

## STABILITE PHYSICOCHIMIQUE DU BEVACIZUMAB A 25 MG/ML CONSERVE A 4°C EN SERINGUE POLYPROPYLENE

V. Vieillard<sup>1</sup>, A. Cauvin<sup>1</sup>, E. Roumi<sup>1</sup>, MC. Despiau<sup>2</sup>, M. Laurent<sup>2</sup>, S. Voytenko<sup>1</sup>, A. Astier<sup>1</sup>, M. Paul<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: GH Henri Mondor, Service Pharmacie, 51 av du Mal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil

<sup>2</sup>: Hôpital de Quinze-Vingts, Service Pharmacie, 28 rue de Charenton, 75012 Paris

### INTRODUCTION

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé indiqué dans la prise en charge de nombreux cancers. Son action anti-angiogénique est également intéressante pour la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Dans ce cadre, l'hôpital des Quinze-Vingts prépare des seringues prêtes à l'emploi contenant 150 µl de solution commerciale (25 mg/ml) pour injection intraoculaire. Il nous a été demandé, dans le cadre d'un partenariat, de déterminer la durée de stabilité de cette préparation afin de répondre aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), s'agissant alors de préparations hospitalières.

### MATERIEL ET METHODE

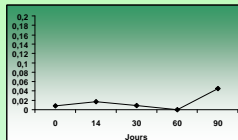
↪ 3 lots de seringues fabriqués conservés dans des seringues en polypropylène à 4°C (1 lot exposé à la lumière et 2 autres à l'abri).

↪ Calendrier des prélèvements: J0, J14, J30, J60, J90 et J180.

↪ Etude de la stabilité physico-chimique: chromatographie (CEX, SEC et carte peptidique), spectrométrie UV (dosage, turbidité, agrégation thermique) et diffusion dynamique de la lumière pour la mesure de la taille des particules.

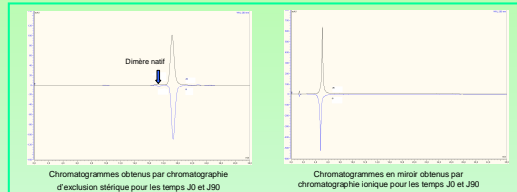
### RESULTATS

- Légère augmentation de la turbidité à 350 nm à partir de J90 (0.0453 (T<sub>90</sub>) vs 0.0082 (T<sub>0</sub>))



	J0	J30	J90
Absorbance (moyenne +/- écart-type)	0.0082 +/- 0.0013	0.0090 +/- 0.0044	0.0453 +/- 0.0061

Evolution des absorbances (turbidité) moyennes de chaque lot pour les temps J0, J30 et J90.



- Absence de modification du temps de rétention et de l'AUC
- Existence d'un pic de plus faible Tr = dimère natif
- Absence de modification du poids moléculaire

- Absence de modification du rapport des densités optiques (solution centrifugée/ non centrifugée) à 279 nm.

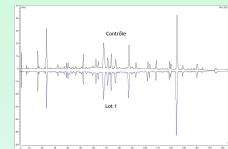
- Le pourcentage initial d'agrégats (voisin de 2.4%) est resté constant.

Temps	Rapport absorbances à 279 nm
J0	0.901 +/- 0.134
J30	0.956 +/- 0.072
J90	0.976 +/- 0.0059

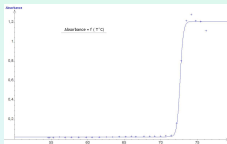
Evolution des rapports moyens des absorbances à 279 nm des échantillons centrifugés et non centrifugés aux temps J0, J30 et J90.

Parfaite superposition des chromatogrammes

Chromatogramme en miroir des cartographies peptidiques du contrôle (bevacin conservé dans son flacon en verre à J0) et du Lot 1 à J90.



La température moyenne d'agrégation (T<sub>m</sub>) est restée identique et voisine de 72.5 °C.



Courbe d'agrégation thermique type du bevacizumab à la concentration de 0.25 mg/mL.

	J0	J30	J90
T <sub>m</sub> (moyenne +/- écart-type)	72.33° C +/- 0.15° C	72.72° C +/- 0.09° C	72.46 +/- 0.18

Evolution des températures moyennes d'agrégation thermique des lots 1, 2 et 3 aux différents temps de l'étude J0, J30 et J90.



Distribution des tailles de particules en volume présentes dans la solution de bevacizumab. Pour une mesure du diamètre hydrodynamique moyen par lot, l'appareil affectue trois mesures et en fait la moyenne.

Absence de modification des diamètres hydrodynamiques qui sont restés du même ordre (11.57 nm +/- 0.13).

### DISCUSSION-CONCLUSION

A 4°C, la solution conservée dans les seringues en polypropylène est stable au moins trois mois (absence d'agrégation, absorbance à 279 nm non modifiée, pas de modification du profil ionique, pas de pic de fragmentation, taille des particules inchangées).

L'ensemble de ces résultats justifie la mise en œuvre de préparations hospitalières dans le respect des BPP, garantit une qualité optimale et permet d'optimiser le travail dans l'unité de préparation.