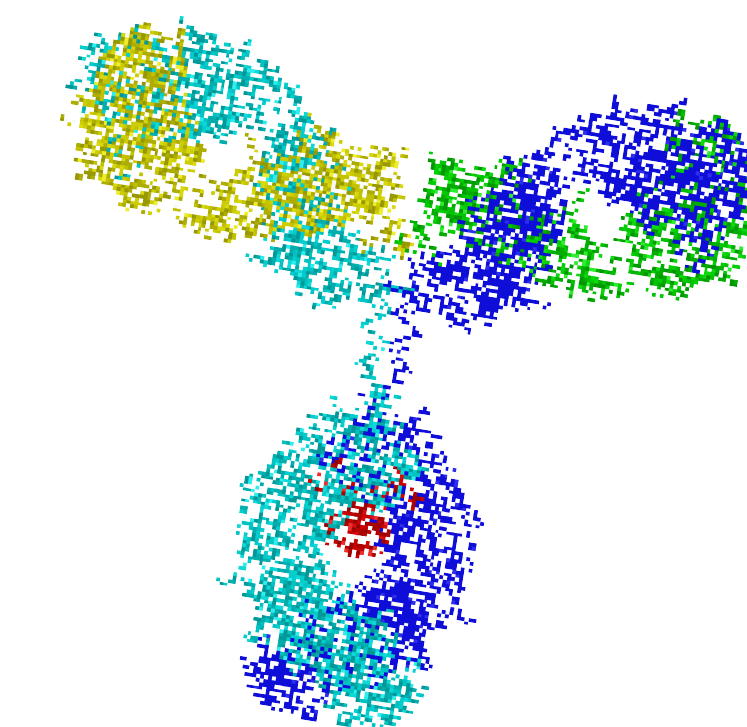


Stabilité physique des anticorps monoclonaux sous conditions de stress : exemple du Rituximab



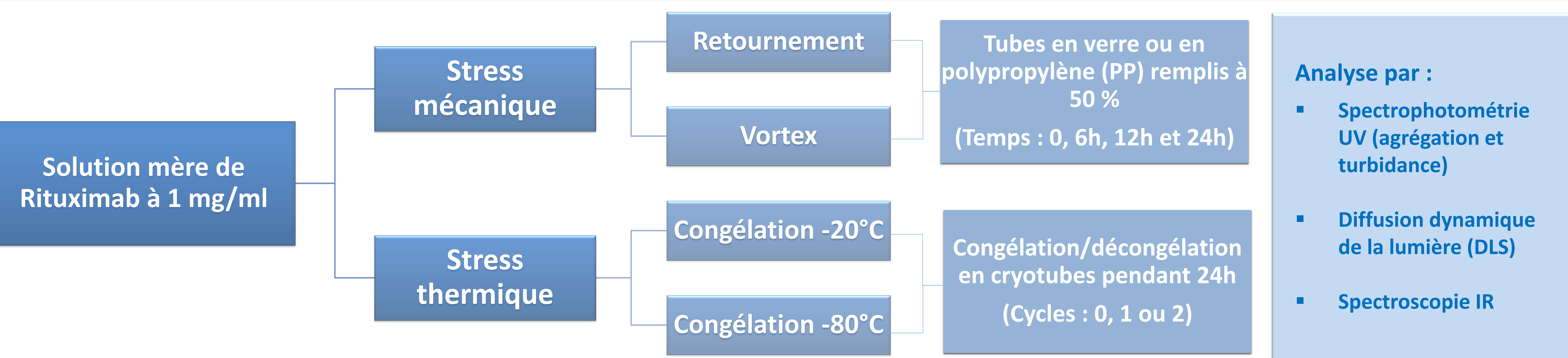
Wiem AKROUT, Victoire VIEILLARD, Alain ASTIER, Muriel PAUL

Service de Pharmacie, Hôpital Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex

