

Interactions entre insuline et matériaux de perfusion lors d'une administration au pousse-seringue électrique

Pr Pascal Odou, PU-PH, Pharmacien,

ULR 7365 GRITA, Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées,

Faculté de Pharmacie de Lille

Institut de Pharmacie, CHRU de Lille

Chaire Industrielle ELODI



Contexte scientifique (1)

• Insuline

- **Fréquence de prescription en milieu hospitalier** : forte
- **Mode d'administration** : perfusion
- **Technique utilisée** : pousse-seringue électrique
- **Matériaux utilisés** : Différents polymères PVC, PE, voire des compositions extrudées PVC/PE

• Interaction

- **Zahid et al. (2008)** démontrent une interaction avec tubulure en PVC et PE
 - Actrapid® = Insuline humaine
 - Méthode analytique non séparative
 - Dépendant de plusieurs paramètres : vitesse de perfusion, matériaux et surface de la tubulure

Contexte scientifique (2)

• Interaction

- **Hewson et al. (2008)** démontrent une interaction avec tubulure en PVC-DEHP
 - Actrapid® : Insuline humaine
 - Méthode analytique radio-immuno essai donc non séparative
 - Dépendant de plusieurs paramètres : vitesse de perfusion, concentration faible
- **Jakobson et al (2009)** démontrent que cette interaction a des conséquences cliniques
 - Après un changement de tubulure : 76,5% des patients nécessitent une réadaptation de la vitesse d'insuline

Contexte scientifique (3)

- **Interaction**

- **Teska et al (2014)** démontrent que l'insuline humaine ou analogue a une stabilité qui dépend des concentrations des conservateurs : métacresol et phénol
- **Fuloria et al (1998)** démontrent que l'insuline humaine doit être administrée à des concentrations de 5UI/mL pour saturer la fixation non spécifique
- Et il y a d'autres études ...
 - Souvent cliniques +/- analytiques
 - Pas de preuves formelles...

Objectif

- **Faire une études pour essayer d'évaluer les interactions entre :**
 - Insuline humaine (Actrapid®) ou Insuline Asparte (Novorapid®)
 - Différentes tubulures de perfusion (PVC-DINCH, PE, PVC/PE extrudé)

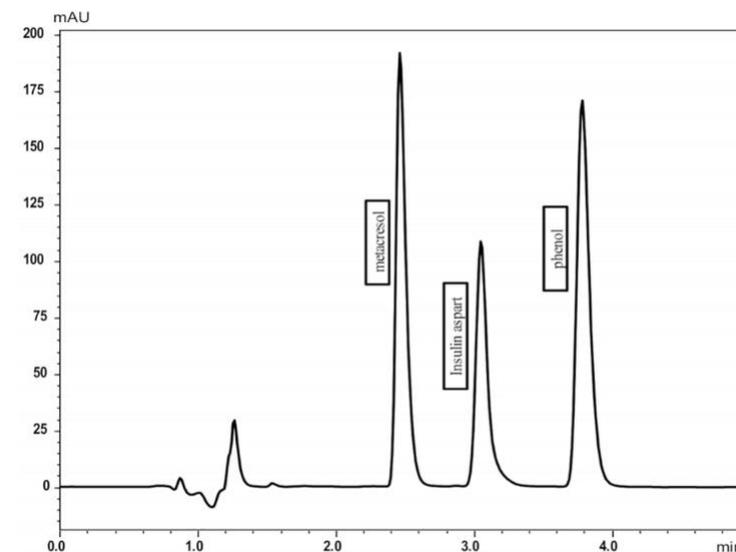
Mais aussi :

- Des conservateurs : phénol et métacrésol

Lors d'une perfusion avec les protocoles cliniques.

Matériel et Méthode (1)

- **Analyse séparative par UFLC-DAD**
 - Séparation insuline humaine/asparte
 - Séparation métacrésol/phénol/insulines



Exemple pour l'insuline Asparte

- **Tubulures**
 - Matériaux différents
 - Diamètres différents
 - Longueurs différentes

Material	Internal diameter (mm)	Length (cm) [batch number]			Internal area surface (cm ²)			Supplier
		100	150	200	31.416	47.124	62.832	
PVC 1,2cyclohexane dicarboxylic acid, diisononyl ester (DINCH)- plasticized	1.0	100 [PN3110]	200 [PN3120]		31.416	62.832		Cair LGL (Lissieu, France)
	1.5	100 [PN3210]	150 [PN3215]	200 [PN3220]	47.124	70.686	94.248	
	2.5	100 [PN3310]	150 [PN3315]	200 [PN3320]	78.540	117.810	157.080	
PE	1.0	100 [PE1155.10]	150 [PE1155.15]	200 [PE1155.20]	31.416	47.124	62.832	Vygon (Ecouen, France)
PE/PVC	1.0	100 [PB3110]	150 [PB3115]		31.416	47.124		Cair LGL
	2.5	100 [PB3310]	150 [PB3315]	200 [PB3320]	78.540	117.810	157.080	

