

2nd International Infusion Symposium on infusion technologies

Impact de la température et de la concentration sur la stabilité physicochimique et structurale de solutions d'infliximab

N. TOKHADZE, P. CHENNEL, Y. LE BASLE, V. SAUTOU

Université Clermont Auvergne, CHU CLERMONT FERRAND, CNRS, SIGMA
Clermont, ICCF, F-63000 CLERMONT-FERRAND, France



Organizers:



1

2nd International Infusion Symposium on infusion technologies
5th - 6th July 2018

2nd International Infusion Symposium on infusion technologies

• Introduction

- Infiximab :
Anticorps Monoclonal anti-TNF
Indications : pathologies auto-immunes en rhumatologie et gastroentérologie
 - D'après le RCP stabilité des solutions d'infiximab reconstituées et diluées :
24h (hypothétique stabilité microbiologique)
 - Préparation dans une zone à atmosphère contrôlée => limite de conservation dépend de la stabilité physicochimique et structurelle
- Nécessite l'emploi de nombreuses techniques analytiques pour déterminer la stabilité
- Peu de données sur l'influence de la concentration et de la température

Organizers:



2nd International Infusion Symposium on infusion technologies

• Objectifs

Etude de la stabilité physicochimique d'un biosimilaire de l'infliximab lors du stockage :

- À 5°C
- À 25°C
- Lors d'une congélation accidentelle pouvant intervenir lors du transport ou du stockage

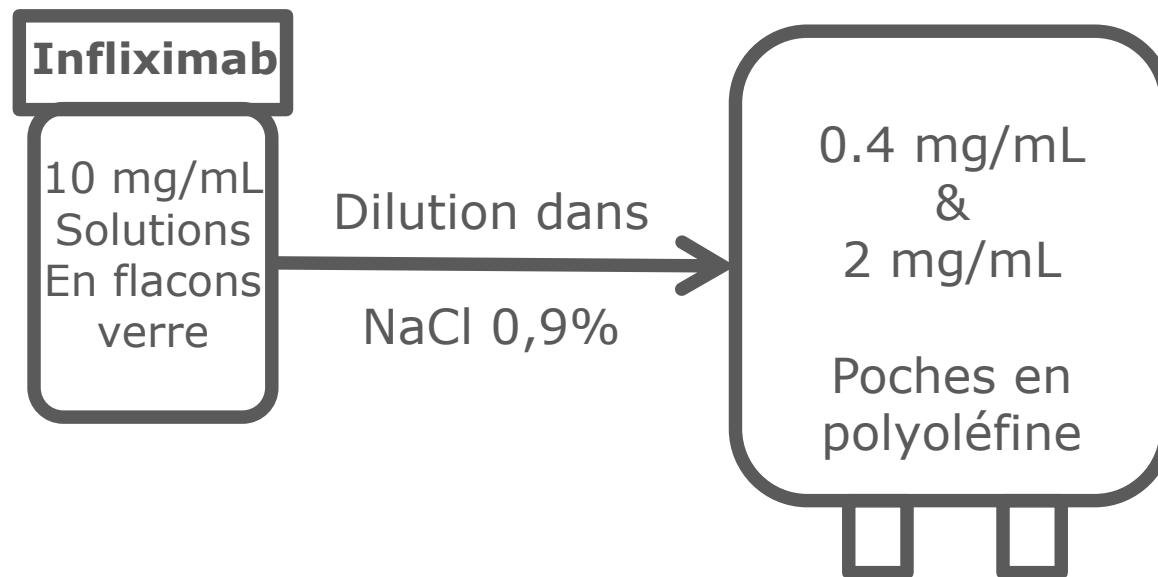
Organizers:



2nd International Infusion Symposium on infusion technologies

• Matériel et méthodes

Design de l'étude



Condition 1

Stockage à -20° C pendant 60 h
Puis décongélation 120 min à TA

Condition 2

Stockage 30 jours à 5°C et 25°C
n = 3

Stockage 90 jours à 5°C et 25°C
n = 3

Organizers:

2nd International Infusion Symposium on infusion technologies

• Matériel et méthodes

Analyses

Stabilité physique :

- Examen visuel
- Turbidité
- Comptage des particules subvisibles
- Spectroscopie par corrélation de photons (DLS)
- Chromatographie d'exclusion stérique (SEC)

Stabilité chimique:

- pH / osmolalité
- chromatographie d'échange cationique (CEX)

Stabilité structurelle:

- Structure primaire : peptide mapping
- Structure secondaire : spectroscopie IR en dérivée seconde (SD-FTIR)
- Structure tertiaire : spectroscopie UV en dérivée seconde (SD-UV)

Dosage des protéines totales (spectrophotométrie UV)

