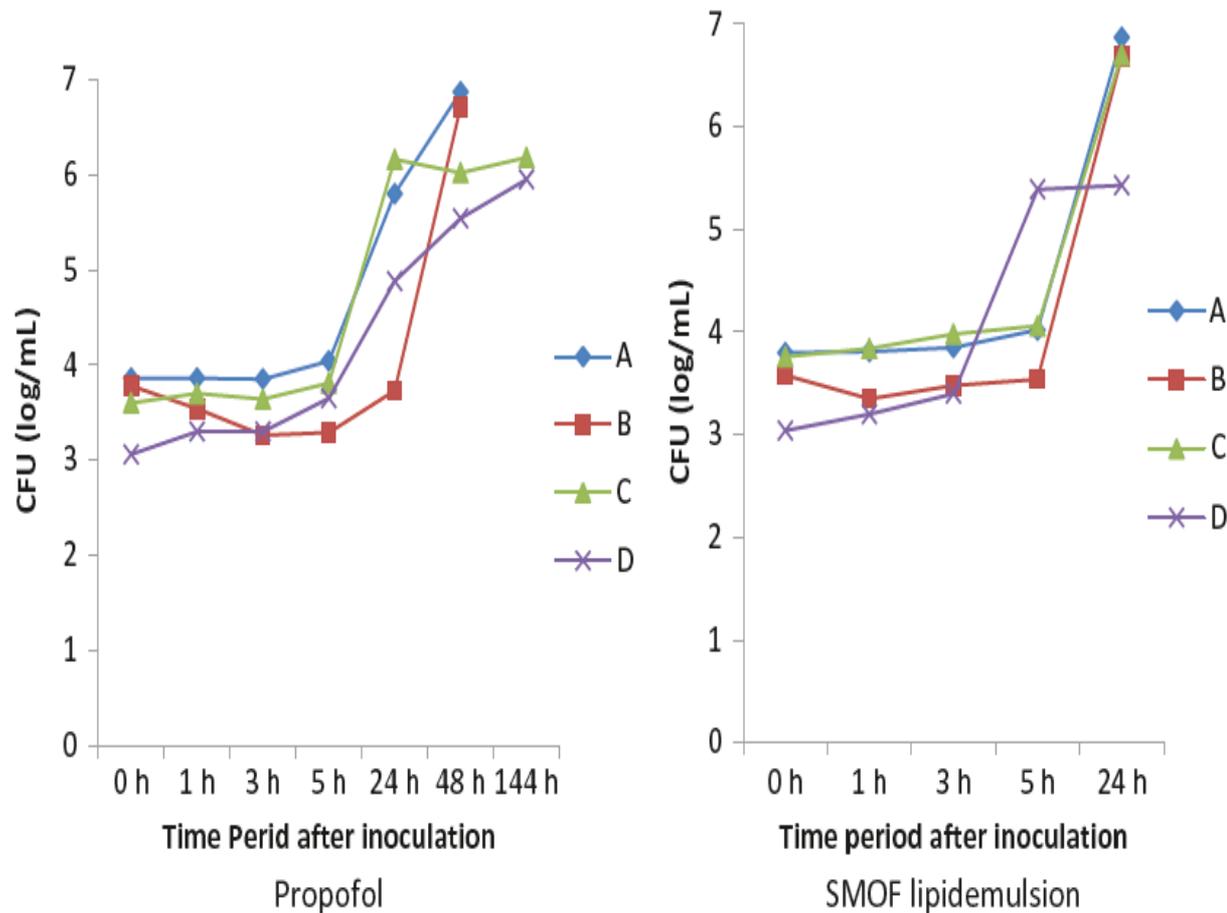


Figure 4: Viability of the four test organisms (A: *S. aureus*; B: *P. aeruginosa*; C: *E. faecium*; D: *C. albicans*) in lipid containing solutions, i. e. propofol 1% and SMOF lipid emulsion. CFU = colony forming units.

