

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

Tokhadzé N.^{(1)*}, Chennell P.⁽¹⁾, Le Basle Y.⁽¹⁾, Sautou V.⁽¹⁾

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

* Auteur correspondant

Mots-clefs:

Stabilité médicamenteuse, Anticorps monoclonal, Perfusions intraveineuses

Contexte:

L'infliximab est un anticorps monoclonal largement utilisé en rhumatologie et gastro-entérologie dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques. La stabilité des solutions d'infliximab reconstituées et diluées est fixée à 24h sur la base d'une hypothétique stabilité microbiologique. Cependant lorsque les poches sont préparées dans une zone à atmosphère contrôlée, la stabilité microbiologique n'est plus problématique et la stabilité des solutions dépend alors des potentielles dégradations physicochimiques et/ou modifications structurales du médicament.

Objectifs:

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'impact de la température lors du stockage (incluant l'impact d'une congélation accidentelle pouvant intervenir lors du transport ou du stockage) sur la stabilité d'un biosimilaire de l'infliximab après reconstitution et dilution.

Méthodes:

Des solutions d'infliximab ont été exposées à trois conditions de température : stockage à 5°C et 25°C jusqu'à 90 jours, congélation accidentelle à -20°C pendant 3 jours. Chacune des conditions a été étudiée sur des solutions reconstituées à 10 mg/mL avec de l'eau ppi dans des flacons en verre et diluées à 0,4 et 2 mg/mL dans des poches de NaCl 0,9%. Afin de réaliser une étude complète de la stabilité physicochimique et structurale de l'infliximab, un panel de techniques a été utilisé : examen visuel, comptage des particules subvisibles (HIAC), spectroscopie par corrélation de photon (DLS), chromatographie d'exclusion stérique (SEC), chromatographie d'échange cationique (CEX) et analyse des structures primaires, secondaires et tertiaires.

Résultats:

Durant toute la durée de l'étude à 5°C, aucun signe d'instabilité n'a été mis en évidence par les techniques utilisées pour les solutions diluées. Pour les solutions à 10 mg/mL, seul le peptide mapping a été modifié à partir de 14 jours. Lors du stockage à 25°C, une augmentation des isoformes acides a pu être mise en évidence par CEX dès 7 et 30 jours pour respectivement les solutions à 10 mg/mL et diluées à 0,4 et 2 mg/mL. Après congélation des solutions à 10 mg/mL, un accroissement du diamètre hydrodynamique des particules (évalué par DLS) a été observé, et l'augmentation d'un variant acide a été détectée par CEX. Après congélation des poches (solutions diluées) aucun signe d'instabilité n'a été mis en évidence, à l'exception d'une augmentation des particules >10 µm dans les solutions à 0,4 mg/mL.

Discussion-Conclusion:

La stabilité chimique (évaluée par CEX) a été le facteur limitant, alors que la SEC n'a pas montré de variations significatives. A 5°C, les solutions sont stables jusqu'à 14 et 90 jours pour respectivement les solutions à 10 mg/mL et diluées à 0,4 et 2 mg/mL. A 25°C, des signes d'instabilité chimique ont été observés dès 7 jours à 10 mg/mL et dès 30 jours après dilution. En cas de congélation accidentelle, il n'est pas conseillé d'administrer les solutions d'infliximab.