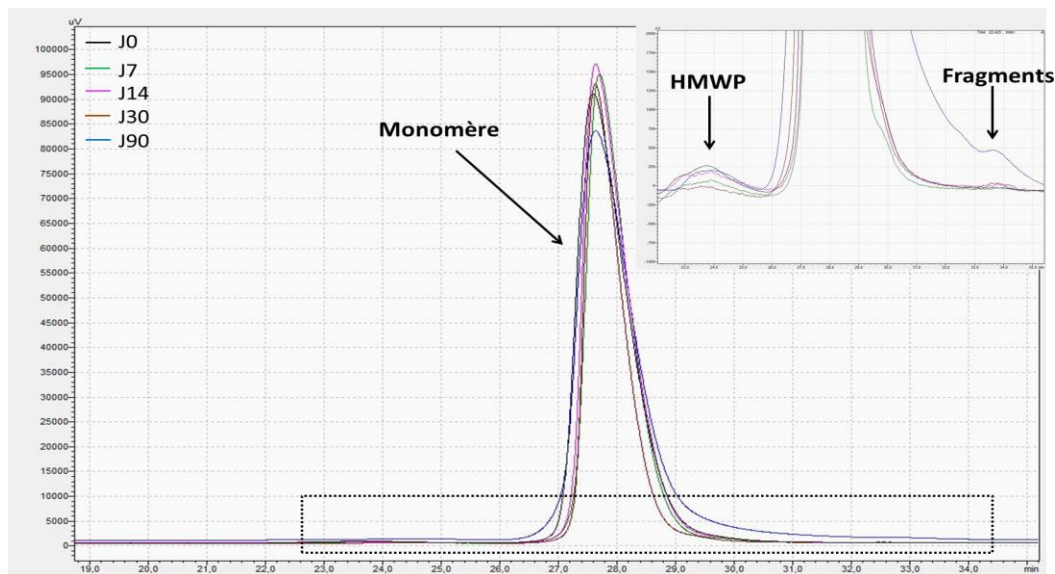
Organizers:



2nd International Infusion Symposium on infusion technologies

- Résultats/discussion
 - Stockage à 25° C
- Stabilité physique

Chromatographie d'exclusion stérique : Poches 0,4 mg/mL



Apparition de fragments à partir de J14 dans les poches et flacons

Monomère >98% tout au long de l'étude

Organizers:

2nd International Infusion Symposium on infusion technologies

- Résultats/discussion
 - Stockage à 25° C

- Stabilité chimique

Chromatographie échangeuse d'ions : Poches 0,4 mg/mL (% de l'AUC total)



Variation >3%

Pic 1 et 4 :

- Dès 7 jours dans les flacons
- Dès 30 jours dans les poches

Organizers:

2nd International Infusion Symposium on infusion technologies

- Résultats/discussion
 - Stockage à 5° C

Stabilité physicochimique et structurelle préservée lors de la durée de l'étude :

- 14 jours dans les flacons (modification isolée du peptide mapping à J30)
- 90 jours dans les poches

Organizers:

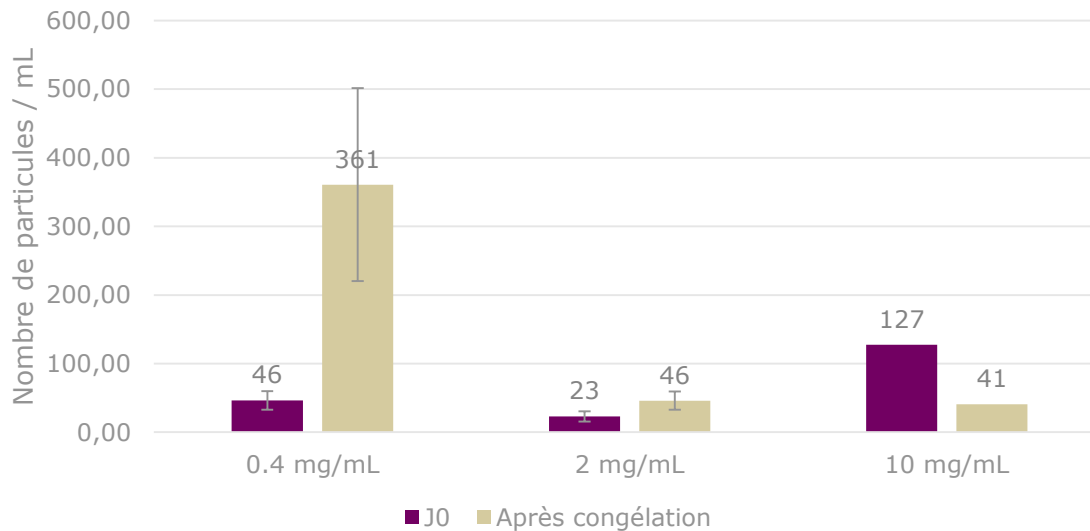


2nd International Infusion Symposium on infusion technologies

- Résultats/discussion
 - Congélation accidentelle

- Stabilité physique

Comptage des particules subvisibles >10 μ m aux différents temps d'analyse et températures de stockage (moyenne \pm écart-type)



