



Etude de la stabilité d'un biosimilaire du Bevacizumab dans les flacons et après dilution dans du NaCl 0.9% en poche de polyoléfine

V.Vieillard, M.Paul

Service Pharmacie, CHU Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal De Lattre de Tassigny 94000 Créteil, France

INTRODUCTION

Le Bevacizumab a été commercialisé pour la première fois en 2005. Sa stabilité a été depuis largement étudiée. L'arrivée des nombreux biosimilaires sur le marché a remis en question ces stabilités et l'organisation au sein des unités de reconstitution.

OBJECTIF

Etudier la stabilité du Bevacizumab biosimilaire Alymsys® commercialisé par le Laboratoire Zentiva en flacons prêts à l'emploi à une concentration de 25 mg/ml et après dilution pour des concentrations finales de 1,4 et 16,5 mg/ml et conservation dans des poches de polyoléfine à 4°C ainsi que dans les flacons après ouverture conservés à 4°C. En parallèle, a été étudié l'impact d'une excursion de la température de conservation à 25°C pour les poches pendant 3 jours et pour une conservation du flacon avant ouverture à température ambiante.

MATERIEL & METHODE

Les flacons ont été fournis par le laboratoire Zentiva. Les flacons (3 lots) ont été dilués aux concentrations finales de 1,4 mg/ml ou 16,5 mg/ml dans des poches de 100ml de NaCl.

Les poches et flacons ont été conservés à 4°C et à température ambiante durant la durée de l'étude.



La stabilité physico-chimique a été testée en utilisant les méthodes suivantes : turbidimétrie, Spectrométrie UV et fluorescence, diffusion dynamique de la lumière, chromatographies ionique et d'exclusion stérique, pH, osmolalité et densité.

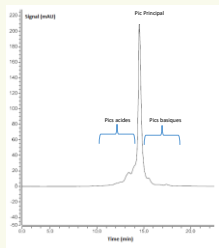
RESULTATS - DISCUSSION

DLS (Dynamic Light Scattering)

Diamètre moyen (nm)	J0 (C1)	J0 (C2)	J90 (C1)	J90 (C2)	J90+72h (C1)	J90+72h (C2)
Poches (n=3)	11,74±0,1102	14,45±0,0806	12,20±0,3147	14,53±0,1048	11,22±0,1531	13,71±0,0308
Diamètre moyen (nm)	J0		J90		J90+72h	
Flacons 4°C (n=3)	16,21±0,0259		16,28±0,1214		16,32±0,1201	
Flacons 25°C (n=1)	16,23		17,01		NA	

- Absence de modification du diamètre hydrodynamique moyen mesuré par DLS.
- Absence d'influence de la durée de conservation et de la température sur le diamètre hydrodynamique (absence de formation de populations d'agrégats submicroniques, microniques et de particules)

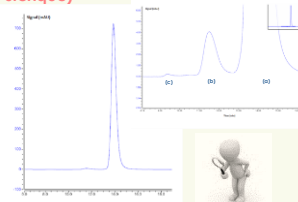
CEX (Exchange Chromatography)



Calcul des pourcentages des variants acides, du variant principal et les variants basiques. Pour l'étude concernant les poches aucun nouveau pic, tant dans la partie acide que basique des chromatogrammes, → absence de modification de la répartition des variants

- Absence de modification des pourcentages d'isoformes même après 90 jours de conservation à 4°C suivis de 72 heures à 25°C (Absence de dégradation par hydrolyse et isomérisation).
- Pour les flacons, aucune modification de la répartition des variants n'a été observée pour ceux conservés jusqu'à 60 jours à 4°C après ouverture.

SEC (Chromatographie d'exclusion stérique)

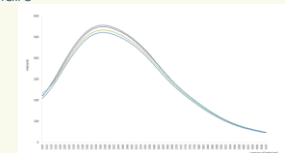


- Présence de 3 pics: le monomère (a), un dimère (b) et un pic de haut poids moléculaire (c).
- Aucun pic supplémentaire n'apparaît quelles que soient la température et la durée de conservation testée → absence de formation d'oligomères et de modifications de la molécule qui auraient conduit à des fragmentations.

Analyses spectrométriques



- Absence de modification dans la région 250-270 nm → conservation de la structure tertiaire



- Profil identique des spectres d'émission de fluorescence avec des maxima d'émission non différents en fonction de la température et de la durée de conservation

Pour le pH, l'osmolalité et la densité, quelques soient les conditions de conservation, les valeurs sont restées dans les spécifications définies.

L'essai de stérilité réalisé après 3 mois de conservation à +4 °C suivis de 72 heures à 25 °C n'a pas mis en évidence de contamination microbienne.

CONCLUSION

- ➔ Le Bevacizumab biosimilaire Zentiva peut être conservé en flacons à 25mg/ml après ouverture pendant 60 jours à 4°C, à l'abri de la lumière, ainsi qu'après dilution en conditions stériles dans du NaCl 0,9% en poches de polyoléfine aux concentrations usuelles de 1,4 et 16,5 mg/ml pendant 90 jours à +4 °C à l'abri de la lumière sans altération notable.
- ➔ L'excursion transitoire de température (3 jours à 25°C) pour les poches ne remet pas en cause non plus l'intégrité du Bevacizumab biosimilaire Zentiva.
- ➔ En ce qui concerne les flacons avant ouverture (à 25 mg/ml) ils peuvent être conservés 15 jours à température ambiante, à l'abri de la lumière.