

Flacke F², Musholt PB¹, Weise A¹, Schipper C¹, Krasner A², Forst T¹, Steiner S², Pfützner A¹

¹ikfe, Institut für klinische Forschung und Entwicklung GmbH, Mainz, ²Biodel Inc., Danbury, CT

Fragestellung:

Bei der kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion haben kürzer wirkende Insuline Vorteile gegenüber Normalinsulin hinsichtlich der Flexibilität der Therapie und des Hypoglykämie-Risikos. Insulin VIAject® ist eine ultra-schnell wirkende Formulierung von rekombinantem Humaninsulin.

Ziel dieser Laboruntersuchung war die Überprüfung der Biokompatibilität von Insulin VIAject mit verschiedenen Insulinpumpen und Kathetern.

Methodik:

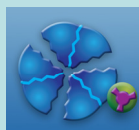
Für diese Untersuchungen wurden die Pumpen- und Kathetersysteme der folgenden Hersteller verwendet: ACCU-CHEK® Combo (Roche Diagnostics), Paradigm® 722 (Minimed-Medtronic), Animas® IR 220 (Animas, Johnson & Johnson) und OmniPod® (Insulet). Es wurden jeweils, soweit erhältlich, drei Katheter mit Stahlnadel und drei Katheter mit Tefloninfusionskanal getestet.

Die Pumpen wurden mit VIAject befüllt und die Kartuschen bei 37°C über 4 Tage (OmniPod: Maximal-Laufzeit 3 Tage) entleert. Proben zur Bestimmung des Insulins, sowie seiner Neben- und Abbauprodukte wurden nach 0, 1, 2, 3 und 4 Tagen gewonnen. Zur Bestimmung der Insulinkonzentrationen, der Insulinabbauprodukte, sowie der hochmolekularen Proteine wurde eine HPLC-Methode (gem. US Pharmacopeia Standards, USP) verwendet.

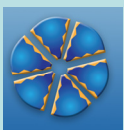
Wirkmechanismus des Insulins VIAject und Studienaufbau



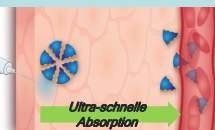
Insulin bildet Hexamere um Zink. Die Stabilität der Hexamere behindert den Zerfall und somit die Absorption als Monomere in die Kapillare. Die Ladungen auf der Insulin-Oberfläche behindern zusätzlich die Absorption.



Destabilisierung der Insulin-Hexamere durch Chelatierung der Zinkionen mit Hilfe von EDTA.



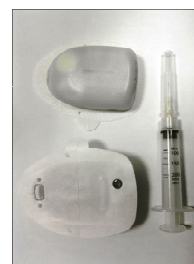
Maskierung der Oberflächenladungen und weitere Destabilisierung der Insulin-Hexamere durch Zitronensäure.



Die destabilisierten Insulin-Hexamere dissoziieren sehr schnell nach der Injektion. Die Neutralisation der Oberflächenladungen verhindert Reaggregation und erleichtert die Absorption des Insulinmoleküls in die Blutbahn.



Studien set-up: Pumpen Animas, Accu-Chek u. Medtronic mit Kathetern und Auffanggefäßen



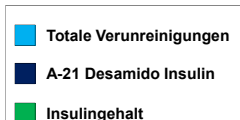
OmniPod System

Insulin

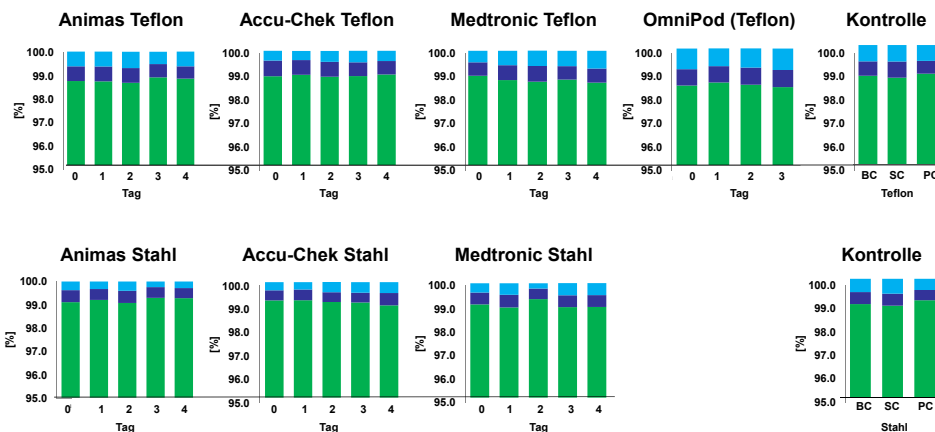
VIAject: Absorptionsmechanismus

HPLC-Ergebnisse

Insulin- Abbauprodukte



BC = Basalwert-Kontrolle
 SC = Stabilitätskontrolle
 PC = Positiv-Kontrolle



Ergebnisse:

Die Bestimmung des Insulingehaltes sowie des Anteils der Nebenprodukte am abgegebenen Insulin (nach Passage durch die Katheter) ergab mit allen untersuchten Pumpen-/Kathetersystemen akzeptable Werte im Rahmen der zulässigen Grenzwerte gemäß USP:

Insulinkonzentration 95-105%, A21 Desamido Insulin < 2%, totale Verunreinigungen (ausschliesslich A21 Desamido Insulin) < 2%, hochmolekulare Proteine < 1,7%).

Die Ergebnisse waren mit denen einer unter identischen Bedingungen gelagerten Referenzprobe vergleichbar.

Schlussfolgerung:

VIAject Insulin zeigte sich in diesen Untersuchungen als pharmakologisch stabil und erscheint damit einsatzfähig für die Verwendung mit den in dieser Studie untersuchten Pumpen-/Kathetersystemen zur kontinuierlichen subkutanen Insulin-Applikation.

Inwieweit sich die bekannten pharmakologischen Vorteile von VIAject auch bei der Pumpentherapie als vorteilhaft erweisen, kann nun in weiteren klinischen Studien untersucht werden.