

# ETUDE DE LA STABILITE DE SOLUTIONS DE BEVACIZUMAB REPARTIES AVEC LA POMPE BAXA REPEATER®

Sauzay C<sup>1</sup>, Moine M<sup>2</sup>, Vieillard V<sup>1</sup>, Jourdan N<sup>2</sup>, Astier A<sup>1</sup>, Paul M<sup>1</sup>

1 : Laboratoire de contrôle analytique, Hôpital Henri Mondor, 51 Av du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil

2 : Unité de préparation des Chimiothérapies, Hôpital Saint-Louis, 1 Avenue Claude Vellefaux 75010 Paris

N°134



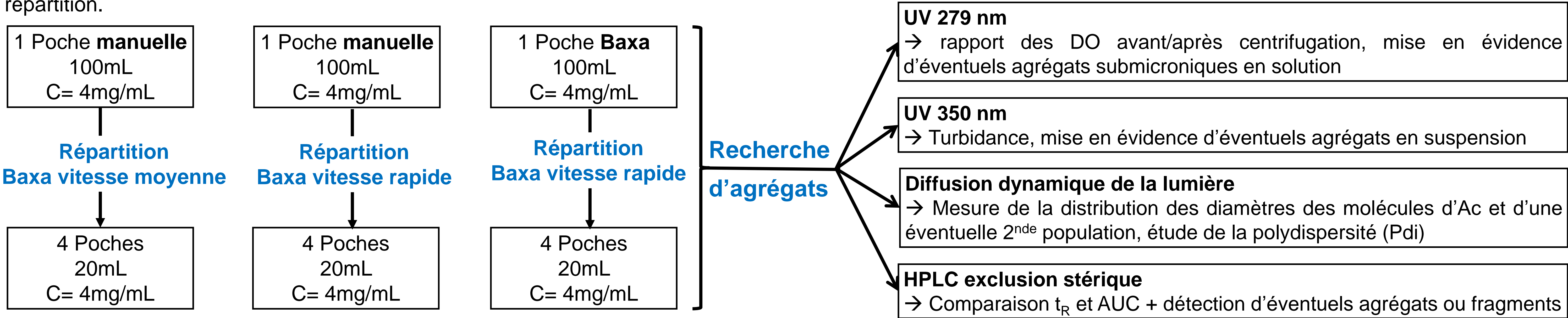
## Introduction

La pompe Baxa Repeater® est une pompe de remplissage péristaltique pour la préparation de mélange stérile. Elle est couramment utilisée pour la préparation de poches de nutrition parentérale ou de chimiothérapies, mais à notre connaissance elle n'a jamais été validée pour la préparation d'anticorps monoclonaux. Le risque principal d'utilisation de cette pompe avec des médicaments de nature protéique comme les anticorps est la formation d'agrégats. **L'objectif de cette étude a été de répondre à la question suivante : diluer et répartir une solution de bevacizumab par la pompe Baxa Repeater® entraîne-t-il une formation d'agrégats en comparaison à une dilution manuelle ?**



## Matériels et Méthodes

La fabrication de poches de bevacizumab à 4mg/mL s'est déroulée en deux étapes. Dans un 1<sup>er</sup> temps une dilution d'un flacon de bevacizumab (25mg/mL) a été réalisée de façon manuelle ou par la pompe baxa, afin d'obtenir des poches de 100mL à une concentration de 4mg/mL. Dans un second temps, ces poches ont été réparties par la pompe Baxa à vitesse moyenne ou haute, sans changer la concentration, dans des poches de 20mL. Trois prélèvements ont été réalisés sur chacune de ces poches, puis chaque prélèvement a été analysé trois fois selon quatre techniques différentes (cf schéma ci-dessous) afin d'étudier l'impact de la dilution et de la répartition.



## Résultats

### Dilution manuelle vs Baxa

### Répartition baxa vitesse moyenne vs rapide

#### Absorbance à 279nm avant/après centrifugation

	$A_{\text{avant centri}}/A_{\text{après centri}}$
	Moy ± écart type
Dilution manuelle	1,00 ± 0,008
Dilution Baxa	1,01 ± 0,009

	$A_{\text{avant centri}}/A_{\text{après centri}}$
	Moy ± écart type
Répartit° baxa moy	0,98 ± 0,015
Répartit° baxa rapide	0,99 ± 0,023

Les rapports des DO avant/après centrifugation sont proches de 1  
→ pas d'agrégats submicroniques en solution

#### Turbidance

	Absorbance 350 nm
	Moy ± écart type
Dilution manuelle	0,093 ± 0,004
Dilution Baxa	0,093 ± 0,002