Matériel et Méthode (2)

- **Protocole de perfusion**

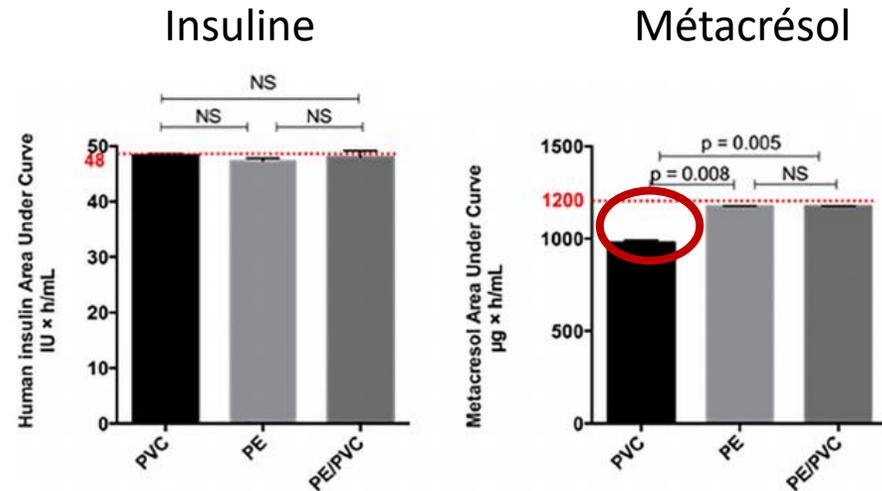
- Concentration insuline : 1UI/mL
- Conditionnement : seringue Plastipak™ 50 mL
- Pousse Seringue Electrique Fresenius
- Vitesse de perfusion : 2mL/h sur 24 H
- La seringue était connectée aux différentes sans purge préalable.

- Les prélèvements : T0, T0,5h , T1h, T2h, T3h, T4h, T5h, T6h, T7h, T8h et T24 h

Résultats (1)

