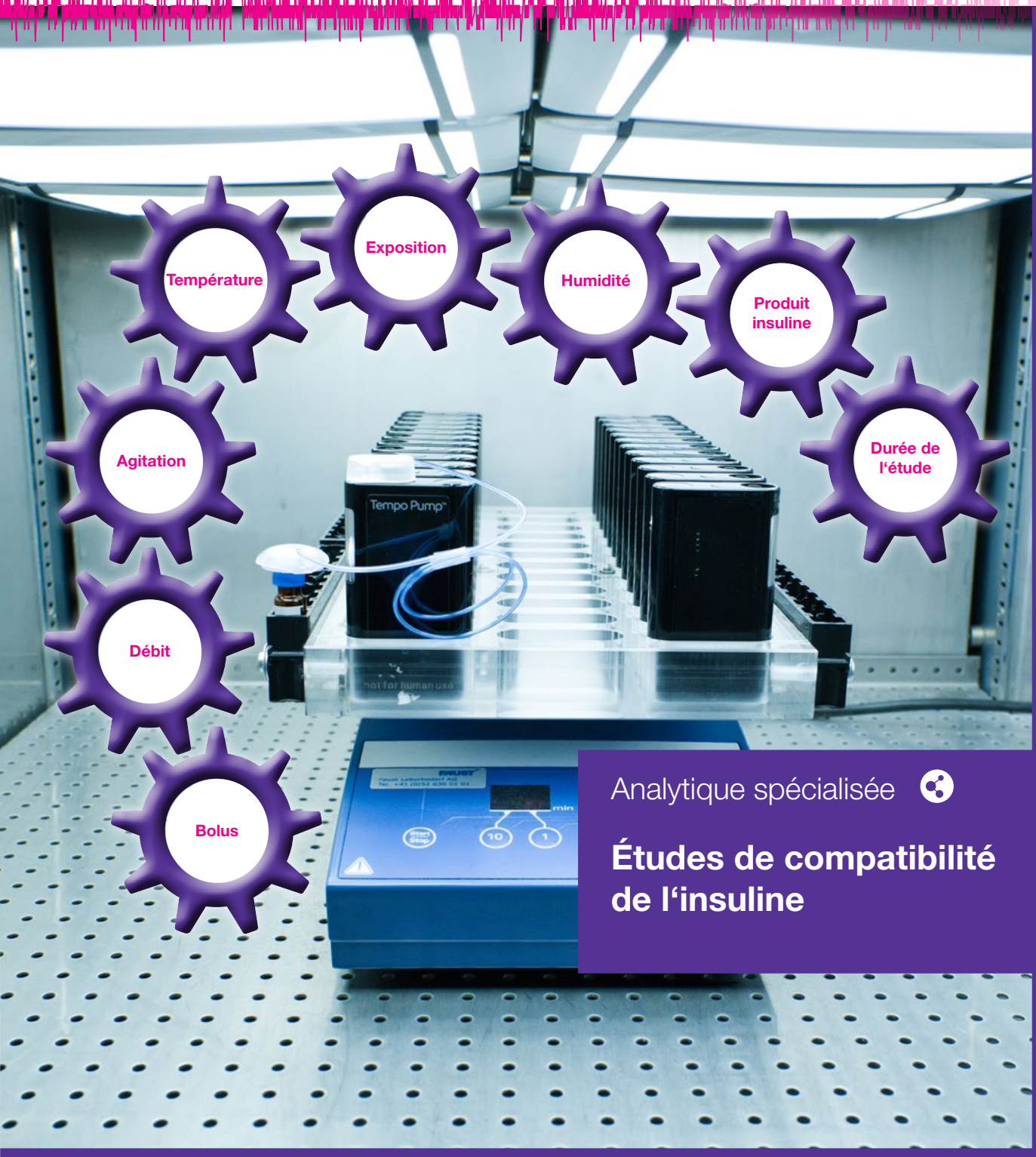
INTERLABOR
BELP AG

ANALYTICS

Update Janv. 2026
Mai 2025



Analytique spécialisée

Études de compatibilité de l'insuline

Étude de compatibilité des médicaments - Solutions personnalisées pour pompes à insuline

Auteur: Dr Fabian Schwizer

Introduction

Selon une enquête menée en 2021, on estime qu'environ 537 millions de personnes dans le monde sont atteintes de diabète – soit cinq fois plus qu'en 1980 [1] [2]. Cette augmentation, malgré les efforts déployés à l'échelle internationale, devrait se poursuivre dans les années à venir [3], accentuant la dépendance à des traitements adaptés.