INTRODUCTION

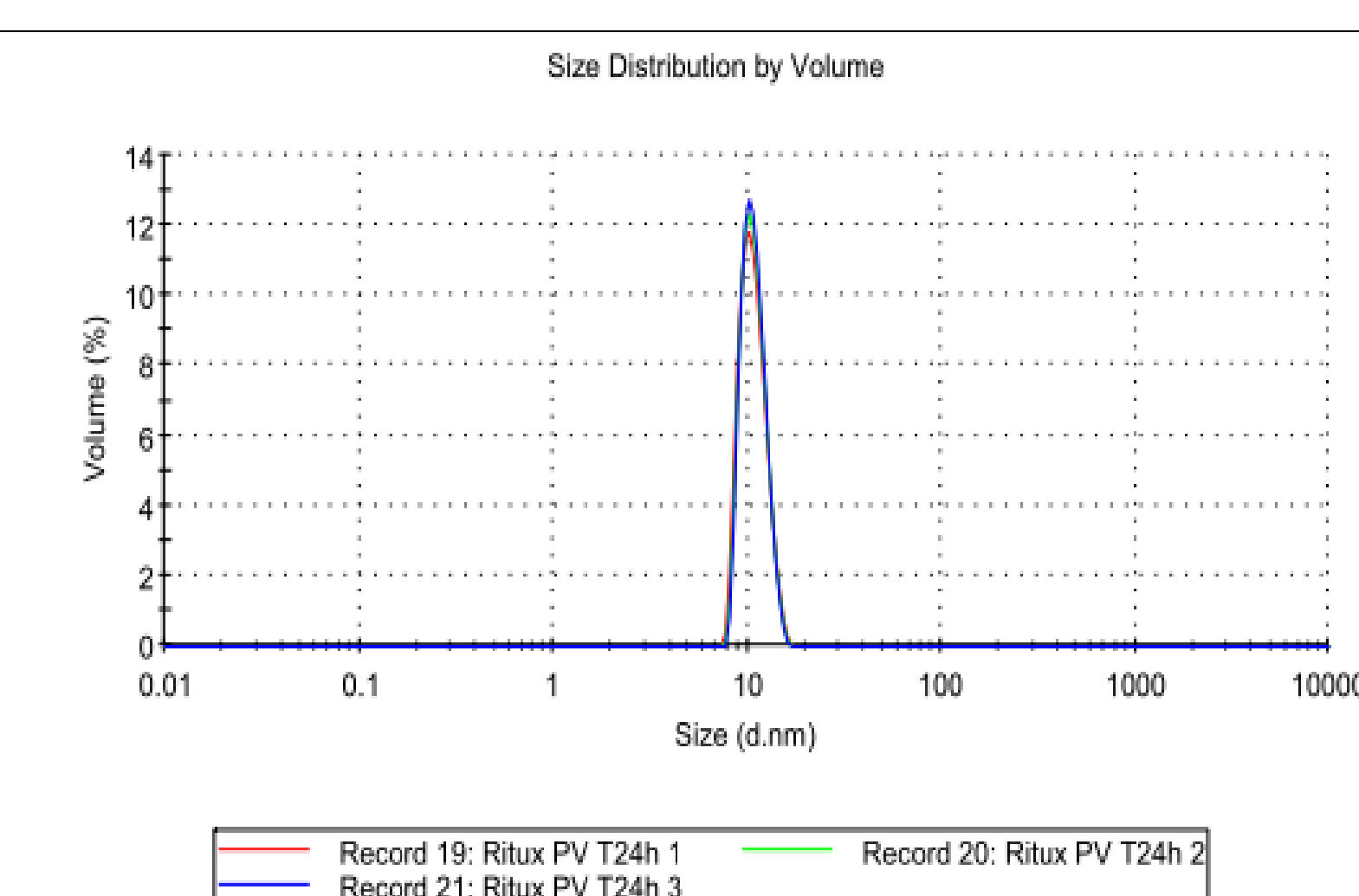
Tout au long de leur manipulation, les anticorps monoclonaux peuvent entreprendre des mécanismes de dégradation complexes. La stabilité du Rituximab est mise à épreuve depuis l'étape de sa préparation jusqu'à l'injection chez le patient. Afin d'apprécier au mieux sa stabilité, des conditions de stress thermique et mécanique ont été appliquées et standardisées.

