

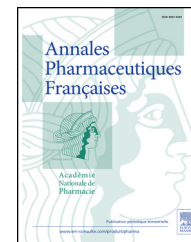


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

## Préparation hospitalière injectable de valine marquée au carbone 13 et à l'azote 15 (5 mg/mL) pour un essai clinique sur le métabolisme tumoral cérébral : contrôle pharmaceutique de la substance active et étude de stabilité du produit fini

*Injectable hospital preparation of valine labeled with the carbon 13 and nitrogen 15 (5 mg/mL) for a clinical trial on the brain tumor metabolism: Pharmaceutical control of active pharmaceutical ingredient and stability study of the finished product*

M.L. Tall<sup>a,\*</sup>, E. Diouf<sup>a</sup>, S. Filali<sup>a</sup>, V. Sauvinet<sup>b</sup>,  
D. Laleye<sup>a</sup>, C. Dhelens<sup>a</sup>, D. Salmon<sup>a,c</sup>, L. Gabert<sup>b</sup>,  
G. Nugue<sup>d,e</sup>, C. Sandre-Balester<sup>d,f</sup>, F. Berger<sup>d,f</sup>,  
F. Pirot<sup>a,c</sup>, C. Pivot<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pharmacie, groupement hospitalier Édouard-Herriot, plateforme Fripharm, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

<sup>b</sup> Centre de recherche en nutrition humaine, Rhône Alpes, centre européen nutrition santé, groupement hospitalier Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite cedex, France

<sup>c</sup> Laboratoire de recherche et développement de pharmacie galénique industrielle, faculté de pharmacie, EA 4169 « fonctions physiologiques et pathologiques de la barrière cutanée », université Claude-Bernard Lyon 1, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon cedex 08, France

<sup>d</sup> Centre de recherche biomédicale Edmond-J.-Safra, 17, rue des Martyrs, 38054 Grenoble cedex 9, France

<sup>e</sup> Institut de recherche biomédicale des armées, BP 73, 91223 Brétigny/Orge cedex, France

<sup>f</sup> Centre hospitalier universitaire de Grenoble, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 9, France

Reçu le 10 décembre 2014 ; accepté le 2 février 2015

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [mamadou-lamine.tall@chu-lyon.fr](mailto:mamadou-lamine.tall@chu-lyon.fr) (M.L. Tall).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2015.02.002>

0003-4509/© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Tall ML, et al. Préparation hospitalière injectable de valine marquée au carbone 13 et à l'azote 15 (5 mg/mL) pour un essai clinique sur le métabolisme tumoral cérébral : contrôle pharmaceutique de la substance active et étude de stabilité du produit fini. Ann Pharm Fr (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2015.02.002>

## MOTS CLÉS

L-valine marquée ;  
Contrôle  
pharmaceutique ;  
Stabilité ;  
Préparation  
hospitalière ;  
Métabolisme  
tumoral ;  
Glioblastome ;  
Recherche clinique ;  
Isotope stable ;  
Substance active ;  
Produit fini

## KEYWORDS

L-valine labeled;  
Pharmaceutical  
control;  
Stability;  
Hospital preparation;  
Brain tumor;  
Clinical research;  
Stable isotope;  
Active  
pharmaceutical  
ingredient;  
Finished product

## Résumé

**Introduction.** — La valine marquée (L-[U-<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N] Val) est un traceur isotopique stable administré par voie parentérale dans le cadre d'un nouveau programme de recherche clinique portant sur le métabolisme tumoral cérébral. Pour répondre aux exigences réglementaires et disposer d'une solution prête à l'emploi avec une date limite d'utilisation, un contrôle pharmaceutique du traceur isotope et une étude de stabilité de la préparation hospitalière ont été réalisés.

**Matériels et méthodes.** — Après le contrôle pharmaceutique de la L-[U-<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N] Val, la préparation hospitalière a été réalisée selon les bonnes pratiques de préparation. Les flacons préparés ont été stockés à 5 °C ± 3 °C et à 25 °C ± 2 °C pendant six mois. La stabilité de la préparation a été déterminée au moyen de contrôles physico-chimiques (pH, osmolalité, comptage des particules non visibles, concentration en L-[U-<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N] Val, concentration du sodium, enrichissement isotopique) et microbiologiques (essai des endotoxines bactériennes et essai de stérilité).

**Résultats.** — Les concentrations de L-[U-<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N] Val et de sodium ne présentaient pas de diminution significative durant l'étude de stabilité. Parallèlement, aucune variation du pH et de l'osmolalité n'ont été mises en évidence. L'enrichissement isotopique supérieur à 99,9 % reflète une stabilité du marquage isotopique. Les contrôles particuliers et microbiologiques ont été conformes à la pharmacopée européenne attestant la limpidité, l'apyrogénicité et la stérilité de cette préparation injectable.

**Discussion et conclusion.** — La stabilité de cette préparation hospitalière de L-[U-<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N] Val a été démontrée durant 6 mois à 5 °C ± 3 °C et à 25 °C ± 2 °C, permettant de garantir une administration parentérale chez l'homme dans le cadre de cet essai clinique.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Summary

**Introduction.** — The L-Valine labeled (L-[U-<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N] Val) is a stable isotopic tracer administered by parenteral route within the framework of a new clinical research program concerning the brain tumor metabolism. To meet regulatory requirements and have ready to use solution with an expiration date, a pharmaceutical control of active pharmaceutical ingredient followed by stability study of hospital preparation were realised.

**Materials and methods.** — After the pharmaceutical control of the L-[U-<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N] Val, the hospital preparation was prepared according to the good manufacturing preparation. Prepared bottles were stored at 5 °C ± 3 °C and 25 °C ± 2 °C for six months. The stability of the preparation was determined by physico-chemical controls (pH, osmolality, sub-visible particles, L-[U-<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N] Val concentration, sodium concentration, isotopic enrichment) and microbiological (bacterial endotoxin and sterility).

**Results.** — Concentrations of L-[U-<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N] Val and sodium does not significantly decrease during the stability study. In parallel, no change in pH and osmolality were highlighted. Isotopic enrichment higher than 99.9% reflected the stability of labeling of L-valine molecule. The sub-visible particles, the bacterial endotoxin and sterility were in accordance with the European Pharmacopoeia attesting limpidity, apyrogenicity and sterility of this injectable preparation.

**Discussion and conclusion.** — The stability of this hospital preparation of L-[U-<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N] Val has been demonstrated for six months at 5 °C ± 3 °C and 25 °C ± 2 °C, ensuring a parenteral administration as part of the clinical trial.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

La recherche de biomarqueurs permettant une amélioration de la prise en charge diagnostique mais aussi pronostique est devenue un enjeu majeur en cancérologie. À ce jour, les différentes approches utilisées se sont révélées insatisfaisantes [1,2]. Cette situation pourrait changer avec l'utilisation de nouveaux outils de hautes performances développés

notamment en protéomique [3]. Une de ces techniques innovantes est la *stable isotope labeling with amino acids in cell culture* (SILAC) qui permet une analyse quantitative du protéome cellulaire [4]. Le transfert de cette technique vers une utilisation in vivo offre la possibilité d'étudier le turnover de protéines sur un site tumoral. La connaissance du *turnover* protéique dans une tumeur permet d'identifier des protéines clés associées à la prolifération tumorale. Ces

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2478010>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2478010>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)