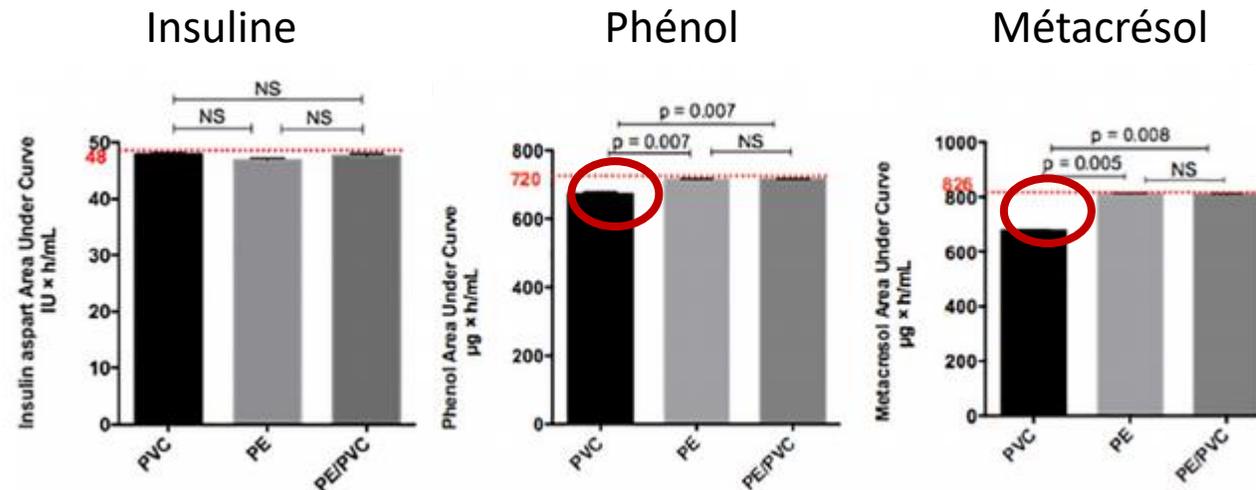
1) Pertes sur 24H

- Insuline humaine



Quantité non administrée

- Insuline Asparte

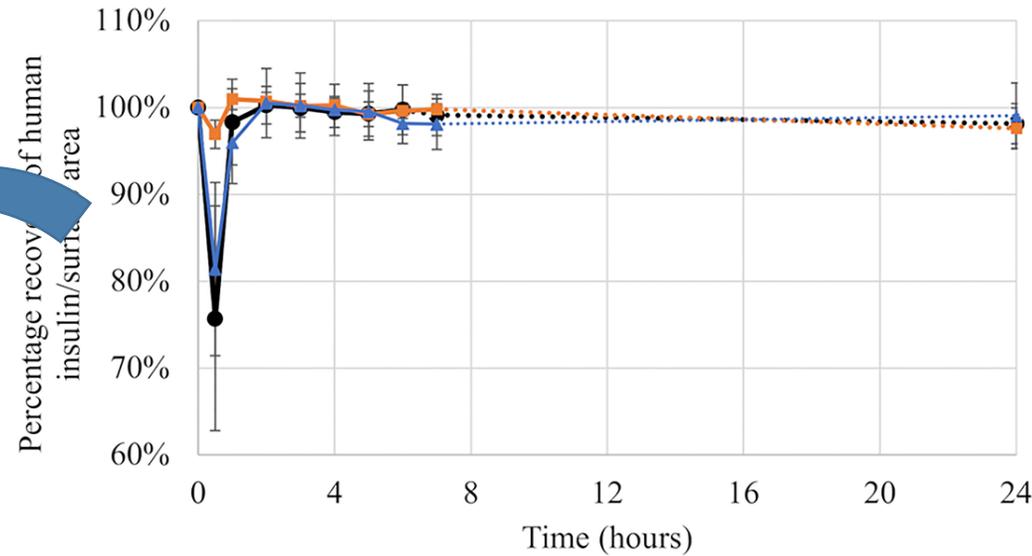


Résultats (2)