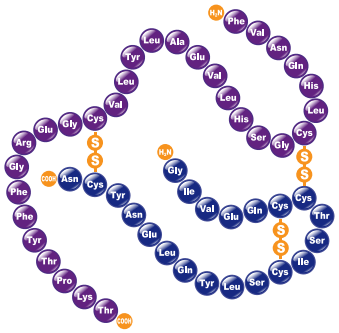
On distingue deux formes principales de diabète : le type 1, ou « diabète juvénile », et le type 2, appelé « diabète de l'adulte ». Tandis que le diabète de type 2 résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme, les personnes atteintes de diabète de type 1 n'en produisent plus du tout. Leur prise en charge repose ainsi sur l'administration d'insuline génétiquement modifiée, par voie sous-cutanée, notamment à l'aide de pompes à insuline.

En 2023, le marché mondial de ces patchs-pompes à insuline et des systèmes d'infusion associés représentait environ 6 milliards de dollars américains[4]. Ces dispositifs, développés par de nombreux fabricants, doivent faire l'objet d'études de compatibilité des médicaments afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Pourquoi les études de compatibilité de l´insuline sont-elles nécessaires?

Dans le cadre de la thérapie par infusion continue sous-cutanée d'insuline (CSII), utilisée pour traiter le diabète de type 1, l'insuline reste en contact prolongé avec le réservoir (contenant de stockage de l'insuline) et le système d'infusion (tubulure et canule) de la pompe à insuline. Pendant ce temps, l'insuline est exposée à divers facteurs environnementaux. Des variations de pH, des températures élevées, des secousses mécaniques ou le contact avec les matériaux de la pompe peuvent potentiellement entraîner des modifications chimiques ou structurales de l'insuline. Parmi ces altérations, on observe la formation de produits de dégradation tels que la B3- et l'A21-desamidoinsuline[5], la formation d'insuline de haut poids moléculaire (par exemple via des dimères covalents entre A21Asn et B29Lys)[6], ou encore la formation d'agrégats insolubles (Figure 1). De plus, certains agents de conservation (phénol, m-crésol) ou substances actives présentes dans la formulation (par exemple, niacinamide, tréprostinil) peuvent être adsorbés par les matériaux du système d'infusion (Figure 5). Conformément aux exigences réglementaires en vigueur, le fabricant doit démontrer que la pompe à insuline n'altère pas la qualité du médicament [7] [8]. À cette fin, une simulation « in-use » est réalisée en laboratoire dans des conditions contrôlées reproduisant au mieux l'utilisation réelle de la pompe, suivie d'une analyse du produit insulinique sur divers paramètres.

Figure 1:
Molécule d'insuline humaine avec la chaîne A en bleu, la chaîne B en violet et les ponts disulfure en jaune. *(Image : shutterstock)*



Planification et réalisation

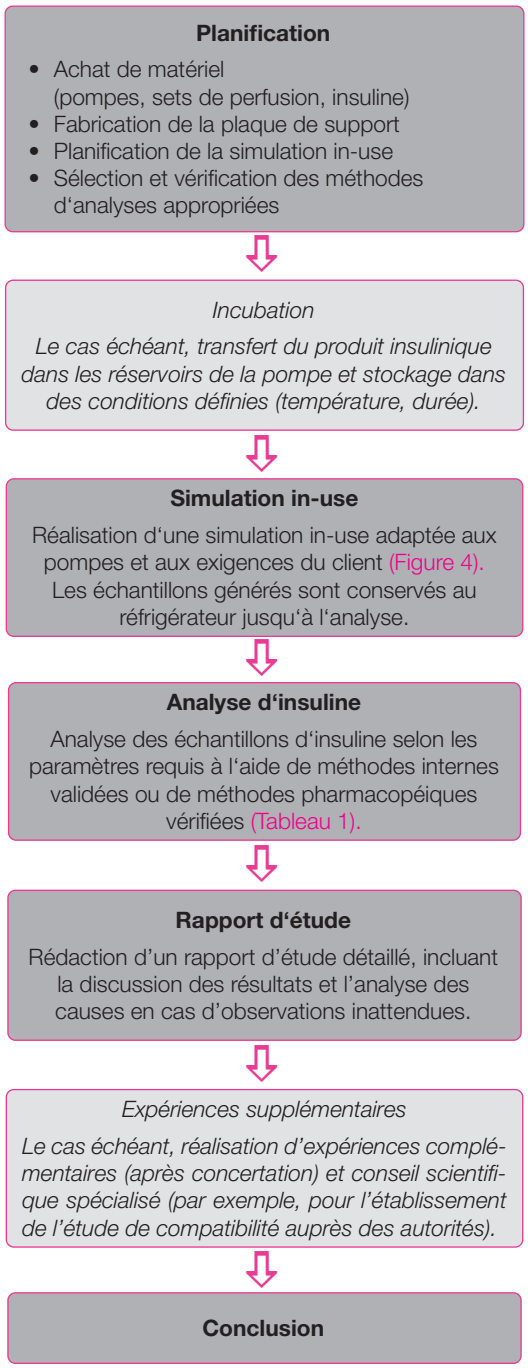
Le concept de l'étude de compatibilité des médicaments est adapté individuellement à chaque système de pompe à insuline, en fonction de ses exigences spécifiques (Figure 2).

