

Physikalisch-chemische Stabilität von Carfilzomib (Kyprolis®) im Originalbehältnis nach Erstanbruch und in applikationsfertigen Zubereitungen

Einleitung

Der selektive Proteasominhibitor Carfilzomib ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem, progredientem Multiplem Myelom nach mindestens einer Vortherapie, einschließlich Bortezomib, indiziert.

Ziel unserer Untersuchungen war die physikalisch-chemische Stabilität der rekonstituierten Kyprolis®-Lösung bei zwei unterschiedlichen Lagertemperaturen sowie die Stabilität der verdünnten applikationsfertigen Lösungen in Spritzen und Infusionsbeuteln als Primärbehältnis über einen Zeitraum von 28 Tagen mittels geeigneter analytischer Methoden zu prüfen.

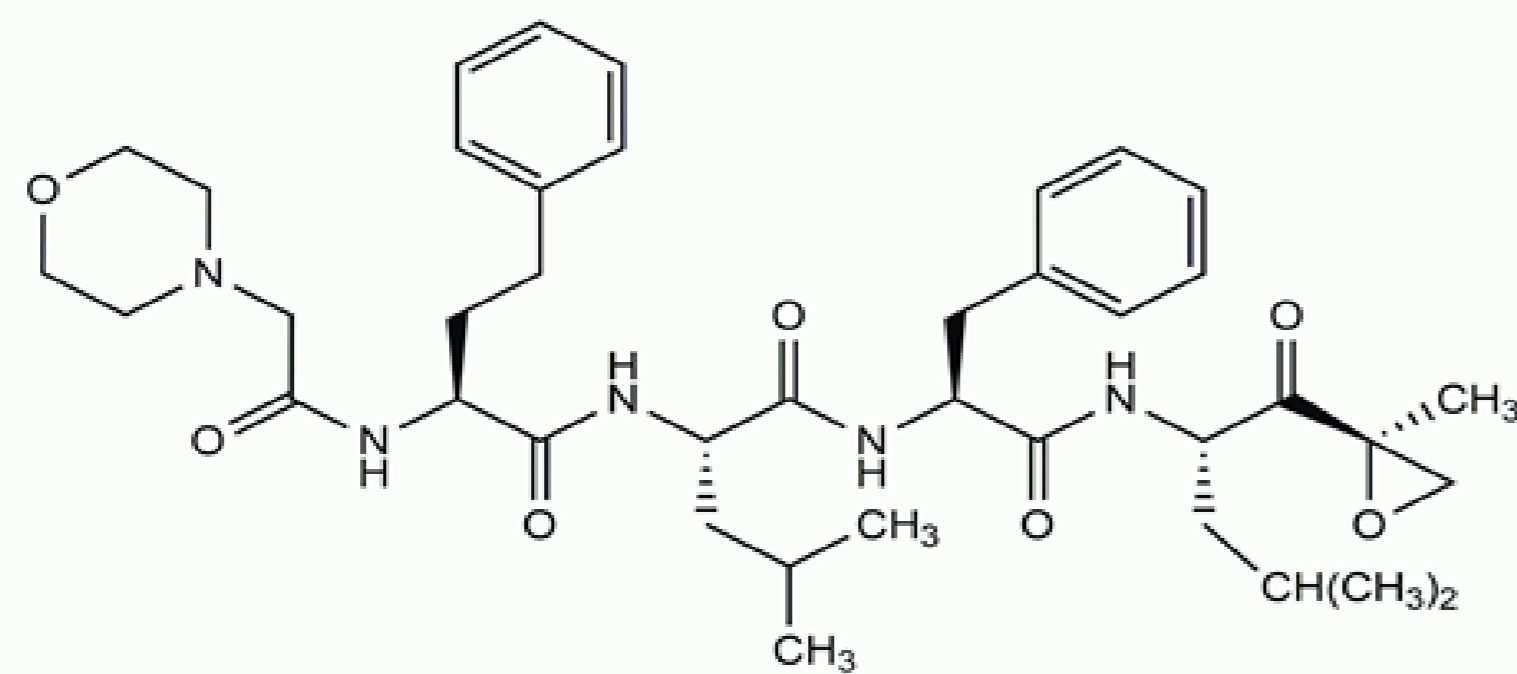


Abbildung 1: Chemische Struktur von Carfilzomib

Methoden

Chemische Stabilität von Kyprolis® 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

revalidierte RP- HPLC-Methode mit UV-Detektion^(1,2).

