

Physikalisch-chemische Stabilität von Daratumumab SC (DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung) aufgezogen in Kunststoffspritzen

Laura Knoll¹, Judith Thiesen¹, Martin Klauen², Lars M. H. Reinders², Jochen Türk², Irene Krämer¹

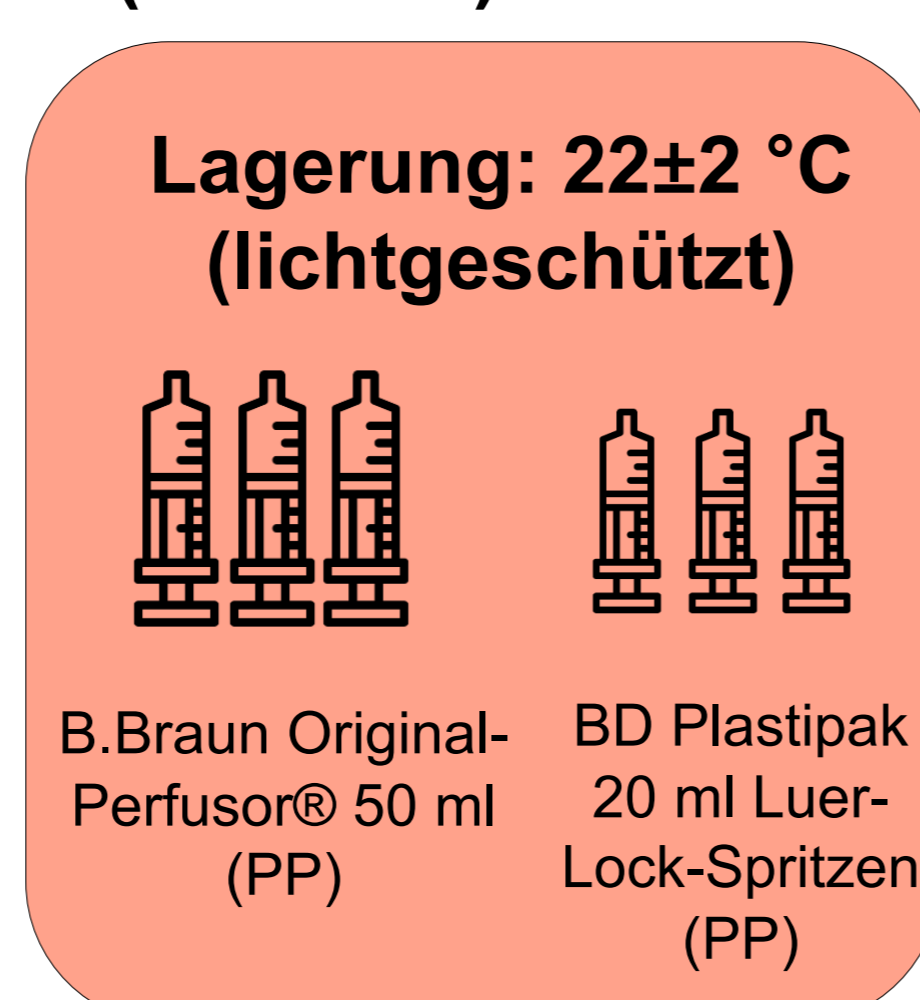
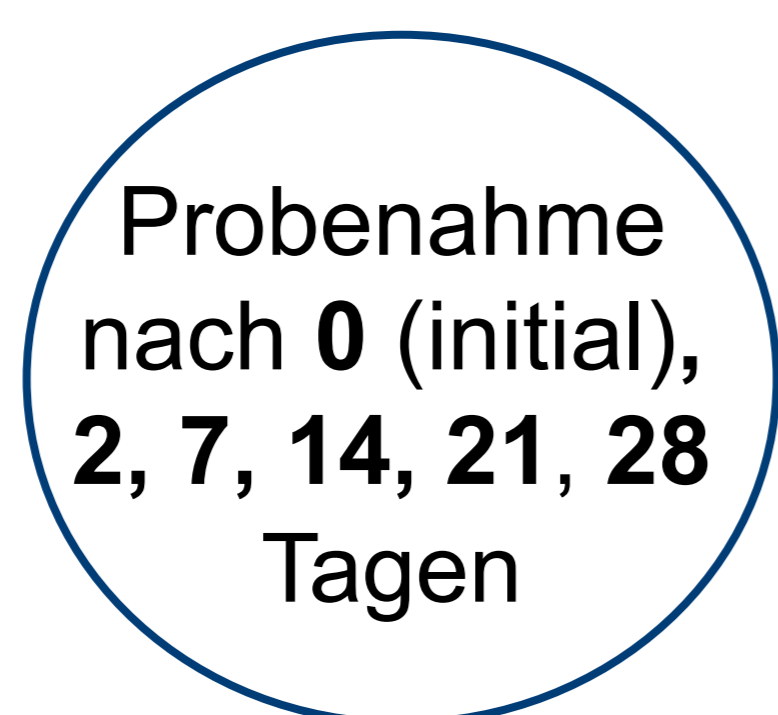
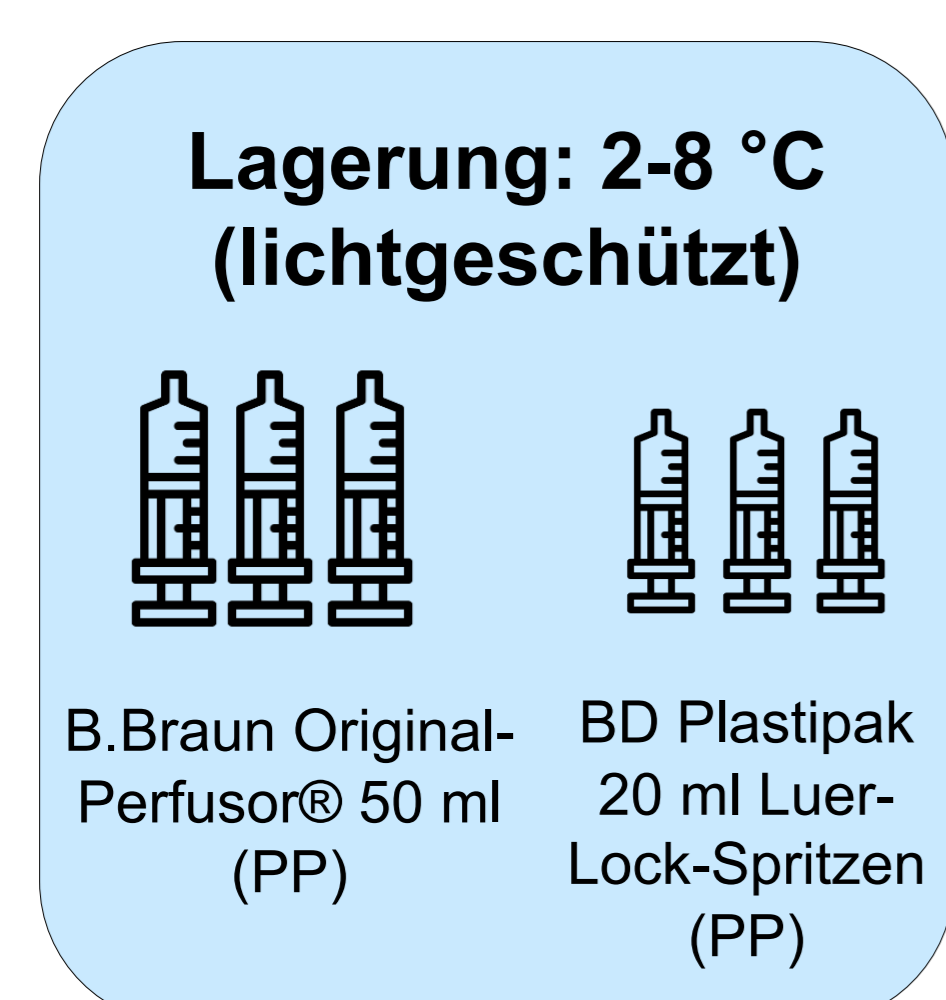
¹Apotheke der Universitätsmedizin Mainz, ²Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V. (IUTA)
Laura.Knoll@unimedizin-mainz.de