Dans un premier temps, les paramètres nécessaires à la réalisation de la simulation « in-use » (par exemple : débit, administration de bolus, température ambiante, durée de l'étude), ainsi que la sélection des méthodes analytiques appropriées, sont définis en concertation avec le client.

Dans un deuxième temps, la simulation « in-use » est réalisée dans des conditions reproduisant au mieux les conditions réelles d'utilisation. Si nécessaire, l'insuline est préalablement transférée dans des réservoirs spécifiques et stockée dans des conditions contrôlées avant le début de la simulation.

Dans un troisième temps, l'analyse des échantillons d'insuline générés est effectuée. À cette fin, des méthodes analytiques internes validées ou des méthodes conformes

Figure 2:
Schéma du déroulement de l'étude de compatibilité de l'insuline



à la pharmacopée sont utilisées. Si les méthodes analytiques appropriées ne sont pas disponibles pour toutes les marques d'insuline ou pour certains paramètres, des méthodes supplémentaires peuvent être mises en place et validées, à la demande du client.

Les résultats finaux, accompagnés d'une discussion et d'une analyse des causes en cas de résultats inattendus, sont compilés dans un rapport d'étude détaillé. Dans la mesure du possible, nous offrons également un soutien technique, notamment pour le dépôt de l'étude de compatibilité auprès des autorités réglementaires. Pendant la réalisation de l'étude, le client est régulièrement informé de l'avancement du projet et, le cas échéant, des ajustements sont effectués en concertation avec lui.

Simulation «in-use»

La simulation « in-use » consiste à reproduire, dans des conditions de laboratoire contrôlées, une utilisation réaliste de la pompe à insuline par un patient. Les paramètres tels que le débit, le bolus, l'exposition à la lumière, les secousses, la température, l'humidité, la durée de l'étude ainsi que le choix du produit insulinique à tester peuvent être ajustés individuellement.

À cet effet, les pompes à insuline sont remplies d'insuline ou équipées de réservoirs pré-remplis. Ces réservoirs peuvent également être stockés, si nécessaire, à des températures contrôlées (par exemple, 5 °C) pendant une période déterminée avant le début effectif de la simulation, simulant ainsi le cas où le patient conserverait l'insuline au réfrigérateur pendant une période prolongée avant utilisation. Par la suite, les ensembles d'infusion sont connectés à la pompe à insuline et l'ensemble du système est monté sur une plaque de support spécialement conçue à cet effet (Figure 3).

Les pompes à insuline préparées sont ensuite placées sur un agitateur horizontal dans une chambre climatique à éclairage contrôlé (Figure 4). Les conditions environnementales choisies reproduisent de manière réaliste celles rencontrées lors du port de la pompe sous les vêtements : température de 37 °C et humidité relative de 60 %. Les mouvements quotidiens du patient ainsi que la lumière naturelle du jour sont simulés par une agitation à 150 rpm et un éclairage artificiel.

Une fois le débit de la pompe activé, la simulation in-use débute. Si souhaité, les ensembles d'infusion peuvent être remplacés au cours de l'étude afin de simuler au mieux une utilisation réelle. La nécessité d'une simulation in-use rigoureuse se justifie notamment par le cas de l'agent de conservation (le m-crésol), qui peut être adsorbé par les matériaux du système d'infusion, entraînant un profil de concentration caractéristique (Figure 5).

Analyse de l'insuline

Les échantillons d'insuline prélevés après la simulation in-use sont analysés selon différents paramètres afin d'évaluer la compatibilité du produit avec le système de pompe à insuline. Pour des critères tels que la teneur, les impuretés, l'insuline de haut poids moléculaire (HMWP), les agents de conservation, le niacinamide ou encore le tréprostinil, des méthodes analytiques internes validées ou des méthodes issues de la pharmacopée peuvent être utilisées (Tableau 1). L'analyse est réalisée par chromatographie liquide à haute performance couplée à une détection UV (HPLC-UV). D'autres méthodes physiques sont disponibles pour déterminer le pH, les particules visibles et subvisibles, la turbidité ou encore la couleur. La charge en endotoxines peut être quantifiée à l'aide de la méthode du gel-clot ou par un test quantitatif.