MATÉRIELS & MÉTHODES

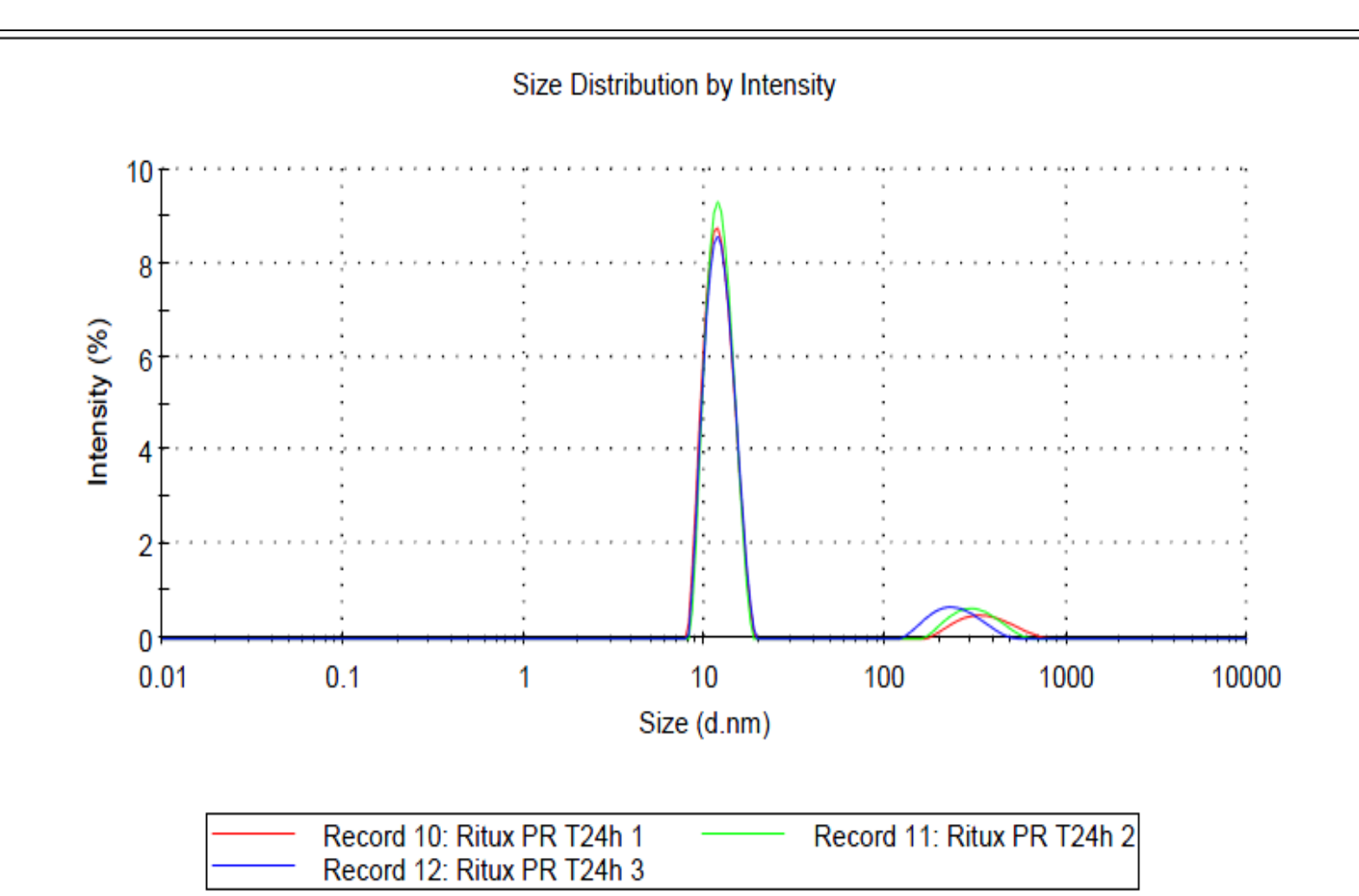


RÉSULTATS

Réponse au stress mécanique



Population monodisperse après 24h d'agitation par vortex indépendamment du matériau de conditionnement