Einleitung

Zur Behandlung des Multiplen Myeloms wird zunehmend die subkutane (SC) Daratumumab-Formulierung (DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung) anstelle der intravenösen (IV) Formulierung verordnet. In der Fachinformation ist als physikalisch-chemische Stabilität für applikationsfertige Zubereitungen 24 Stunden bei 2-8 °C (Lichtschutz) und weitere 12 Stunden bei 15-25 °C (ohne Lichtschutz) angegeben. Ziel der Untersuchung war es, die physikalisch-chemische Stabilität der applikationsfertigen DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung in verschiedenen Spritzentypen über einen Zeitraum von 28 Tagen zu bestimmen.

Material und Methoden

Untersuchungslösungen: Daratumumab (DARZALEX® 1800 mg Injekt.lsg., 16 ml) aufgezogen in 3-teilige Luer-Lock-Einmalspritzen, verschlossen mit Combi-Stoppfern (B.Braun)



Größenausschluss-HPLC (SEC) mit UV-Detektion (PDA)

Validierung: Gemäß ICH Q2 (R1) Guideline

Detektionswellenlänge: 280 nm

Säule: Tosoh Bioscience TSKgel G3000SW_{XL}, 7,8 x 300 mm, 5 µm

Mobile Phase: 150 mM Phosphat-gepufferte Salzlösung (PBS)

Flussrate: 1,0 ml/min

Injektionsvolumen: 1 µl (dreifach)

pH Messung

Visuelle Kontrolle auf Partikel oder Farbveränderungen

Ionenaustausch-HPLC (IEC) mit UV-Detektion (PDA)

Validierung: Gemäß ICH Q2 (R1) Guideline

Detektionswellenlänge: 280 nm

Vorsäule: Thermo Scientific ProPac™ WCX-10G, 4 x 50 mm, 5 µm

Hauptsäule: Thermo Scientific ProPac™ WCX-10, 4 x 250 mm, 5 µm

Mobile Phase: A: 20 mM 2-(N-Morpholino)ethansulfonsäure (MES) + 60 mM NaCl
B: 20 mM MES + 180 mM NaCl

Flussrate: 0,8 ml/min

Injektionsvolumen: 25 µl (dreifach)