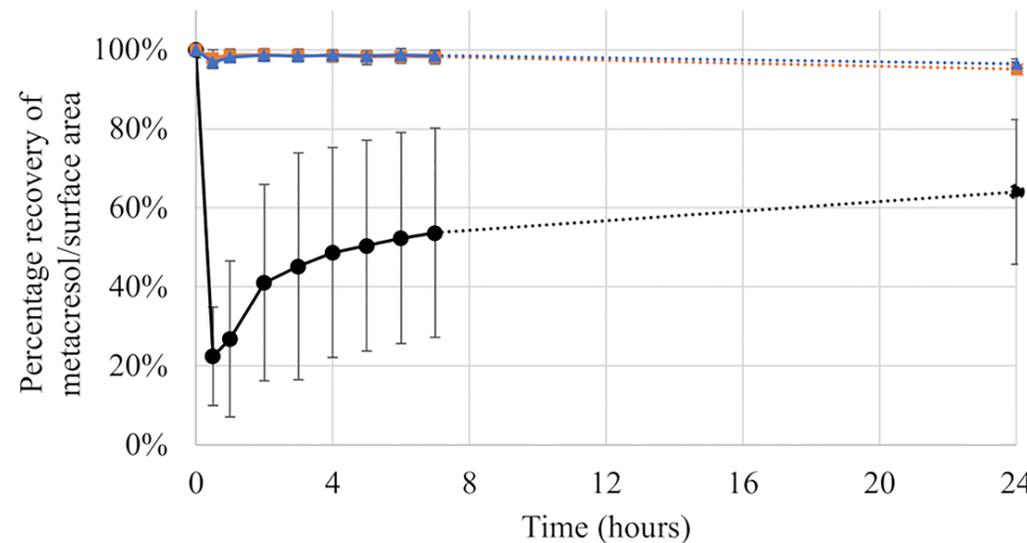
2) Cinétique sur 24H

Après 30 min	Perte
PVC	24,3 ± 12,9%
PE	3,1 ± 1,6%
PVC/PE	18,6 ± 10,0%

Insuline humaine



Insuline

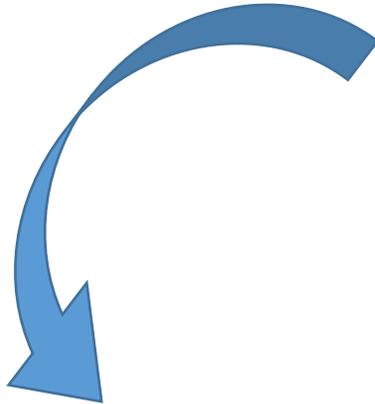


Métacrésol

Forte interaction avec PVC

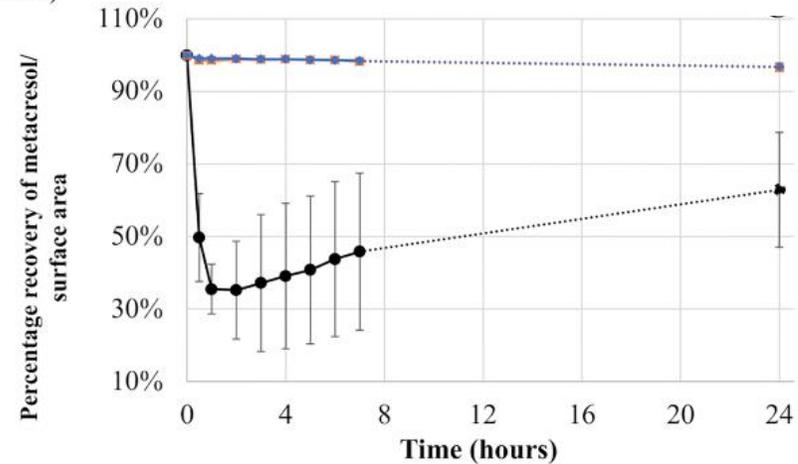
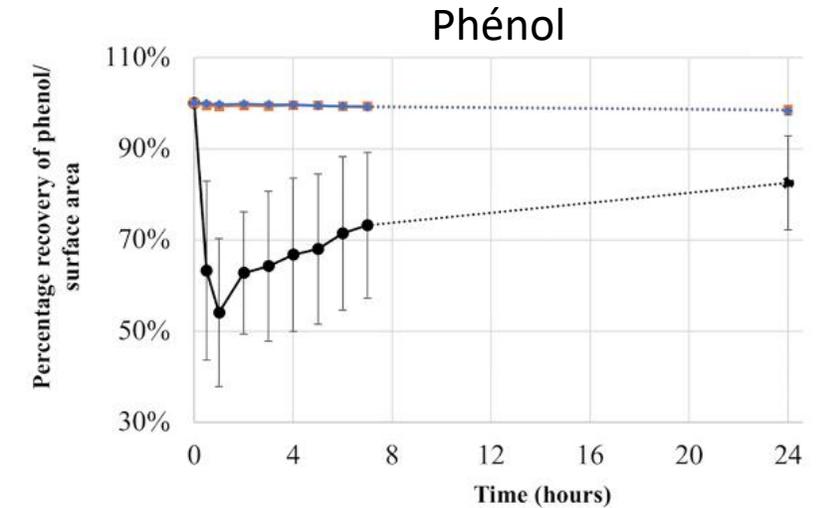
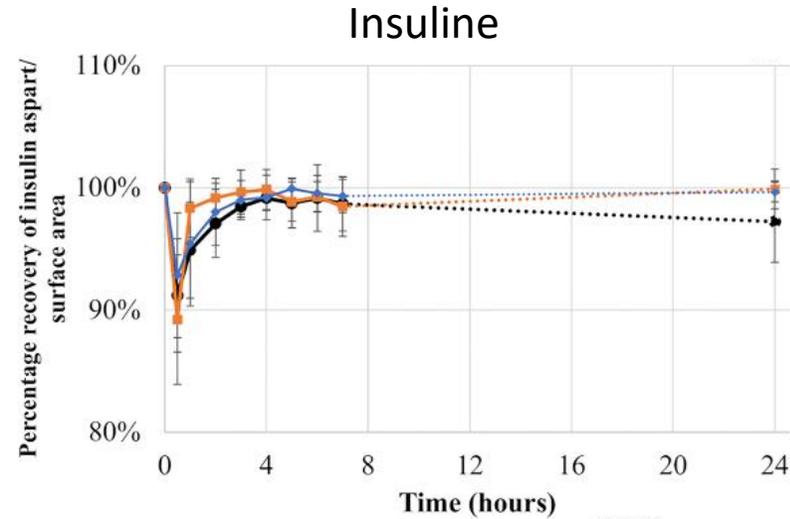
Résultats (3)

2) Cinétique sur 24H



Après 30 min	Perte
Quel que soit le matériau	≈ 5 %

Insuline asparte



Métacrésol

Forte interaction avec PVC

Conclusion

- **Etude de stabilité**
 - **Toujours vérifier que la méthode est séparative**
 - Rechercher tous les excipients qui pourraient interférer avec la méthode
- **Insuline**
 - **Interaction pendant les premières minutes de perfusion dans une nouvelle tubulure**
 - Insuline humaine : Importante > Forte > Faible pour PVC-DINCH > PVC/PE > PE
 - Insuline asparte : faible pour tous les matériaux
- **Conservateurs (phénol et métacrésol)**
 - Interaction forte avec PVC-DINCH
 - Pas d'interaction avec PVC/PE et PE
- **Détails de ces données : Publié dans Plos One**
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0201623>