INTERLABOR
BELP AG

ANALYTICS

Mai 2025

Spezialanalytik

Insulin Kompatibilitätsstudien

Medikamentenkompatibilitätsstudie - massgeschneiderte Lösungen für Insulinpumpensysteme

Autor: Dr. Fabian Schwizer

Einleitung

Laut einer Erhebung aus dem Jahr 2021 leiden weltweit schätzungsweise 537 Millionen Menschen an Diabetes – fünfmal mehr als noch im Jahr 1980[1] [2]. Trotz internationaler Bemühungen wird sich dieser Trend wohl in naher Zukunft kaum verbessern[3]. Daher sind immer mehr Menschen auf eine Behandlung gegen Diabetes angewiesen.

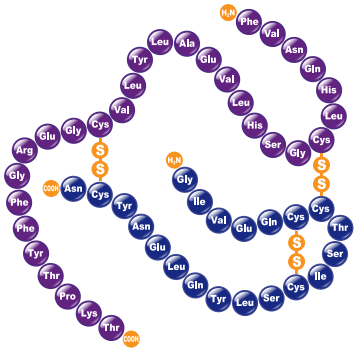
Bei Diabetes wird grundsätzlich zwischen Typ-1-Diabetes («Jugenddiabetes») und Typ-2-Diabetes («Altersdiabetes») unterschieden. Im Gegensatz zu Typ-2, bei dem der Körper das eigene Insulin nicht richtig verwerten kann, sind Patienten mit Typ-1 zum Überleben auf Insulininjektionen angewiesen, da ihr Körper selbst kein Insulin mehr produzieren kann. Deshalb wird unter anderem zur Behandlung von Typ-1-Diabetes gentechnisch hergestelltes Insulin subkutan mittels einer Insulinpumpe verabreicht.

Der weltweite Markt für Insulin-Patch-Pumpen und Pumpen mit Infusionssets wurde im Jahr 2023 auf ein Volumen von rund 6 Milliarden US-Dollar geschätzt[4]. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von Herstellern von Insulinpumpen – und alle diese Systeme müssen Medikamentenkompatibilitätsstudien durchlaufen, um eine Marktzulassung zu erhalten.

Warum sind Insulin Kompatibilitätsstudien notwendig?

Bei der Insulinpumpentherapie (CSII = Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) zur Behandlung von Typ-1-Diabetes steht das Insulin über längere Zeit in Kontakt mit dem Reservoir (dem Vorratsbehälter des Insulins) und dem Infusionspfad (Schlauch und Injektionsnadel) der Insulinpumpe. Während dieser Zeit ist das Insulin verschiedenen Umwelteinflüssen ausgesetzt. Änderungen des pH-Werts, erhöhte Temperaturen, intensives Schütteln oder der Kontakt mit den Materialien der Pumpe können potenziell zu einer chemischen oder strukturellen Veränderung des Insulins führen. Dazu gehören unter anderem die Bildung von Insulin-Abbauprodukten wie B3- und A21-Desamidoinsulin[5], die Bildung von höhermolekularem Insulin (u.a. via kovalenter Dimer-Bildung zwischen A21Asn und B29Lys)[6] oder die Bildung von unlöslichen Aggregaten (Abbildung 1). Des Weiteren können Konservierungsmittel (Phenol, m-Kresol) oder andere pharmazeutisch aktive Stoffe aus der Insulinlösung (z.B. Niacinamid, Treprostinil) von den Materialien des Infusionspfads adsorbiert werden (Abbildung 5). Gemäss den geltenden behördlichen Vorgaben muss der Hersteller sicherstellen, dass die Insulinpumpe das Medikament in keiner Weise nachteilig beeinflusst[7][8]. Zu diesem Zweck wird im Labor unter kontrollierten Bedingungen eine möglichst realitätsnahe Anwendung der Insulinpumpe simuliert (In-use Simulation) und das geförderte Insulinprodukt anschliessend auf verschiedene Parameter analysiert.

Abbildung 1:
Human Insulin Molekül mit der A-Kette in Blau, der B-Kette in Violett und Disulfidbrücken in Gelb. *(Bild: shutterstock)*



Planung und Durchführung

Das Konzept der Medikamentenkompatibilitätsstudie wird individuell an das jeweilige Insulinpumpensystem und dessen spezifischen Anforderungen angepasst (Abbildung 2).

In einem ersten Schritt werden die Parameter für die Durchführung der In-use Simulation (z.B. Flussrate, Bolus, Umgebungstemperatur, Studiendauer) sowie die Auswahl geeigneter Analysemethoden gemeinsam mit dem Kunden erarbeitet.