Ergebnisse

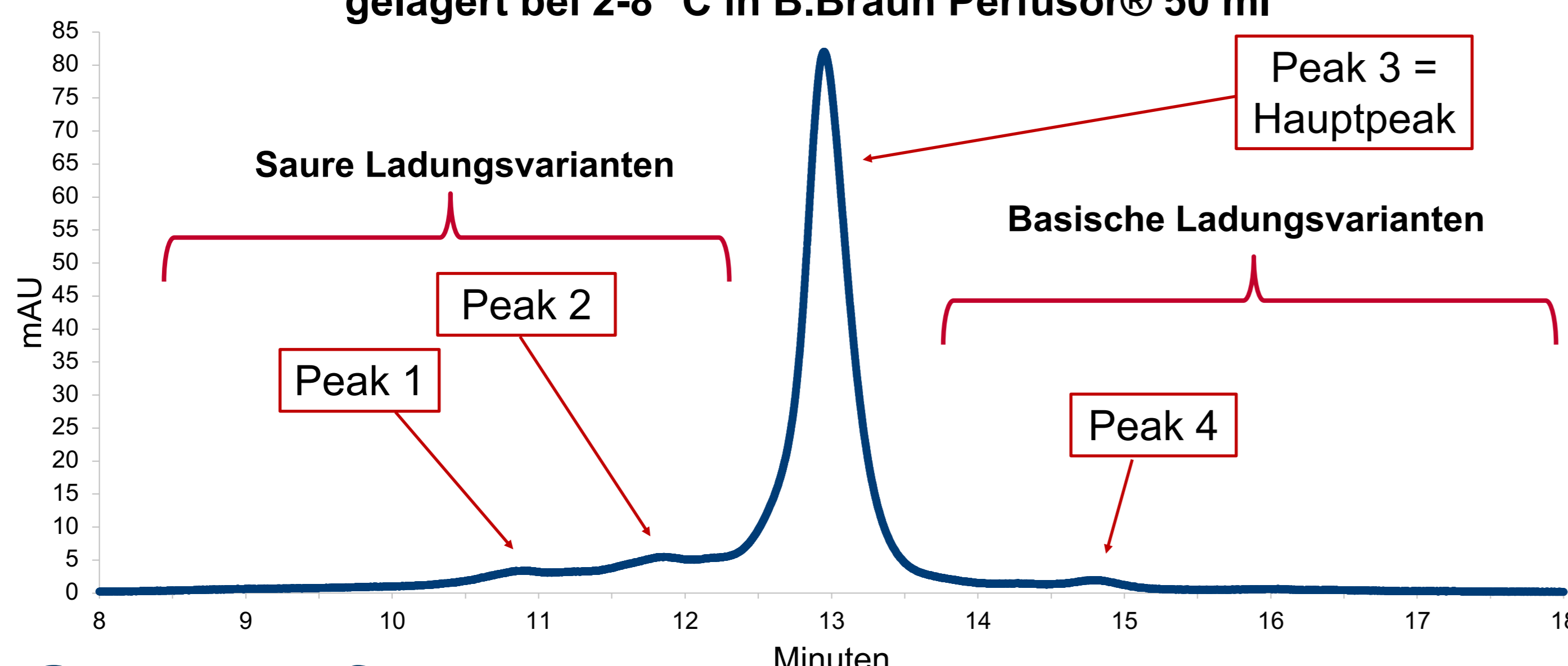
Tab. 1: Physikalisch-chemische Stabilität von Daratumumab (DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung) in B.Braun 50 ml und BD 20 ml Spritzen **gelagert bei 2-8 °C** über 28 Tage. SEC Ergebnisse als Mittelwert der prozentual verbleibenden Daratumumab-Konzentration ± Standardabweichung (SD) (n=9) bezogen auf 100% an Tag 0. IEC Ergebnisse als prozentualer Anteil der jeweiligen Peakfläche (Peak 1-4) bezogen auf die Gesamt-Peakfläche (100%) ± SD (n=9).

Zeitpunkt [Tag]	Spritzen-typ	SEC		IEC			
		Daratumumab Monomer (nominal: 120 mg/ml) Konzentration [%]	Daratumumab Monomer (nominal: 120 mg/ml) Konzentration [%]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Hauptpeak Peak 3 Fläche [%]	Peak 4 Fläche [%]
0		Gemessen: 119,1 (±1,5) mg/ml	100				
2	B.Braun 50 ml	100,6 (±1,0)	98,2 (±0,8)	0,9 (±0,06)	1,1 (±0,07)	97,0 (±0,15)	1,1 (±0,04)
7		98,2 (±0,8)	98,1 (±0,6)	0,9 (±0,04)	1,0 (±0,06)	97,0 (±0,10)	1,1 (±0,07)
14		98,1 (±0,6)	99,1 (±1,0)	1,0 (±0,03)	1,2 (±0,06)	96,7 (±0,10)	1,1 (±0,08)
21		99,1 (±1,0)	99,7 (±0,7)	1,0 (±0,07)	1,2 (±0,06)	96,7 (±0,08)	1,1 (±0,03)
28		99,7 (±0,7)	100,2 (±0,7)	0,9 (±0,06)	1,0 (±0,07)	96,9 (±0,12)	1,1 (±0,05)
0		Gemessen: 118,9 (±0,9) mg/ml	100				
2	BD 20 ml	99,9 (±0,5)	98,4 (±0,5)	0,9 (±0,06)	1,1 (±0,06)	96,9 (±0,12)	1,1 (±0,08)
7		98,4 (±0,5)	98,2 (±0,4)	0,9 (±0,07)	1,1 (±0,06)	97,0 (±0,11)	1,0 (±0,09)
14		98,2 (±0,4)	99,0 (±0,5)	0,9 (±0,04)	1,3 (±0,06)	96,7 (±0,12)	1,1 (±0,08)
21		99,0 (±0,5)	100,2 (±0,7)	0,9 (±0,03)	1,2 (±0,07)	96,8 (±0,12)	1,1 (±0,08)
28		100,2 (±0,7)		0,9 (±0,08)	1,0 (±0,03)	96,9 (±0,08)	1,1 (±0,05)