Kontaminationsrisiko

interne und externe Faktoren

Wachstums- eigenschaften

Nährstoffe, pH, Wasseraktivität

Komplexität der Herstellung

Art, Anzahl Handhabungen

**Steriles
Produkt**

Personal
Umgebung
Prozess

Aufbewahrung

Temperatur
Dauer

Verwendbarkeitsdeterminierung in der Praxis

- Literatur plausibilisieren
- Vergleich der Untersuchungsbedingungen mit eigenen Produktions-, Lager-, Transportbedingungen, Applikationsweg
- Verwendbarkeit entsprechend der physikalisch-chemischen Stabilität und hygienischen Qualität der Herstellung festlegen (z.B. 72 h)
- Mit neuen Erkenntnissen re-evaluieren

USP <797>: BUD based on the risk of microbial contamination

Table 8. BUDs for Category 2 CSPs^a

Preparation Characteristics			Storage Conditions		
Method of Achieving Sterility	Sterility Testing Performed	Preservative Added	Controlled Room Temperature (20°–25°)	Refrigerator (2°–8°)	Freezer (–25° to –10°) ^b
Aseptically prepared CSPs	No	No	Prepared from one or more nonsterile starting component 4 days	Prepared from one or more nonsterile starting component 7 days	Prepared from one or more nonsterile starting component 45 days
			Prepared from only sterile starting components 6 days	Prepared from only sterile starting components 9 days	Prepared from only sterile starting components 45 days
		Yes ^c	28 days	42 days	45 days
	Yes	No	28 days	42 days	45 days
			Yes ^d	42 days	42 days
		Terminally Sterilized CSPs	No	No	14 days
Yes ^c	28 days			42 days	45 days
Yes	No		28 days	42 days	45 days
	Yes ^d		42 days	42 days	45 days

Wenn die physikalisch-chemische Stabilität kürzer ist, ist diese begrenzend!

^a The BUDs specified in the table indicate the days after the Category 2 CSP is prepared beyond which the CSP cannot be used. The BUD is determined from the time the CSP is compounded. One day is equivalent to 24 hours.

Elektronische Medien	Non-Parenteralia	Parenteralia
Extended stability of parenteral drugs (Bing, Nowobilsko-Vasilios, ASHP 2013)	(✓)	✓
Handbook on injectable drugs (Lawrence A. Trissel, ASHP, Bethesda, Maryland)	(✓)	✓
Stabil-Liste (ADKA-Serviceabteilung)	-	✓ (Onkologie)
DrugDex / Micromedex (www.thomsonhc.com)	✓	✓
www.compoundingtoday.com (Internat. Journal of Pharmaceutical Compounding)	✓	✓
www.stabilis.org	-	✓
www.Stabil-Datenbank Neu 2018	-	✓ (Onkologie)

Stabilliste®

Arzneimittel	Fertigarzneimittel		Stammlösung			Physikalisch-chemische Stabilität					Aufbewahrung der applikationstfertigen Lösung	Besonderheiten	Ausgewählte Kompatibilitäten	Ausgewählte Inkompatibilitäten	
	INN-Name (Abkürzungen)	Beispiele (Hersteller)	Gehalt [mg]	Rekonstituens		Stammlösung		Infusionslösung							
				Art	Menge [ml]	Konzentration [mg/ml]	RT	2-8 °C	Trägerlösung	RT					2-8 °C
Vinblastinsulfat (VLB)	Vinblastinsulfat-Gry® 10 mg (Teva)	10	NaCl 0,9%	10	1	28 d	28 d	NaCl 0,9% oder G 5	28 d	28 d	Lichtgeschützt Kühl	Adsorption an PVC möglich.	Amifostin, Benzylalkohol, Bleomycin, Calciumfolinat, Cisplatin, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Daunorubicin, Doxorubicin, Etoposidphosphat, Filgrastim, Fludarabin, Fluorouracil, Gemcitabin, Granisetron, (Heparin-Na), Melphalan, Methotrexat, Metoclopramid, Mitomycin, Ondansetron, Paclitaxel, Piperacillin + Tazobactam, Rituximab, Teniposid, Thiotepa, Trastuzumab, Vincristin, Vinorebin	Alkalische Lösungen, Cefepim, Furosemid, (Heparin-Na), Lansoprazol, PVC	
	Vinblastinsulfat Teva 1 mg/ml (Teva)	10	–	(10)	1	–	28 d	(PE) PP Polyisopren							
Vincristinsulfat (=Oncovin) (VCR)	Vincristin-Teva® 1 mg/ml (Teva)	5	–	(5)	1	28 d	28 d	NaCl 0,9% oder G 5	28 d	28 d	Lichtgeschützt Kühl	Mischinfusionen aus Doxorubicin und Vincristin sind über mindestens 7 d stabil.	Amifostin, Bleomycin, Calciumfolinat, Cisplatin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Daunorubicin, Doxorubicin, Etoposid, Etoposidphosphat, Filgrastim, Fludarabin, Fluorouracil, Gemcitabin, Granisetron, (Heparin-Na), Ip, Doxorubicin, Melphalan, Methotrexat, Metoclopramid, Mitomycin, Mitoxantron, Ondansetron, Oxaliplatin, Paclitaxel, Piperacillin + Tazobactam, Rituximab, Teniposid, Thiotepa, Topotecan, Trastuzumab, Vinblastin, Vinorebin	Alkalische Lösungen, Cefepim, Furosemid, (Heparin-Na), Idarubicin, Lansoprazol, NaHCO ₃	
Vindesinsulfat (VDS)	Eldisine® (cell pharm)	5	NaCl 0,9%	5	1	28 d	28 d	NaCl 0,9% oder G 5	21 d	21 d	Lichtgeschützt Kühl		Bleomycin, Cyclophosphamid, Daunorubicin, Doxorubicin, Methotrexat	Fluorouracil, NaHCO ₃	
Vinflunin	Javior® 25 mg/ml Konzentrat (Pierre Fabre Pharma)	250	–	(10)	25	–	28 d	NaCl 0,9% oder G 5	24 h	6 d	Lichtgeschützt ! Kühl				
Vinorebin	Vinorebin NC® (NeoCorp AG)	50	–	(5)	10	96 h	28 d	NaCl 0,9% oder G 5	28 d	28 d	Lichtgeschützt Kühl		Amikacin, Bleomycin, Carboplatin, Carmustin, Cisplatin, Cisdiamycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Daunorubicin, Dexamethasonphosphat-Na, Diphenhydramin, Doxorubicin, Etoposid, Filgrastim, Fluorouracil, Fludarabin, Gemcitabin, Gentamicin, Granisetron, (Heparin-Na), Hydrocortisonphosphat/-succinat-Na, Idarubicin, Ifosfamid, Imipenem, Ip, Doxorubicin, Lorazepam, Melphalan, Mesna, Methotrexat, Metoclopramid, Meltronidazol, Mitoxantron, Morphin, Ondansetron, Oxaliplatin, Pemetrexed, Promethazin, Ranitidin, Rituximab, Teniposid, Tobramycin, Trastuzumab, Vancomycin	Aciclovir, alkalische Lösungen, Amphoterion B, Fluorouracil, Furosemid, Ganciclovir, (Heparin-Na), Lansoprazol, Mitomycin, NaHCO ₃	