Sur demande, des méthodes analytiques complémentaires peuvent être développées et validées pour d'autres paramètres ou pour d'autres formes d'insuline.

Harmonisation des méthodes analytiques

Jusqu'à présent, l'analyse complète de l'insuline nécessitait le recours à un grand nombre de méthodes analytiques différentes. Interlabor a harmonisé ces méthodes afin que les produits d'insuline de marque les plus couramment utilisés puissent désormais être analysés de manière efficace, à l'aide d'une seule méthode par paramètre.
Dans le cadre de cette harmonisation, Interlabor a validé les paramètres « insuline de haut poids moléculaire » et « agents de conservation » (phénol, m-crésol) conformément à la directive ICH Q2 (R2) actuellement en vigueur, tout en poursuivant l'harmonisation des paramètres « teneur » et « impuretés ». Cette approche garantit une analytique efficace, pérenne et économiquement avantageuse (Tableau 1).

Figure 3:
Installation de la pompe à insuline avec l'ensemble d'infusion et une fiole en verre (à gauche) ainsi qu'une plaque de support personnalisée pour les pompes à insuline (à droite).

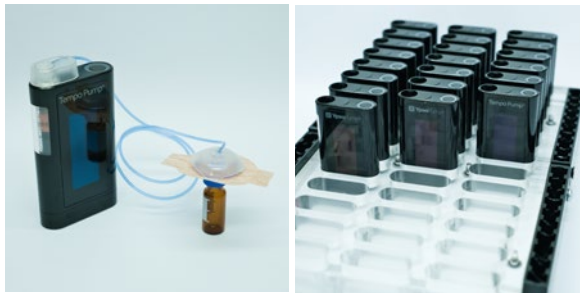


Figure 4:
Simulation « in-use » dans une chambre climatique avec agitation et éclairage artificiel (voir également l'image de couverture)

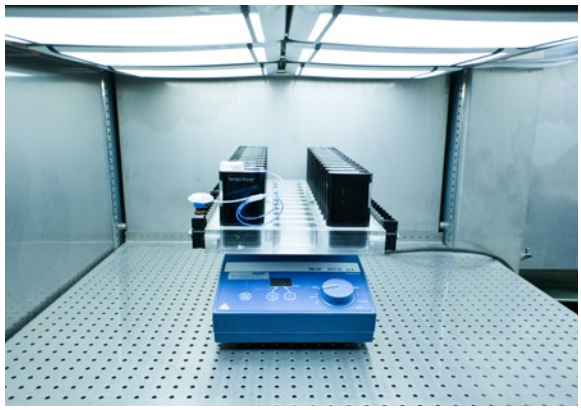


Figure 5:
Détermination du m-crésol. Simulation „in-use" de pompes à insuline avec changement du chemin d'infusion aux jours 3 et 6 (rose) versus stockage d'une référence insulinique dans les mêmes conditions (bleu).

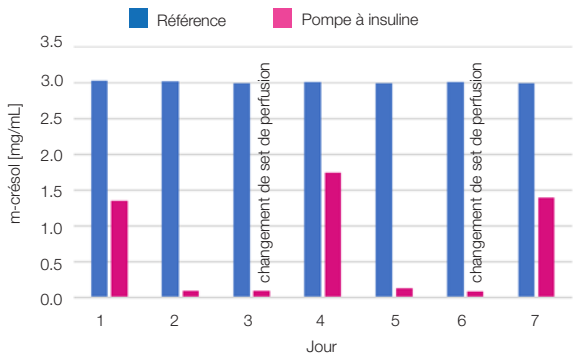


Tableau 1: Update Janvier 2026
Aperçu des produits insuliniques et des paramètres d'analyse

Type d'insuline	**Aspart**			**Glulisine**	**Lispro**			**Human**
Produit de marque	Insulin aspart Sanofi®	NovoRapid®	Fiasp®	Apidra®	Humalog®	Insulin lispro Sanofi®	Lyumjev®	Insuman® Infusat
Teneur en insuline	•		•	•	•		•	•
Impuretés de l'insuline					•		•	•
Insuline de poids moléculaire élevé (HMWP)	•							
Conservateur (phénol, m-crésol)	•							
Niacinamide[1]	-	-	•	-	-	-	-	-
Tréprostinil[2]	-	-	-	-	-	-	•	-
Valeur du pH	•							
Endotoxines	•							
Particules (visibles et non visibles)	•							
Turbidité	•							
Couleur	•							