In einem zweiten Schritt wird die In-use Simulation unter möglichst realitätsnahen Bedingungen durchgeführt. Gegebenenfalls wird das Insulin zuvor in Reservoirs umgefüllt und unter kontrollierten Bedingungen eingelagert.

In einem dritten Schritt wird die Analyse der generierten Insulinproben durchgeführt. Dabei werden eigene validierte Methoden oder verifizierte Pharmakopöe-Methoden angewendet.

Abbildung 2: Ablauf Insulin Kompatibilitätsstudie

Planung

- Beschaffung der Materialien (Pumpen, Infusionssets, Insulin)
- Herstellung der Halterungsplatte
- Planung der In-use Simulation
- Auswahl und Überprüfung von geeigneten Analysemethoden

⇩

Inkubation

Ggf. Umfüllung des Insulinprodukts in die Reservoirs der Pumpe und Einlagerung bei definierten Bedingungen (Temperatur, Zeit).

⇩

In-use Simulation

Durchführung In-use Simulation passend für die Pumpen und Anforderungen des Kunden (Abbildung 4). Generierte Proben werden bis zur Analyse im Kühlschrank gelagert.

⇩

Insulinanalytik

Analyse der Insulinproben auf die gewünschten Parameter mit validierten eigenen Methoden oder mit verifizierten Pharmakopöe-Methoden (Tabelle 1).

⇩

Studienbericht

Erstellung eines ausführlichen Studienberichts inklusive Diskussion der Resultate und Ursachenanalyse bei unerwarteten Ergebnissen.

⇩

Weitere Experimente

Ggf. Durchführung von weiteren Experimenten (nach Absprache) und unterstützende fachliche Beratung (z.B. für die Einrichtung der Kompatibilitätsstudie bei Behörden).

⇩

Abschluss

Sollten nicht für alle Insulin Markenprodukte und Parameter geeignete Analysemethoden zur Verfügung stehen, können auf Kundenwunsch hin auch noch zusätzliche Methoden implementiert und validiert werden.

Die finalen Ergebnisse, einschliesslich einer Diskussion und Ursachenanalyse bei unerwarteten Ergebnissen, werden in einem ausführlichen Studienbericht zusammengefasst. Soweit möglich, bieten wir auch fachliche Unterstützung an, beispielsweise für die Einreichung der Kompatibilitätsstudie bei Behörden. Während der Durchführung der Studie wird regelmässig über den aktuellen Projektstand informiert und nach Absprache gegebenenfalls Anpassungen vorgenommen.

In-use Simulation

In der In-use Simulation wird eine möglichst realitätsnahe Anwendung der Insulinpumpe durch eine Patientin / einen Patienten unter kontrollierten Laborbedingungen simuliert. Dabei können die Parameter Flussrate, Bolus, Belichtung, Schütteln, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Studiendauer sowie die Wahl des zu testenden Insulinprodukts individuell angepasst werden.

Die Insulinpumpen werden dafür mit Insulin befüllt respektive mit vorgefüllten Reservoirs bestückt. Diese Reservoirs können auf Wunsch auch für eine bestimmte Zeit bei kontrollierten Temperaturen (z.B. 5 °C) gelagert werden, bevor die eigentliche In-use-Simulation beginnt. Damit wird simuliert, dass die Patientin / der Patient das Insulin möglicherweise über eine längere Zeit in den Reservoirs im Kühlschrank lagert bevor es zur Anwendung kommt. Danach werden die Infusionssets an die Insulinpumpe angeschlossen und das ganze System auf einer zuvor individuell hergestellten Halterungsplatte montiert (Abbildung 3). Die vorbereiteten Insulinpumpen werden danach auf einem Horizontalschüttler in einer Klimakammer mit Belichtung platziert (Abbildung 4). Dabei werden Umgebungsbedingungen gewählt, welche typischerweise beim Tragen der Insulinpumpe unter der Kleidung vorherrschen: Temperatur = 37 °C, relative Luftfeuchtigkeit = 60 %. Die tägliche Bewegung der Person sowie das natürliche Tageslicht werden durch Schütteln (150 rpm) und künstliche Beleuchtung simuliert.

Der Fluss der Insulinpumpen wird gestartet und die In-use Simulation beginnt. Wenn gewünscht, können die Infusionssets auch während der Studie ausgetauscht werden, um eine möglichst realitätsnahe Anwendung zu simulieren.

Die Notwendigkeit einer exakten In-use Simulation wird unter anderem am Beispiel des Konservierungsmittels m-Kresol deutlich sichtbar. Dieses kann von den Materialien des Infusionspfads adsorbiert werden, wodurch ein sehr charakteristischer Konzentrationsverlauf entstehen kann (Abbildung 5).