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

Als Testlösungen wurden rekonstituierte Lösungen (c=2 mg/ml in Originalbehältnissen und Einmalspritzen) und verdünnte Infusionslösungen (c=0,8 mg/ml in Einmalspritzen und c=0,6 mg/ml in Polyolefin-Beuteln) mit 5% Glucoselösung hergestellt. Die Testlösungen wurden kühl (2-8 °C) und bei Raumtemperatur (25 °C) gelagert. Die Probenahme erfolgte an Tag 0 und regelmäßig bis zu Tag 28. Alle Proben wurden dreimal gemessen.

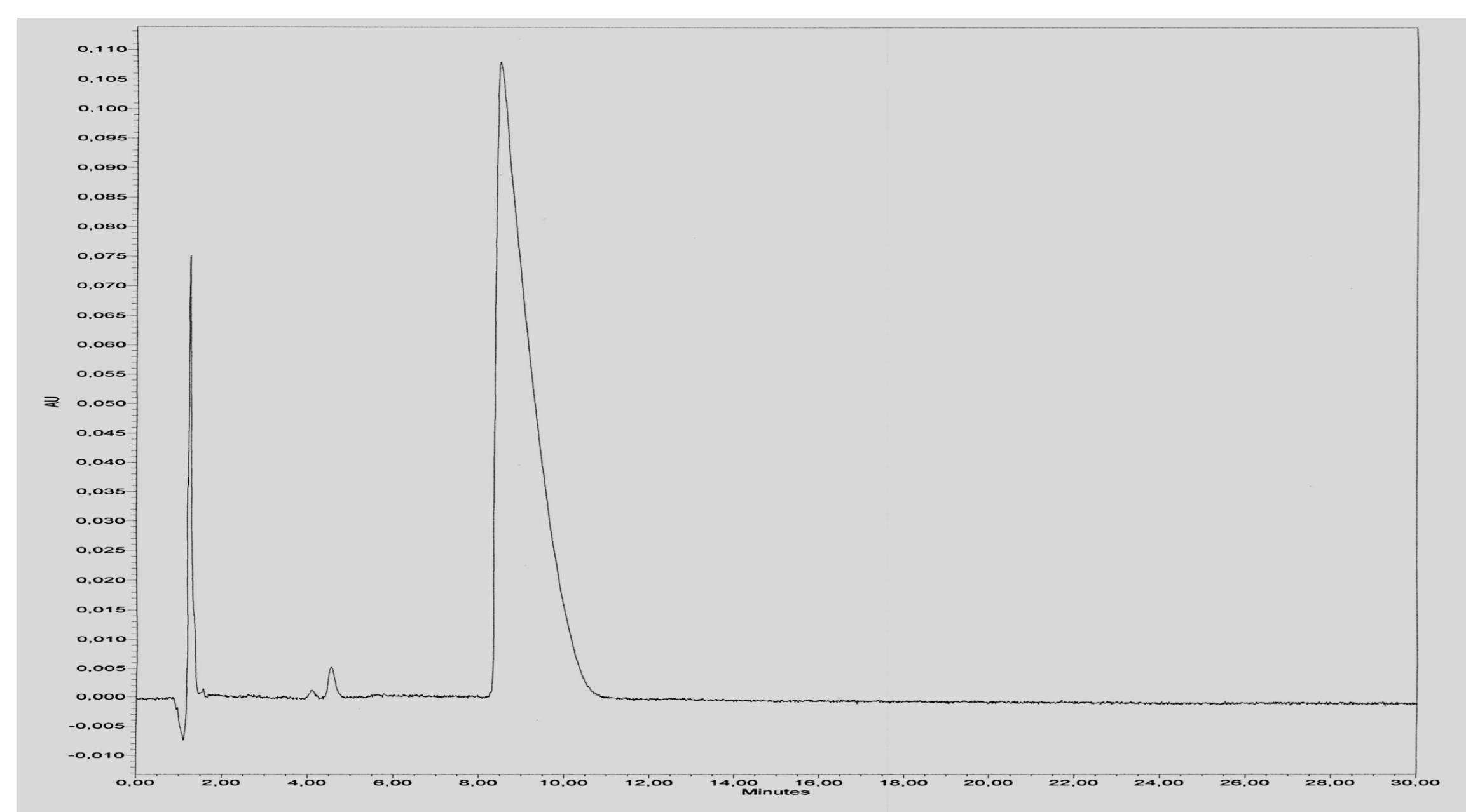


Abbildung 2: HPLC-Chromatogramm von Carfilzomib (Kyprolis®) Infusionslösung in G5 0,2 mg/mL am Tag 0 der Untersuchung

Schlussfolgerung

Die rekonstituierte Kyprolis®-Lösung ist über 14 Tage und die verdünnte Infusionslösungen sind über mindestens 10 Tage bei Raumtemperaturlagerung stabil. Kühl gelagerte Kyprolis®-Lösungen in Originalbehältnissen, Plastikeinmalspritzen und Infusionsbeuteln sind unabhängig der Carfilzomib-Konzentration über 28 Tage physikalisch-chemisch stabil.

Ergebnisse

Bei Kühlung blieben der Carfilzomibgehalt und die pH-Werte über 28 Tage nahezu unverändert ($100 \pm <6\%$). In bei 25 °C gelagerten, rekonstituierten Lösungen reduzierte sich der Carfilzomibgehalt ab Tag 14 auf $\leq 90\%$. In keiner der Untersuchungslösungen zeigten sich Farbveränderungen oder Partikelbildung über 28 Tage.