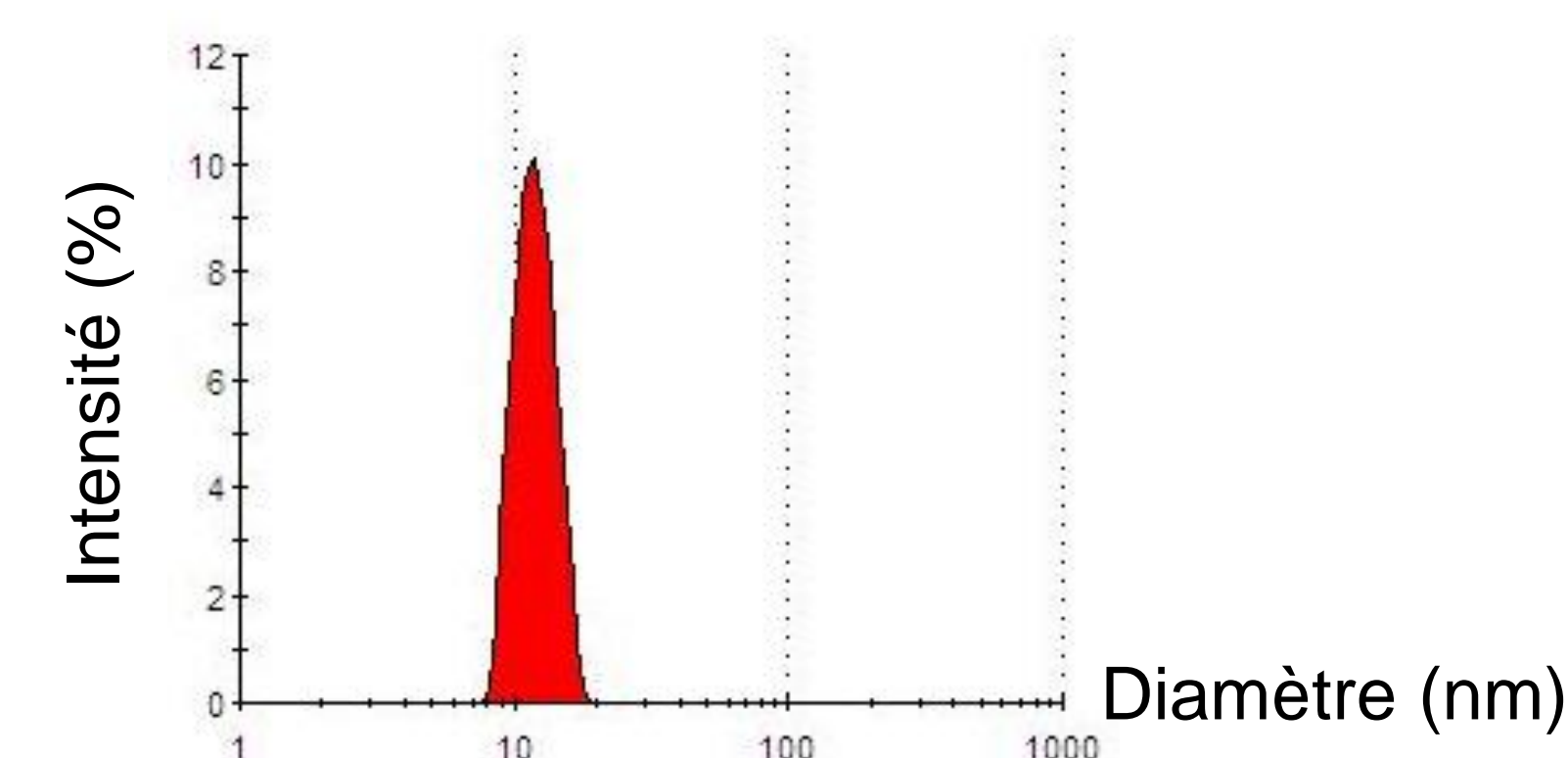
	Absorbance 350 nm
	Moy ± écart type
Répartit° baxa moy	0,087 ± 0,005
Répartit° baxa rapide	0,083 ± 0,004

La turbidance n'a pas augmenté  
→ absence d'agrégats en suspension

#### Diffusion dynamique de la lumière (DLS)

	Diamètre (nm)
	Moy ± écart type
Dilution manuelle	11,8 ± 0,102
Dilution Baxa	12,0 ± 0,0446

	Diamètre (nm)
	Moy ± écart type
Répartit° baxa moy	11,8 ± 0,315
Répartit° baxa rapide	11,6 ± 0,063

