



Sécurisation de la perfusion

Montages complexes: modélisation

Bertrand Décaudin

Service Pharmacie Stérilisation
Centre Hospitalier de Dunkerque

Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin

Introduction

- Définition du perfuseur
 - *dispositif permettant d'administrer un liquide à vitesse lente déterminée*

Dictionnaire des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Académie Nationale de Pharmacie

- Définition simple mais ...
 - Est-ce si simple ?
 - Est-on vraiment certain que les concentrations de sortie sont celles que l'on suppose ?
 - Est-on vraiment certain que la quantité de principe actif théoriquement administrée arrive dans l'organisme ?



Objectifs

■ Objectif 1

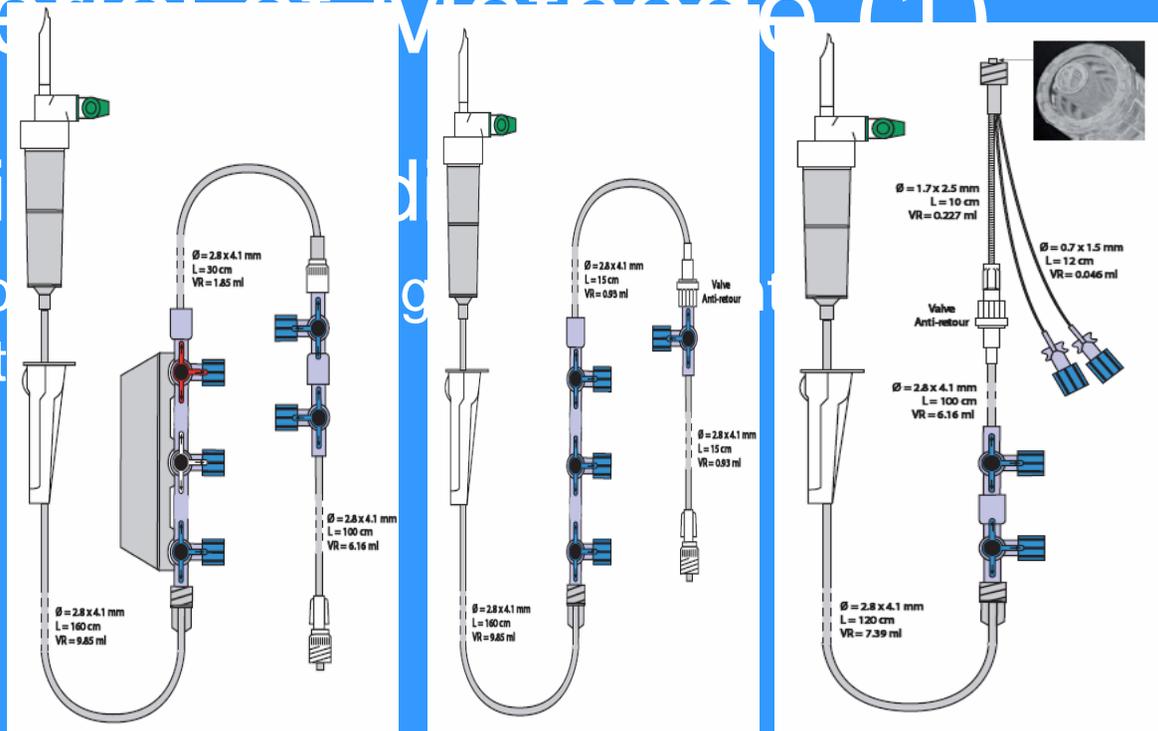
- Observer l'évolution des concentrations de plusieurs produits perfusés en simultané à la sortie d'un système de perfusion

■ Objectif 2

- Comparer deux groupes de systèmes de montage différents :
 - 1 montage (M2) standard
 - 2 montages (M4 et M5) dits « optimisés »,

Matériel et Méthode (1)

- Description de la méthode
- Tous les matériels sont fournis par Doran Int



	M2	M4	M5
Accès distal	100 cm (V R 6,16 ml)	15 cm + VAR (V R 0,93 ml)	12 cm + VAR (V R 0,046 ml)
Accès médian	130 cm	30 cm	110 cm
Accès proximal	130 cm	30 cm	110 cm



Matériel et Méthode (2)

- 3 types de principes d'actifs ont été utilisés
 - Principe actif A (Pa)
 - Principe actif B (Pb)
 - Principe actif C (Pc)

- Procédure d'administration
 - Identique pour tous les systèmes d'administration