Augmentation
significative des
particules >10 μ m après
congélation dans les
poches

=> Non corrélés avec
SEC et DLS

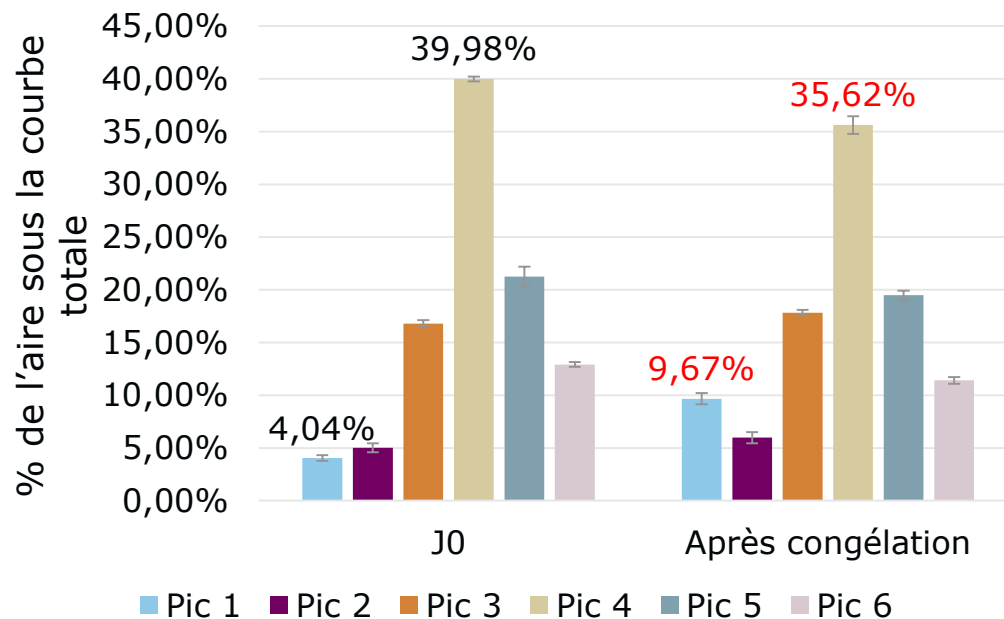
Organizers:

2nd International Infusion Symposium on infusion technologies

• Résultats – Congélation accidentelle

• Stabilité chimique

Profil en CEX après congélation des flacons à 10mg/mL (moyenne ± écart-type)



Flacons :

Proportion du pic 1
(variant acide) augmente

Proportion du pic 4 (pic
principal) diminue

Poches :

Pas de variation du profil

Organizers:

2nd International Infusion Symposium on infusion technologies

• Résultats - Synthèse

	10 mg/mL			2 mg/mL			0.4 mg/mL		
	-20°C	5°C	25°C	-20°C	5°C	25°C	-20°C	5°C	25°C
Stabilité physique									
Examen Visuel	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Turbidité	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Particules subvisibles	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓
DLS	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
SEC	✓	✓	fragments à J14	✓	✓	fragments à J14	✓	✓	fragments à J14
Stabilité chimique									
pH/osmolalité	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CEX	✗	✓	✗ 7 jours	✓	✓	✗ 30 jours	✓	✓	✗ 30 jours
Stabilité structurelle									
Peptide mapping	✗	✗ 14 jours	✗ 14 jours	✓	✓	✓	✓	✓	✓
SD-FTIR	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
SD-UV	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

✓ : Absence d'instabilité à la fin de l'étude ✗ : Instabilité observée

x Jours : dernier temps d'analyse sans instabilité

Organizers:

2nd International Infusion Symposium on infusion technologies

- Discussion
- Stabilité chimique apparait comme étant le facteur limitant (stockage à long terme et après congélation)
- SEC a mis en évidence l'apparition de fragments, mais en quantité inférieure aux limites d'acceptabilité définies par le fournisseur
- Congélation :
 - Formation de particules subvisibles => possiblement dépendante du protocole de décongélation
- Efficacité biologique/immunogénicité non étudiée
peu probable en l'absence de modification physicochimique ou structurelle

Organizers:



2nd International Infusion Symposium on infusion technologies

• Conclusion

Les données sont en faveur de :

A 5°C :

- 10 mg/mL : stabilité 14 jours
- 2 mg/mL et 0,4 mg/mL : stabilité 90 jours

A 25°C :

- 10 mg/mL : stabilité 7 jours
- 2mg/mL et 0,4mg/mL : stabilité 14 jours

En cas de congélation accidentelle, il ne serait pas conseillé d'administrer les solutions d'infliximab => besoin de données supplémentaires

Organizers:



2nd INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON INFUSION TECHNOLOGIES

avec le soutien de
l'Université de Lille



**5 & 6 Juillet 2018
Lille, France**

Faculté de Pharmacie - Université de Lille
3, rue du Pr. Laguesse - 59000 Lille

Merci de
votre
attention