Stabil Datenbank von der ADKA

Stabil®: Decitabin

► Stammlösung

▼ Infusionslösung

Details

Temp.	Haltbarkeit	Beschreibung	Literatur
2-8 °C	10 h = t92	<input checked="" type="checkbox"/> 0,1 mg/ml, 1 mg/ml pH keine Angabe <input checked="" type="checkbox"/> NaCl 0,9%, Glucose 5%, Ringerlactat <input checked="" type="checkbox"/> keine Angabe <input checked="" type="checkbox"/> keine Angabe <input checked="" type="checkbox"/> Trägerlösungen vorgekühlt! 7 h Lagerung bei RT.	Reconstitution and preparation stability of Decitabine for injection, ASHP Midyear Clinical Meeting 41 (Dez) (2006)
2-8 °C	2 h	<input checked="" type="checkbox"/> 0,1 -1 mg/ml pH keine Angabe <input checked="" type="checkbox"/> NaCl 0,9%, Glucose 5%, Ringerlactat <input checked="" type="checkbox"/> Originalbehältnis <input checked="" type="checkbox"/> keine Angabe <input checked="" type="checkbox"/> keine Angabe	Janssen-Cilag, Fachinformation Dacogen, Stand: September 2012
2-8 °C	24 h > t92	<input checked="" type="checkbox"/> 0,1 mg/ml <input checked="" type="checkbox"/> NaCl 0,9% <input checked="" type="checkbox"/> Polyolefin <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> Aqua ad inject. zur Rekonstitution und NaCl 0,9% vorgekühlt auf 2-8 °C	Kim S.H., Krämer, I., Physicochemical stability of reconstituted Decitabine (Dacogen) solutions and ready-to-administer infusion bags when stored refrigerated or frozen, Pharm Technol Hosp Pharm, Vol. 2, 145-157 (2017)
2-8 °C	3 h + 1 h RT	<input checked="" type="checkbox"/> 0,1 -1 mg/ml pH keine Angabe <input checked="" type="checkbox"/> NaCl 0,9%, Glucose 5%, Ringerlactat <input checked="" type="checkbox"/> Originalbehältnis <input checked="" type="checkbox"/> keine Angabe	Janssen-Cilag, Fachinformation Dacogen, Stand: Oktober 2016

► In-/Kompatibilitäten

► Dokumentation

► Ausgabe

Letzte Aktualisierung : 20.06.2018 18:02

Jetzt erhältlich für Abonnenten der AM-Info Datenbank