Insulinanalytik

Die Insulinproben aus der In-use Simulation können anschliessend auf verschiedene Parameter analysiert werden, um die Verträglichkeit des Insulinprodukts mit dem Insulinpumpensystem zu überprüfen.

Für die Parameter Gehalt, Verunreinigungen, Höhermolekulares Insulin (HMWP = High-molecular weight protein), Konservierungsmittel, Niacinamid und Treprostinil stehen eigene chemische Analysemethoden zur Verfügung bzw. können Pharmakopöe-Methoden angewendet werden (Tabelle 1). Die Analyse erfolgt dabei mittels Flüssigchromatographie gekoppelt mit UV-Detektion (HPLC-UV). Physikalische Analysemethoden stehen für die Parameter pH-Wert, Partikel (sichtbar und nicht-sichtbare Partikel), Trübung und Farbe zur Verfügung. Ebenfalls kann die Endotoxin Belastung mittels Gel-clot Technik oder quantitativem Test bestimmt werden.

Auf Kundenwunsch können auch Analysemethoden für zusätzliche Parameter oder andere Insulinprodukte implementiert und validiert werden.

Harmonisierung der Analysemethoden

Wie in Tabelle 1 ersichtlich, ist für die Analyse der Parameter Gehalt, Verunreinigungen, Höhermolekulares Insulin und Konservierungsmittel momentan eine Vielzahl von verschiedenen Analysemethoden notwendig. Daher arbeitet Interlabor an einer Harmonisierung der Analytik für die verschiedenen Insulin Markenprodukte. In Zukunft sollen insgesamt drei Analysemethoden (Gehalt + Verunreinigungen, Höhermolekulares Insulin, Konservierungsmittel) angeboten werden können, welche jeweils für alle genannten Markenprodukte angewendet werden können. Dadurch können die Kosten als auch die Bearbeitungszeit von Insulin Medikamentenkompatibilitätsstudien drastisch gesenkt werden.

Abbildung 3:
Setup der Insulinpumpe mit Infusionsset und Glas-Vial (links) sowie individuell hergestellte Halterungsplatte für die Insulinpumpen (rechts).

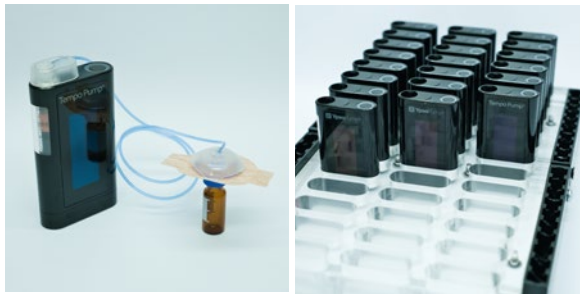


Abbildung 4:
In-use Simulation in der Klimakammer mit Schütteln und künstlicher Belichtung (siehe auch Titelbild)

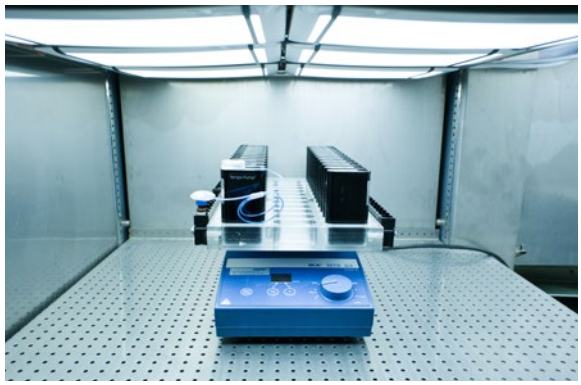


Abbildung 5:
Bestimmung von m-Kresol. In-use Simulation von Insulinpumpen mit Wechsel des Infusionspfads an Tag 3 und Tag 6 (pink). Lagerung einer Insulin Referenz unter den gleichen Bedingungen (blau).

