



**CONTEXTE** Les médicaments biosimilaires sont utilisés en France depuis 2006 mais l'infliximab est pour le moment le seul anticorps monoclonal biosimilaire sur le marché depuis 2015. Le RCP du biosimilaire étant superposable au princeps, la stabilité affichée est de 24 heures à 4 ou 25 C.



**Objectif** Le but de notre étude a donc été de déterminer la stabilité du biosimilaire durant 1 mois à 4 et 25°C.

**MATERIEL&METHODES** Les flacons de 100 mg ont été fournis par le laboratoire Biogaran.

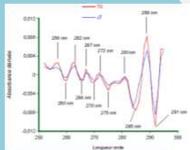
- 3 lots différents
- 2 concentrations en poches de 50 ml: 0,7 et 1,6 mg/ml
- 2 températures de conservation: +4°C et T° ambiante, abri de la lumière
- Etude de la stabilité physico chimique par les méthodes suivantes: turbidimétrie, Spectrométrie UV, diffusion dynamique de la lumière (DLS), Spectrométrie couplée UV/IR, chromatographie ionique (CEX), chromatographie d'exclusion de gel (SEC) et microscopie optique.
- Analyses en triplicate
- Méthodes indicatrices de stabilité



## RESULTATS

**SPECTROSCOPIE UV:** La diminution globale de la turbidité à 350 nm après 30 jours de conservation montre l'absence de formation d'agrégats diffractant la lumière.

0.7 mg/ml		1.6 mg/ml	
T0	J30	T0	J30
0.0447	0.0404	0.0485*	0.0449
0.0437	0.0401	0.0464	0.0448
0.0025	0.0011	0.0006	0.0009



Les modifications de la structure tertiaire n'étaient pas détectables à J7 quelque soit la température ou la concentration. 7 modifications ont été observées à partir de J15.

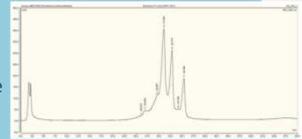
**DLS:** Aucune différence n'a été observée entre les 3 lots.

Temps	0,7 mg/ml		1,6 mg/ml	
	Diamètre (nm)	PDI	Diamètre (nm)	PDI
T0	13,94 ± 0,10	0,14 ± 0,009	15,66 ± 0,11	0,13 ± 0,007
J7	13,94 ± 0,22	0,13 ± 0,019	15,57 ± 0,14	0,13 ± 0,010
J14	14,00 ± 0,12	0,15 ± 0,014	15,88 ± 0,18	0,15 ± 0,014
J30	14,00 ± 0,16	0,16 ± 0,017	15,77 ± 0,14	0,16 ± 0,016

**Tm:** aucune différence entre les lots, la température et la durée de conservation n'a été observée.

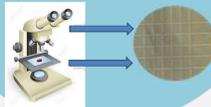
Temps	4°C			25°C			4°C			25°C		
	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 1	Lot 2	Lot 3
T0	61,58	61,40	61,25	61,78	61,32	61,21	59,29	59,30	59,40	59,40	59,44	59,47
J7	61,32	61,29	61,88	61,31	61,40	61,27	59,45	59,48	59,42	59,33	59,32	59,98
J15	61,36	61,36	61,41	61,25	61,36	61,35	59,52	59,77	59,71	59,56	59,40	59,78
J30	61,36	61,39	61,49	61,27	61,29	61,90	59,38	59,39	59,45	59,35	59,35	59,36

**CEX:** 7 isoformes ont été identifiés; Aucune modification significative dans les pourcentages relatifs en isoformes n'a été mise en évidence jusqu'à J7. A partir de J15 des modifications de certains pics peuvent laisser envisager une légère déglycation.



Pic	Composition des pics	Pourcentage moyen *
1	Non identifié	2,46 ± 0,16
2	Pas de lysine C-terminale, Glycanes chargés G1F15A et G2F15A, déamidation HC sur Asn7	3,98 ± 0,20
3	Pas de lysine C-terminale, Glycanes chargés G1F15A et G2F15A	14,00 ± 0,69
4	Pic principal (pas de lysine C-terminale)	38,47 ± 1,03
5	Une lysine terminale	23,02 ± 0,49
6	Deux lysines C-terminale, Glycanes chargés G1F15A et G2F15A	3,70 ± 0,33
7	Deux lysines C-terminale	14,36 ± 0,51

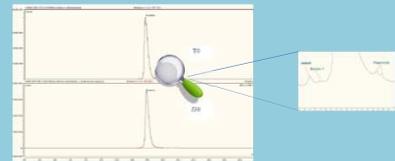
**MICROSCOPIE OPTIQUE:** La possibilité de formation de particules de taille comprise entre 5 et 50 µm a été écartée par l'analyse des solutions par microscopie



**COUPLAGE UV/IR:** La superposition des spectres démontre l'absence de différence significative dans la zone 1000cm<sup>-1</sup> des amides : bande I et bande II pour l'ensemble des conditions expérimentales.



**SEC:** Une modification des profils avec une tendance à l'oligomérisation a été observée à partir de J15 avec des pourcentages en HMWP <0,25%.



Temps	AUC ± SD (mAU*min)		
	Toutes conditions	4°C	25°C
T0	20868498 ± 473364	20800610 ± 530875	20921019 ± 440592
J7	20110295 ± 133676	19960357 ± 169903	20227674 ± 80552
J15	21076210 ± 988344	20972767 ± 920430	21145690 ± 1071760
J30	19601739 ± 475117	19612248 ± 480979	19557406 ± 448097

**DISCUSSION - CONCLUSION** En conclusion, le biosimilaire est stable au moins 7 jours à 4 et 25 C. L'oligomérisation observée à partir de J15, sans cependant une augmentation du % global d'agrégats (<0.5%), nécessitera d'autres investigations.