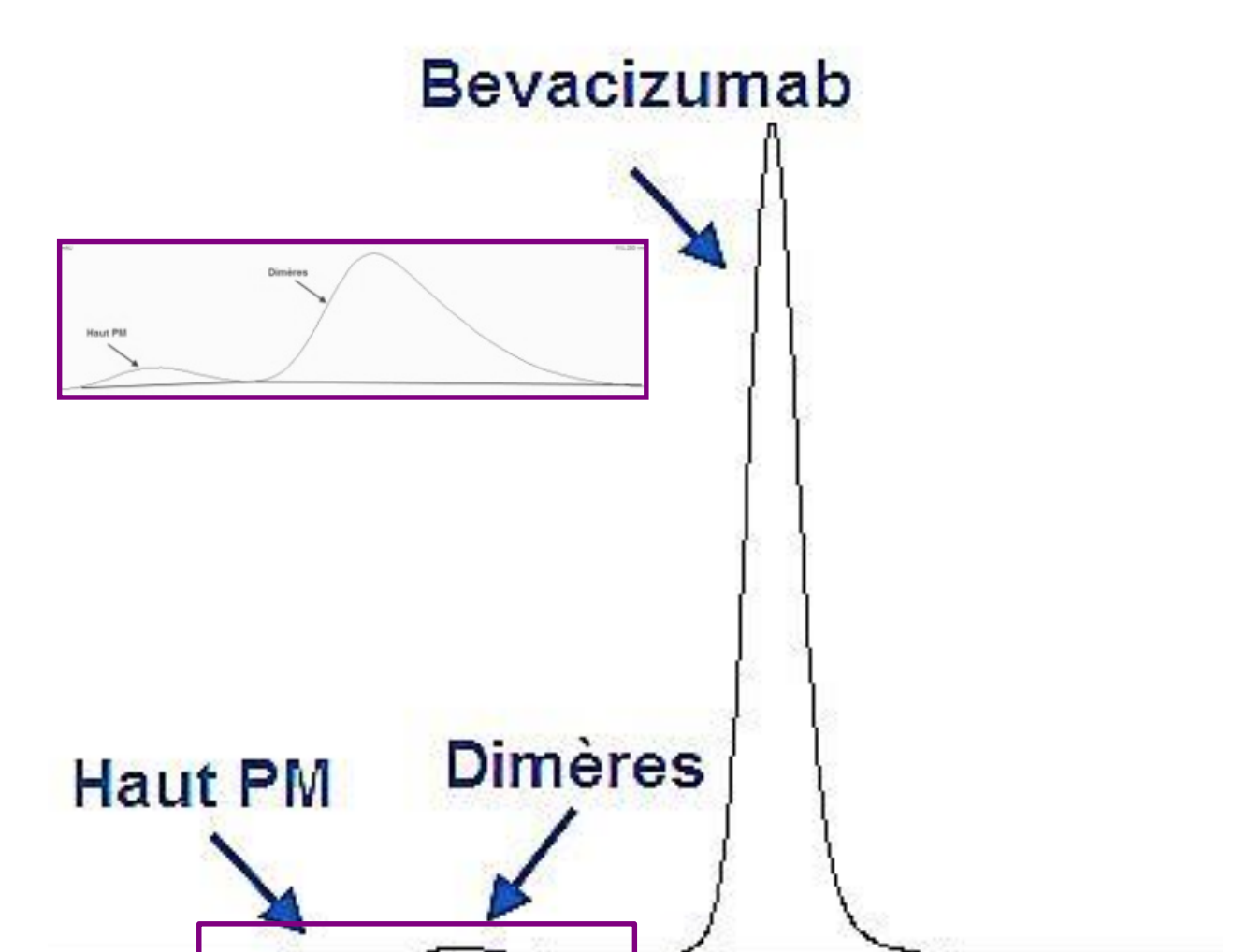


→ Les diamètres des molécules de bevacizumab étaient comparables, un seul pic a été observé, la population est donc monodisperse.

#### HPLC exclusion stérique

	% AUC Bévacicumab	% AUC dimères	% AUC Haut PM
	Moy ± écart type	Moy ± écart type	Moy ± écart type
Dilution manuelle	98,1 ± 0,0008	1,74 ± 0,0008	0,15 ± 0,00004
Dilution Baxa	98,1 ± 0,0006	1,71 ± 0,0006	0,16 ± 0,00004

	% AUC Bévacicumab	% AUC dimères	% AUC Haut PM
	Moy ± écart type	Moy ± écart type	Moy ± écart type
Répartit° baxa moy	98,1 ± 0,0007	1,72 ± 0,0006	0,13 ± 0,0002
Répartit° baxa rapide	98,3 ± 0,0015	1,58 ± 0,0014	0,15 ± 0,0005



→ Les proportions des AUC de bevacizumab, dimères et haut poids moléculaires restent constantes. Aucun pic de fragments ou d'agrégats n'est apparu.

## Conclusion

La dilution d'une solution de Bevacizumab 4mg/mL par la pompe Baxa Repeater ne semble pas induire de formation d'agrégats, en comparaison à une dilution manuelle. L'impact de la vitesse de répartition, de façon suprenante, ne semble pas affecter la stabilité physique du bevacizumab. Cependant, ces résultats constituent une étude préliminaire et doivent être confirmés sur un plus grand nombre d'échantillons.