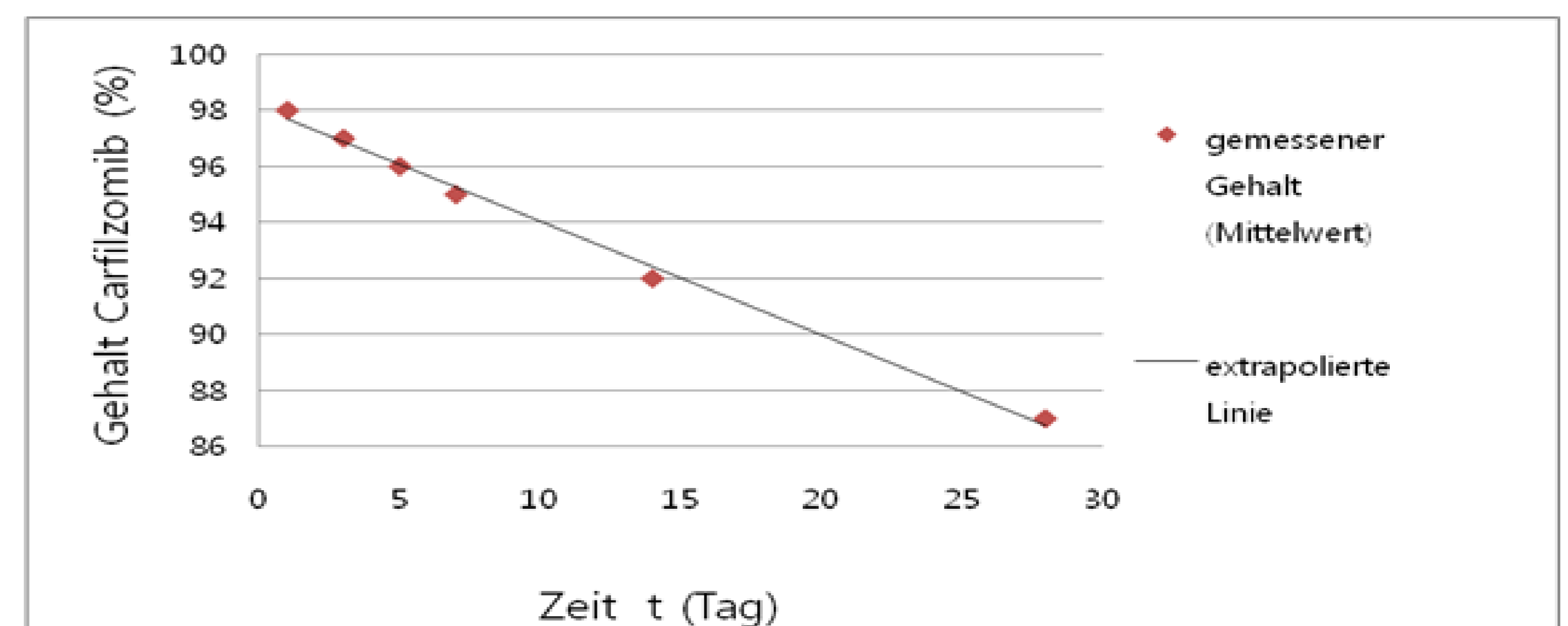


Abbildung 3: Graphische Darstellung der Stabilität der bei Raumtemperatur (25 °C) gelagerten rekonstituierten Kyprolis®-Lösung der nominellen Konzentration 2 mg/mL

Tabelle 1: Stabilität der kühl (2-8 °C) gelagerten rekonstituierten Kyprolis®-Lösung der nominellen Konzentration 2 mg/mL über 28 Tage

Carfilzomib-Konzentration in der Untersuchungslösung [mg/mL]	% Carfilzomib-Konzentration* ± relative Standardabweichung							
	Nominell	Tag 0	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 7	Tag 14	Tag 28
2,0		2,02±0,3	101±0,3	99,2±0,2	100,4±0,4	98,1±0,2	99,2±0,2	98±0,5

*Carfilzomib-Konzentration, bezogen auf die Ausgangskonzentration am Tag 0 [%]; n=9

Tabelle 2: Stabilität der kühl (2-8 °C) gelagerten verdünnten Kyprolis®-Lösungen der nominellen Konzentration 0,8 mg/mL in Plastikeinmalspritzen und 0,6 mg/mL in Polyolefin-Infusionsbeuteln über 28 Tage