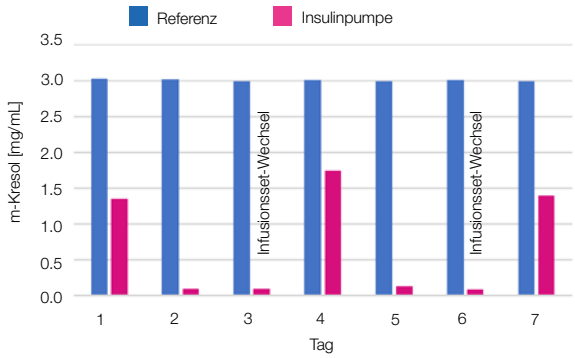


Tabelle 1: Übersicht der Insulinprodukte und Analyseparameter

Insulin Typ	Aspart			Glulisin	Lispro			Human
Markenprodukt	Insulin aspart Sanofi®	NovoRapid®	Fiasp®	Apidra®	Humalog®	Insulin lispro Sanofi®	Lyumjev®	Insuman® Infusat
Insulin Gehalt	•		•	•	•		•	•
Insulin Verunreinigungen	•		•	•	•		•	•
Höhermolekulares Insulin (HMWP)	•		•	•	•		•	•
Konservierungsmittel (Phenol, m-Kresol)	•	•		•			•	•
Niacinamid[1]	-	-	•	-	-	-	-	-
Treprostinil[2]	-	-	-	-	-	-	•	-
pH Wert	•							
Endotoxine	•							
Partikel (sichtbar und nicht-sichtbar)	•							
Trübung	•							
Farbe	•							

• Interlabor • Pharmakopöe (USP) [1]Niacinamid ist nur in Fiasp® enthalten [2]Treprostinil ist nur in Lyumjev® enthalten

Extractables/Leachables Studien

Neben der Kompatibilität des Insulinprodukts mit dem Insulinpumpensystem soll häufig auch zusätzlich nachgewiesen werden, dass während der Anwendung der Insulinpumpe keine Substanzen aus dem Infusionssystem freigesetzt werden, die das Medikament verunreinigen könnten. Bei diesen «Extractables/Leachables» Studien (durchgeführt gemäss ISO 10993) wird ebenfalls eine In-use Simulation durchgeführt und die Insulinproben danach mittels Flüssig-/Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie (UPLC-MS/GC-MS) auf die Anwesenheit von unerwünschten Substanzen (NIAS = Non Intentially Added Substances) untersucht. Solche Substanzen können typischerweise Weichmacher aus Kunststoffkomponenten oder Bestandteile von Klebstoffen sein. Dabei kann gezielt nach bekannten Substanzen gesucht werden oder es kann ein Screening mit anschliessendem Datenbankabgleich durchgeführt werden. Von nicht identifizierten Substanzen können bei Bedarf weiterführende Strukturuntersuchungen (z.B. MS/MS Analysen) durchgeführt werden. In Zusammenarbeit mit einem externen Experten können auf Wunsch auch toxikologische Gutachten der gefundenen Substanzen erstellt werden.

Fazit

Mit steigender Anzahl an Typ-1-Diabetes Patienten spielen Infusionssysteme für die Insulintherapie eine zentrale Rolle. Dabei muss die Verträglichkeit des Insulinprodukts mit dem Insulinpumpensystem mittels einer Medikamentenkompatibilitätsstudie nachgewiesen werden. Interlabor hat dazu ein umfangreiches Konzept erarbeitet:

- Massgeschneiderte Planung und Durchführung von Medikamentenkompatibilitätsstudien für Insulinpumpensysteme
- Validierte Analysemethoden für diverse Parameter und Insulinprodukte
- Neuentwicklung von Methoden für andere Parameter und Insulinprodukte möglich
- Vereinheitlichte zeit- und kostensparende Analysemethoden ab Frühling/Sommer 2025 verfügbar
- Fachtechnische Beratung und Unterstützung für Einreichungen bei Behörden
- Regelmässige Updates während des Projekts und direkter Ansprechpartner

Referenzen

[1] International Diabetes Federation, "Diabetes Facts & Figures", 2021, gefunden unter: https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/, abgerufen am: 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, abgerufen: am 01.11.2024.

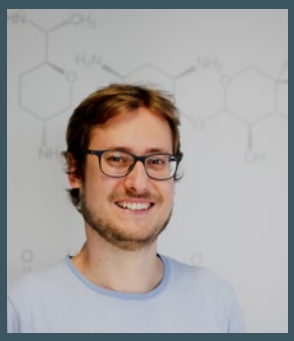
[5] Yomato et. al., "Separation of B-3-monodesamidoinsulin from human insulin by high-performance liquid chromatography under alkaline conditions", Journal of Chromatography A, 1996, 771:89-96.

[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", gefunden unter: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745, abgerufen am: 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, gefunden unter: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/infusion-pumps-total-product-life-cycle, abgerufen am: 01.11.2024.

Autor



Dr. Fabian Schwizer
Projektleiter F&E

INTERLABOR
BELP AG

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

Öffnungszeiten
Montag bis Freitag
07.30 – 12.00 Uhr
13.30 – 17.00 Uhr

Follow us!
Analytics with passion