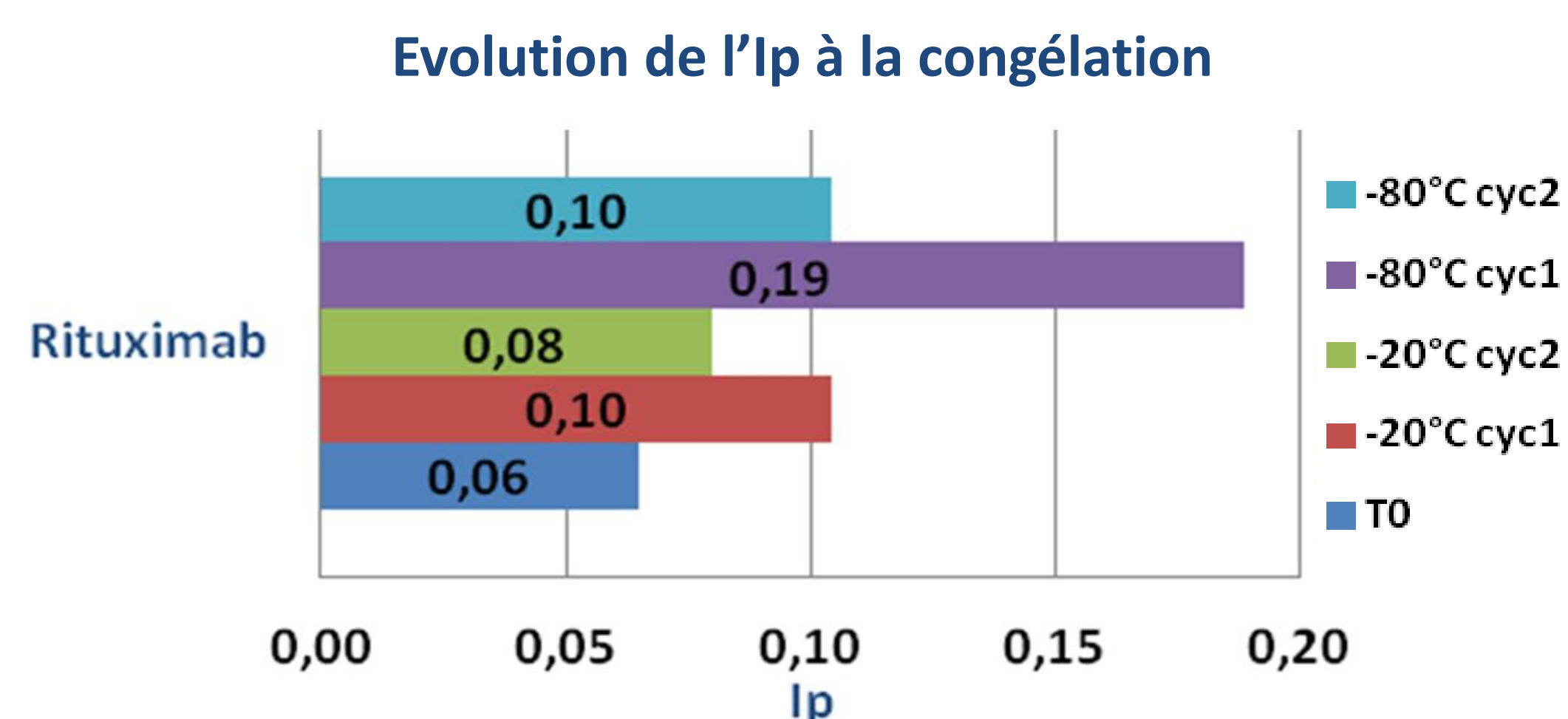
Population polydisperse dès 6h d'agitation par retournement majorée dans le tube en PP (0,7%)

Le diamètre hydrodynamique de cette population secondaire est de 309 nm, contre 10,8 nm pour le monomère natif de Rituximab.

