

Titre : Le phénomène de glycation est-il présent chez un analogue de l'insuline ?

Auteurs : Préta L-H.*(1), Henry H. (1,2), Masse M. (1,2), Carta N. (1), Kouach M. (1), Foulon C. (1), Goossens J-F. (1), Barthélémy C. (1), Lannoy D. (1,2), Genay S. (1,2), Décaudin B. (1,2), Odou P. (1,2).

Affiliations :

(1) : EA 7365 - GRITA - Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Lille, France.

(2) : CHU Lille, Institut de Pharmacie, Lille, France.

* : auteur correspondant

Mots clés mesh français : insuline asparte, stabilité médicamenteuse, glucose

Communication : orale

Contexte

A l'hôpital, les médicaments pour perfusion sont majoritairement dilués dans une solution salée isotonique (SSI). Ils peuvent également être dilués dans une solution glucosée isotonique (SGI) pour répondre aux contraintes spécifiques des services de pédiatrie et de néonatalogie. C'est le cas de l'insuline asparte.

Objectif

Evaluer l'impact du choix du diluant sur la stabilité de l'insuline asparte à 1 UI/mL.

Méthode

La spécialité commerciale composée d'insuline asparte et de deux conservateurs (phénol et métacrésol) a été diluée dans du SSI et dans du SGI. L'impact du diluant et notamment de son pH sur la stabilité de l'insuline asparte a été étudié par un dosage en CLHP-UV selon une méthode indicatrice de stabilité (SFPC/GERPAC), adaptée de la méthode de Poulsen et al (1) développée pour l'insuline asparte diluée dans du SSI. La formation potentielle d'un nouveau composé dans les différents diluants a été évaluée par CLHP-MS en mode full-scan. La cinétique d'apparition de cet éventuel nouveau composé a été étudiée par évaluation relative des signaux en CLHP-UV toutes les heures pendant 24 heures pour l'insuline à 1 UI/mL diluée dans le SGI (n=4).

Résultats

Les trois produits contenus dans la spécialité pharmaceutique correspondent aux trois signaux identifiés en CLHP-UV (ordre d'élution : phénol, métacrésol puis insuline). Après mise en contact avec du SGI, on constate un quatrième signal. Les essais d'influence du pH et de dégradation forcée n'ont pas permis d'attribuer ce signal à une dégradation de l'insuline. L'analyse par CLHP couplée à la spectrométrie de masse a permis de mettre en évidence une différence de masse entre l'insuline et le produit formé de 162 Da, soit la masse d'une molécule de glucose ayant perdu une molécule d'eau par liaison à l'insuline (phénomène de glycation). Enfin, la cinétique sur 24 heures montre que le phénomène de glycation de l'insuline semble augmenter proportionnellement avec le temps de contact entre l'insuline et le glucose.

Discussion-Conclusion

Ainsi, la dilution de l'insuline asparte dans le SGI entraîne une glycation de l'insuline. Afin de mieux caractériser ce phénomène, l'identification du site de glycation de l'insuline asparte devra être effectuée. Ce site de glycation ayant déjà été identifié pour l'insuline humaine sur

le premier acide aminé de la chaîne B (phénylalanine) (2), on peut supposer que le site de glycation sera le même pour l'insuline asparte, étant donné que cette région de la chaîne B est identique entre les deux protéines. Enfin, s'il a été démontré que la glycation n'avait pas d'impact significatif sur l'affinité de l'insuline humaine pour son récepteur, il a été montré que l'activité biologique de l'insuline humaine glyquée semblait néanmoins altérée (3). L'effet biologique de la glycation sur l'insuline asparte sera donc à évaluer.

Abréviations :

CLHP-UV : Chromatographie liquide haute performance couplée à une détection UV

CLHP-MS : Chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

GERPAC : Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée

Références :

1. Poulsen C, Jacobsen D, Palm L. Effect of Ethylenediamine on Chemical Degradation of Insulin Aspart in Pharmaceutical Solutions. *Pharm Res.* nov 2008;25(11):2534-44.
2. O'Harte FPM, Højrup P, Barnett CR, Flatt PR. Identification of the site of glycation of human insulin. *Peptides.* janv 1996;17(8):1323-30.
3. Hunter SJ, Boyd AC, O'Harte FPM, McKillop AM, Wiggam MI, Mooney MH, et al. Demonstration of Glycated Insulin in Human Diabetic Plasma and Decreased Biological Activity Assessed by Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp Technique in Humans. *Diabetes.* 1 févr 2003;52(2):492-8.