

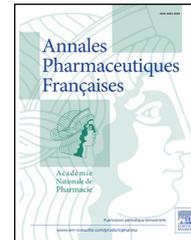


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

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



ARTICLE ORIGINAL

# Préparation injectable de leucine marquée au carbone 13 pour un programme de recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer : contrôle pharmaceutique des matières premières et du produit fini et étude de stabilité

Injectable preparation of labeled leucine with the carbon 13 for a clinical research program on the Alzheimer disease: Pharmaceutical control of raw materials and the finished product and stability study

M.L. Tall<sup>a,\*</sup>, S. Lehmann<sup>b</sup>, E. Diouf<sup>a</sup>, C. Gérard<sup>a</sup>,  
S. Filali<sup>a</sup>, A. Gabelle<sup>b</sup>, C. Hirtz<sup>b</sup>, L. Gabert<sup>c</sup>,  
V. Sauvinet<sup>c</sup>, F. Pirot<sup>a,d</sup>, C. Pivot<sup>a</sup>

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

<sup>b</sup> Laboratoire de biochimie - protéomique clinique, hôpital St-Éloi, centre hospitalo universitaire de Montpellier, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier, France

<sup>c</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>d</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

Reçu le 25 mars 2014 ; accepté le 9 juin 2014

\* 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.2014.06.002>

0003-4509/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## MOTS CLÉS

L-leucine marquée ;  
Contrôle  
pharmaceutique ;  
Stabilité ;  
Maladie d'Alzheimer ;  
Recherche clinique ;  
Isotope stable ;  
Matière première ;  
Produit fini

## KEYWORDS

L-leucine labelled;  
Pharmaceutical  
control;  
Stability;  
Alzheimer's disease;  
Clinical research;  
Stable isotope;  
Raw material;  
Finished product

## Résumé

**Introduction.** — La L-leucine marquée (L-[U-<sup>13</sup>C] Leu) est un traceur isotopique stable administré par voie parentérale dans le cadre d'un nouveau programme de recherche clinique portant sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Pour répondre aux exigences réglementaires et disposer d'une solution prête à l'emploi avec une date limite d'utilisation, un contrôle pharmaceutique des matières premières et du produit fini suivi d'une étude de stabilité ont été réalisés.

**Matériels et méthode.** — Après le contrôle pharmaceutique des matières premières, la solution de L-[U-<sup>13</sup>C] Leu a été préparée selon les bonnes pratiques de préparation. Les flacons préparés ont été conservés pendant 1 an d'une part, dans une enceinte climatique (25 °C ± 2 °C) et, d'autre part, dans un réfrigérateur (5 °C ± 3 °C). Pour évaluer la stabilité, des contrôles physico-chimiques (pH, osmolalité, comptage des particules non visibles, concentration en L-[U-<sup>13</sup>C] Leu, concentration du sodium, enrichissement isotopique) et microbiologiques (essai des endotoxines bactériennes et essai de stérilité) ont été effectués sur 1 an.

**Résultats.** — Aucune diminution significative de la concentration en L-[U-<sup>13</sup>C] Leu et en sodium, et 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 limpidité, apyrogénicité et stérilité de cette préparation injectable.

**Discussion et conclusion.** — La préparation injectable de L-[U-<sup>13</sup>C] Leu reste stable pendant 1 an pour les deux conditions de conservation, permettant ainsi une administration à l'Homme en toute sécurité dans le cadre de cette recherche clinique.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Summary

**Introduction.** — The L-leucine labeled (L-[U-<sup>13</sup>C] Leu) is a stable isotopic tracer administered by parenteral route within the framework of a new clinical research program concerning the diagnosis of the Alzheimer's disease. To meet regulatory requirements and have ready to use solution with an expiration date, a pharmaceutical control of raw materials and the finished product followed by a stability study were realised.

**Materials and method.** — After the pharmaceutical control of raw materials, the solution of L-[U-<sup>13</sup>C] Leu was prepared according to the good practices preparation. Prepared bottles were stored for 1 year of a share in a climatic chamber (25 °C ± 2 °C) and the other in a refrigerator (5 °C ± 3 °C). To assess stability, the physicochemical controls (pH, osmolality, sub-visible particles, L-[U-<sup>13</sup>C] Leu concentration, sodium concentration, isotopic enrichment) and microbiological (bacterial endotoxin and sterility) were performed at regular intervals for 1 year.

**Results.** — Neither significant decrease of L-[U-<sup>13</sup>C] Leu concentration and sodium concentration nor pH and osmolality variation were observed for 1 year. Isotopic enrichment higher than 99.9% reflected the stability of labelling of L-leucine 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 injectable preparation of L-[U-<sup>13</sup>C] Leu was stable after 1 year for two preservation conditions, ensuring to safety for administration for human within the framework of this clinical research.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

En France, on estime à 860 000 le nombre d'individus atteints par la maladie d'Alzheimer (MA), faisant de cette pathologie un véritable enjeu de santé publique [1]. De nombreuses recherches sur les mécanismes physiopathologiques de cette maladie sont en cours. Les acteurs moléculaires principaux de la MA sont connus et représentés par la protéine tau et les peptides β amyloïdes [2,3] mais il existe

de nombreuses interrogations sur leurs implications précises tant au niveau du déclenchement de la pathologie que dans le développement de la neurodégénérescence qui y est associée.

Il est par ailleurs remarquable que les concentrations relatives de ces deux molécules se trouvent modifiées dans le liquide céphalorachidien (LCR) de patients atteints de MA et dans plusieurs autres pathologies neurologiques. Ceci a ouvert la voie à l'utilisation de leur dosage pour une

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2478032>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2478032>

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