➔ Mise en évidence d'agrégats

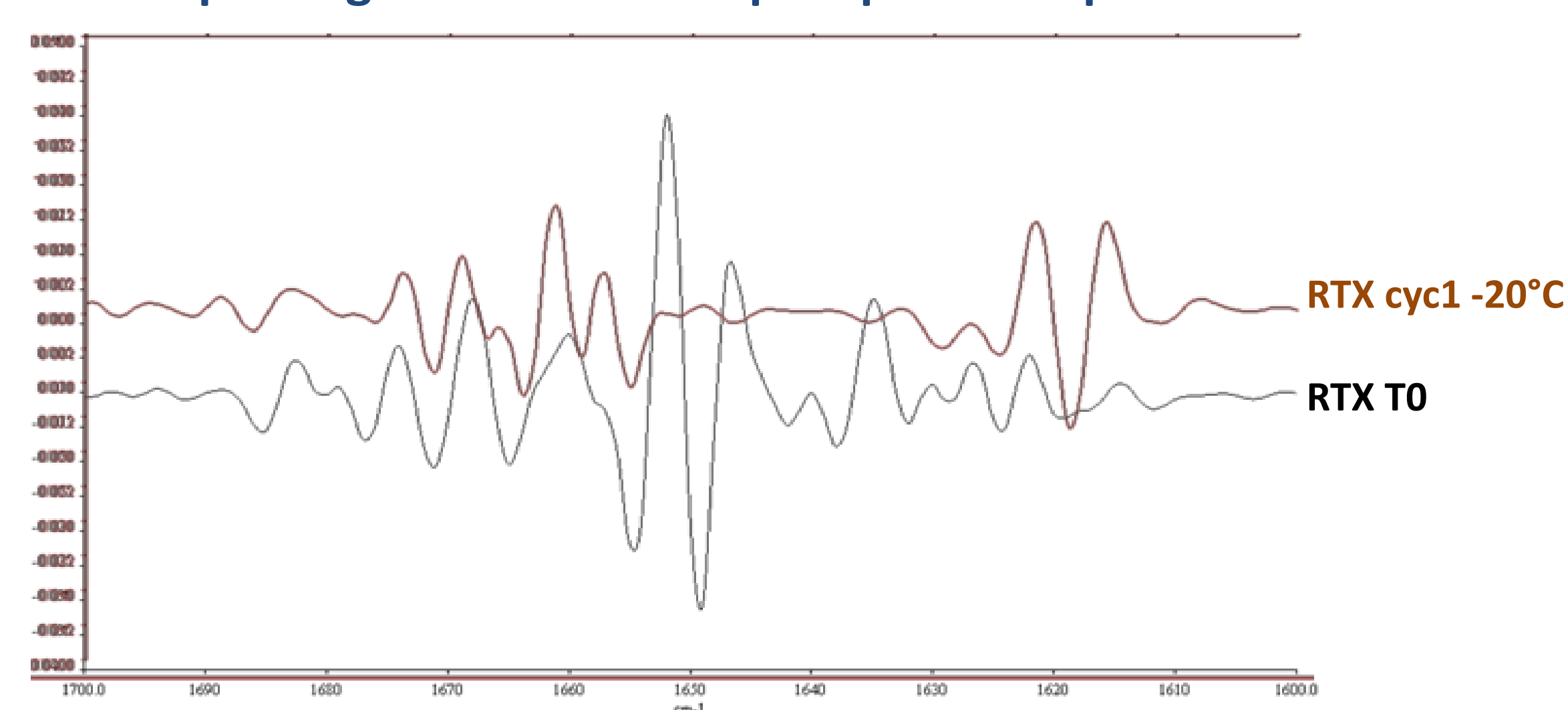
La turbidité mesurée à 350 nm, a été peu modifiée pour les deux modes d'agitation.

Réponse au stress thermique



Faible agrégation générée par les cycles de congélation/décongélation, car l'indice de polydispersité (Ip) est majoritairement inférieur à 0,1.

Spectrogrammes dérivés par spectroscopie IR



Déstabilisation de la structure secondaire du Rituximab dès le 1^{er} cycle de congélation, aussi bien à -20°C qu'à -80°C.

DISCUSSION / CONCLUSION

Malgré l'extrapolation excessive des conditions en pratique d'utilisation, les stress ont pu être standardisés. La DLS, plus sensible que la spectrophotométrie UV, a mis en évidence la formation précoce d'oligomères tout aussi responsables du risque d'immunogénicité que les agrégats de taille plus importante. Les modifications structurales induites par les conditions de stress appliquées sont à prendre en considération pour établir des bonnes pratiques de manipulation du Rituximab,