• Interlabor • Pharmacopée (USP) [1]Niacinamide n'est contenu que dans Fiasp® [2]Tréprostinil n'est contenu que dans Lyumjev®

Etudes d'Extractibles et de Leachables

Au-delà de la compatibilité entre le produit insulinique et le système de pompe à insuline, il est souvent nécessaire de démontrer que le système d'infusion ne libère aucune substance susceptible de contaminer le médicament au cours de son utilisation. Dans le cadre de ces études extractibles/leachables, réalisées conformément à la norme ISO 10993, une simulation in-use est également effectuée. Les échantillons d'insuline sont ensuite analysés par chromatographie liquide ou gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (UPLC-MS / GC-MS) afin de détecter d'éventuelles substances indésirables (NIAS = Non-Intentionally Added Substances). Ces substances peuvent notamment inclure des plastifiants issus de composants plastiques ou des résidus d'adhésifs. L'analyse peut être ciblée sur des substances connues ou réalisée sous forme de criblage non ciblé, avec comparaison aux bases de données disponibles. En cas de présence de substances non identifiées, des investigations complémentaires, telles que des analyses structurales par MS/MS, peuvent être menées. Enfin, en collaboration avec un expert externe, une évaluation toxicologique des substances identifiées peut également être fournie sur demande.

Conclusion

Avec l'augmentation constante du nombre de patients atteints de diabète de type 1, les systèmes d'infusion jouent un rôle central dans la thérapie à l'insuline. Il est donc essentiel de démontrer la compatibilité du médicament avec le dispositif de perfusion via une étude de compatibilité appropriée. Interlabor a développé un concept global répondant à cette exigence :

- Planification et réalisation personnalisées d'études de compatibilité pour les systèmes de pompes à insuline
- Méthodes analytiques internes validées pour divers paramètres et produits d'insuline
- Développement et validation de nouvelles méthodes sur demande pour d'autres produits ou paramètres spécifiques
- Harmonisation des méthodes analytiques, visant à réduire les coûts et les délais, disponible dès le printemps/été 2025.
- Conseil technique et accompagnement pour les soumissions réglementaires
- Suivi de projet structuré avec un interlocuteur dédié et des mises à jour régulières

Références

[1] International Diabetes Federation, "Diabetes Facts & Figures", 2021, trouvé sous: https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/, consulté le, 01.11.2024.

[2] World Health Organization, "Global Report on Diabetes", 2016.

[3] Ezzati et. al., "Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants", Lancet, 2016, 387:1513-30.

[4] Grand View Research, "Insulin Pump Market Size, Share & Trends Analysis Report", 2023, gefunden unter: https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/insulin-pump-market, consulté le, 01.11.2024.

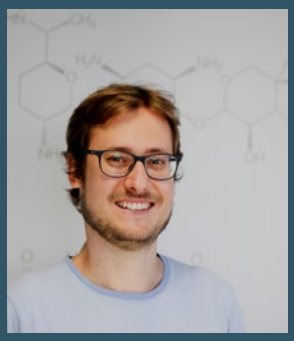
[5] Yomato et. al., "Separation of B-3-monodesamidoinsulin from human insulin by high-performance liquid chromatography under alkaline conditions", Journal of Chromatography A, 1996, 771:89-96.

[6] Hjorth et. al., "Purification and Identification of High Molecular Weight Products Formed During Storage of Neutral Formulation of Human Insulin", Pharm. Res., 2015, 32:2072-85.

[7] European Union, "Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and the Council of the European Union of 5 April 2017 on medical devices", trouvé sous: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745, consulté le, 01.11.2024.

[8] U.S. Food and Drug Administration, "Infusion Pumps Total Product Life Cycle: Guidance for Industry and FDA Staff", 02-Dec-2014, trouvé sous: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/infusion-pumps-total-product-life-cycle, consulté le, 01.11.2024.

Auteur



Dr Fabian Schwizer
Chef de projet R&D

INTERLABOR
BELP AG

Interlabor Belp AG
Aemmenmattstrasse 16
3123 Belp, Suisse
Tél. +41 (0)31 818 77 77
www.interlabor.ch
info@interlabor.ch

Heures d'ouverture
Du lundi au vendredi
07.30 – 12.00 heures
13.30 – 17.00 heures

Follow us!
Analytics with passion