Tab. 2: Physikalisch-chemische Stabilität von Daratumumab (DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung) in B.Braun 50 ml und BD 20 ml Spritzen **gelagert bei 22±2 °C** über 28 Tage. SEC Ergebnisse als Mittelwert der prozentual verbleibenden Daratumumab-Konzentration ± Standardabweichung (SD) (n=9) bezogen auf 100% an Tag 0. IEC Ergebnisse als prozentualer Anteil der jeweiligen Peakfläche (Peak 1-4) bezogen auf die Gesamt-Peakfläche (100%) ± SD (n=9).

Zeitpunkt [Tag]	Spritzen-typ	SEC		IEC			
		Daratumumab Monomer (nominal: 120 mg/ml) Konzentration [%]	Daratumumab Monomer (nominal: 120 mg/ml) Konzentration [%]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Hauptpeak Peak 3 Fläche [%]	Peak 4 Fläche [%]
0		Gemessen: 119,5 (±1,1) mg/ml	100				
2	B.Braun 50 ml	99,5 (±0,7)	98,1 (±0,6)	0,9 (±0,06)	1,1 (±0,07)	96,8 (±0,13)	1,1 (±0,03)
7		98,1 (±0,6)	97,7 (±0,4)	0,9 (±0,05)	1,0 (±0,03)	96,9 (±0,10)	1,1 (±0,07)
14		97,7 (±0,4)	98,2 (±0,6)	1,1 (±0,05)	1,1 (±0,04)	96,6 (±0,11)	1,2 (±0,07)
21		98,2 (±0,6)	99,6 (±0,3)	1,1 (±0,05)	1,0 (±0,05)	96,7 (±0,07)	1,2 (±0,06)
28		99,6 (±0,3)		1,3 (±0,03)	0,9 (±0,05)	96,6 (±0,07)	1,2 (±0,06)
0		Gemessen: 119,1 (±0,9) mg/ml	100				
2	BD 20 ml	99,2 (±0,8)	97,9 (±0,6)	0,9 (±0,08)	1,2 (±0,05)	96,7 (±0,15)	1,2 (±0,08)
7		97,9 (±0,6)	97,9 (±1,8)	1,0 (±0,08)	1,2 (±0,08)	96,8 (±0,17)	1,1 (±0,09)
14		97,9 (±1,8)	98,1 (±0,8)	1,0 (±0,08)	1,0 (±0,04)	96,9 (±0,11)	1,1 (±0,07)
21		98,1 (±0,8)	99,6 (±0,7)	1,1 (±0,06)	1,1 (±0,08)	96,6 (±0,15)	1,2 (±0,08)
28		99,6 (±0,7)		1,1 (±0,05)	1,0 (±0,07)	96,7 (±0,08)	1,2 (±0,04)

IEC Chromatogramm von DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung Tag 0 gelagert bei 2-8 °C in B.Braun Perfusor® 50 ml



Unabhängig von Spritzentyp und Lagertemperatur:

- ✓ **SEC:** Daratumumab-Konzentrationen lagen nach 28 Tagen über 95% der initial gemessenen Konzentrationen. Weder die Bildung von Aggregaten noch von Fragmenten konnte festgestellt werden.
- ✓ **IEC:** Peakflächen und Peakflächenverhältnisse von Hauptpeak zu Nebenpeaks blieben über 28 Tage konstant.
- ✓ **pH:** Über 28 Tage konstant (pH 5,6-5,7).
- ✓ **Visuelle Kontrolle:** Die Lösungen blieben klar, es wurden über 28 Tage keine Farbveränderungen oder sichtbare Partikel detektiert.

Schlussfolgerung

Daratumumab SC (DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung) ist in verschlossenen Kunststoffspritzen (BD Plastipak 20 ml, Original-Perfusor® 50 ml) 28 Tage physikalisch-chemisch stabil, wenn die Lagerung lichtgeschützt bei 2-8 °C oder bei Raumtemperatur (22±2 °C) erfolgt. Aus mikrobiologischen Gründen wird die Lagerung im Kühlschrank empfohlen.