Primärbehältnis	Carfilzomib-Konzentration in der Untersuchungslösung [mg/mL]	% Carfilzomib-Konzentration* ± relative Standardabweichung												
		Nominell	Tag 0	Tag 0			Tag 1 (24h)	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 7	Tag 14	Tag 28
				3h	6h	12h								
Plastikeinmalspritze	0,8	0,78 ±0,4	100,2 ±0,1	100,6 ±0,2	99,9 ±0,2	100,1 ±0,0	100,2 ±0,1	100,4 ±0,0	99,3 ±0,2	99,7 ±0,2	100,3 ±0,2	98,8 ±0,2	96,6 ±0,0	
Polyolefin-Infusionsbeutel	0,6	0,60 ±0,1	Nicht bestimmt (n.b.)			102,1 ±0,2	n.b.	101,5 ±0,3	n.b.	100,6 ±0,2	101,3 ±0,3	100,6 ±0,3	98,6 ±0,4	

*Carfilzomib-Konzentration, bezogen auf die Ausgangskonzentration am Tag 0 [%]; n=9

Literatur

(1) Hayes ME et al. Remote loading of sparingly water-soluble drugs into liposomes. US Patent Application Publication 2014

(2) Garg A et al. Effect of Captisol and pH on the Stability of Carfilzomib (CFZ) in Drug Product under Oxidative Degradation