

# Stabilité d'isatuximab pur en flacon après ouverture ou en poche après dilution dans du NaCl, en conditions contrôlées et d'excursion

V.Vieillard, M.Paul  
Service Pharmacie, CHU Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal De Lattre de Tassigny 94000 Créteil, France

## INTRODUCTION

Isatuximab (SARCLISA®) est un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement du myélome multiple. Afin d'optimiser la gestion des préparations en milieu hospitalier (préparations anticipées) il est essentiel de disposer de données de stabilité étendues, notamment sous conditions d'utilisation et en cas d'excursion de température.

## OBJECTIF

Evaluer la stabilité physico-chimique d'Isatuximab dilué dans du NaCl et dans des flacons après ouverture, en conditions contrôlées (2–8°C) et d'excursion (25°C ±2°C), conformément aux recommandations en vigueur.

## MATERIEL ET METHODE

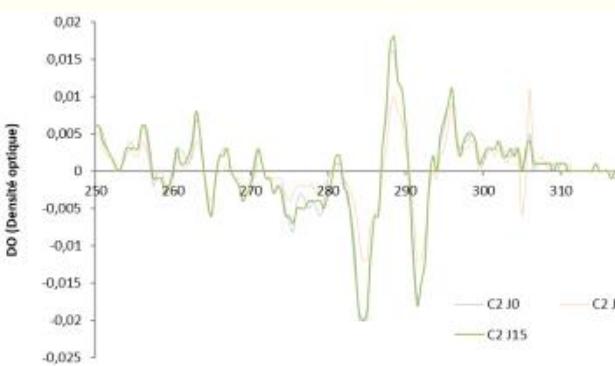
- Les flacons ont été fournis par le laboratoire Sanofi. Les flacons ont été dilués aux concentrations finales de 1mg/ml ou 8 mg/ml dans des poches de NaCl. Les flacons après ouverture ont également été évalués.
- Les échantillons ont été stockés 15 jours entre 2 et 8°C et 72 heures à 25°C ±2°C (60% d'Humidité Relative HR).
- Des analyses ont été réalisées aux temps 0, 7 et 15 jours (réfrigéré) et à 0 et 72 h (ambiante).
- La stabilité physico chimique a été évaluée avec les méthodes suivantes : Chromatographie d'exclusion stérique (SEC) et échange d'ions (IEX), Spectrométrie UV et fluorescence, Diffusion dynamique de la lumière (DLS), Indice d'agrégation (AI), pH et osmolarité.



## RESULTATS- DISCUSSION

- Turbidance et absorbance:** L'indice d'agrégation est resté bien en deçà de la limite prédéfinie (<10) pour l'ensemble des échantillons testés. Les concentrations en protéine étaient similaires et sont restées inchangées avec moins de 10% de variation par rapport à J0.

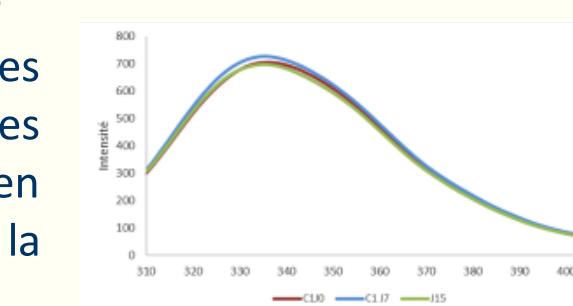
- Spectrométrie UV dérivée et fluorescence : structure tertiaire**



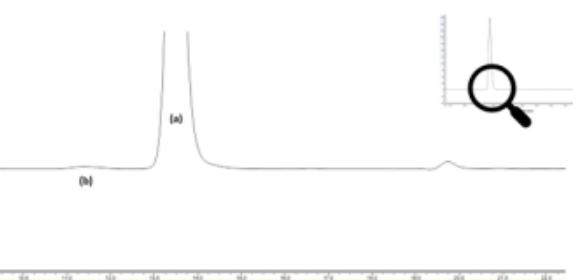
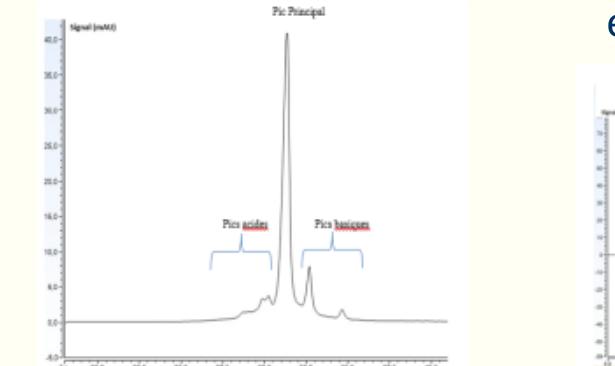
Absence de modification dans la région 250-270 nm → conservation de la structure tertiaire

- Spectrométrie par fluorescence**

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



- Chromatographie ionique IC / Chromatographie d'exclusion**  
Aucune variation de plus de 3% dans les proportions resté supérieur à 99%. Les pourcentages de monomère, de HMWP et autres pics sont restés similaires quelques soient les durées et conditions de conservation



- Analyses par DLS**

		Moyenne C1	SD	Moyenne C2	SD	Moyenne F	SD
J0	Diamètre (nm)	11,74	0,25	13,31	0,02	15,63	0,42
	PDI	0,166	0,031	0,068	0,006	0,076	0,003
J7	Diamètre (nm)	11,40	0,26	13,37	0,02	14,94	0,24
	PDI	0,117	0,041	0,058	0,002	0,079	0,006
J15	Diamètre (nm)	11,64	0,32	13,33	0,23	15,58	0,63
	PDI	0,140	0,033	0,062	0,013	0,115	0,049

		Moyenne C1	SD	Moyenne C2	SD	Moyenne F	SD
J0	Diamètre (nm)	11,69	0,57	13,96	0,09	15,01	0,26
	PDI	0,13	0,031	0,12	0,006	0,09	0,003
H72	Diamètre (nm)	11,65	0,39	13,41	0,03	15,15	0,47
	PDI	0,15	0,06	0,08	0,02	0,08	0,01

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)

- Paramètres colligatifs : pH et osmolalité**

Les modifications de pH et les variations observées pour l'osmolalité sont restées dans les spécifications.

## CONCLUSION

- Isatuximab peut être conservé pendant 15 jours entre 2 et 8°C en flacons à 20 mg/ml après ouverture, 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 et 8 mg/ml à l'abri de la lumière sans altération notable.
- L'excursion transitoire de température (3 jours à 25°C) pour les poches et les flacons ne remet pas en cause non plus l'intégrité d'Isatuximab.

## REMERCIEMENTS

Cette étude a bénéficié d'une subvention de recherche de la part de Sanofi. Les auteurs remercient sincèrement Sanofi pour son soutien financier, qui a rendu ce travail possible.

## Déclaration d'intérêts :

L'orateur ne déclare aucun lien d'intérêt.