	Site d'administration	Débit (ml/h)	Durée (min)	Début (min)
Hydratation		90	Expérience	avant
Pc	Proximal	15 /10/7	10/5/ TR	0/10/15
Pb	Médian	7	TR	95
Pa	Distal	7	TR	155

Matériel et Méthode (3)

- Dosage par **Spectrophotométrie UV**
 - Lambda25° (PerkinElmer®) couplé au logiciel UVWinlab
 - Spectre déterminé par 1 mesure tous les 0,5 nm entre 200 et 320 nm
- Spectres interprétés par PLS (**Régression Linéaire partielle**) dans le logiciel XLSTAT(Addinsoft®)
 - Dosage en 1 étape des 3 principes actifs
 - Erreurs relatives < 5% pour les 3 produits
 - Méthode validée et soumise pour publication dans Analytical Letters



Matériel et Méthode (4)

- Pour déterminer les profils d'évolution des concentrations au cours du temps
 - 1 prélèvement / 30 secondes
 - Durée d'expériences = 220 min
- Chaque dispositif est testé 5 fois

Matériel et Méthode (5)

- Paramètres étudiés
 - Profil d'évolution des concentrations
 - Détermination de l'efficacité des changements de débit

$$Eff = \frac{SSC}{Cpl \times Tpl}$$

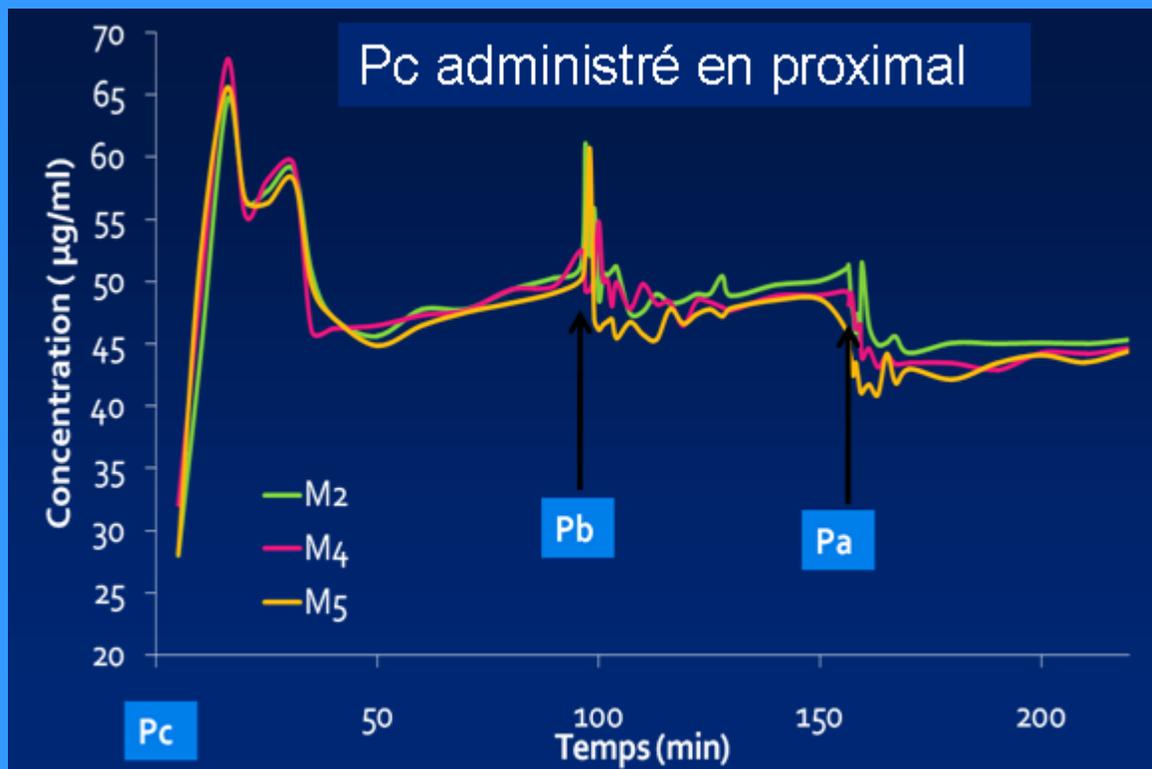
- Efficacité = Quantité réellement administrée / Quantité théorique supposée administrée
- Évaluation statistique ⇔ test de Mann & Whitney



Résultats

Accès proximal

- PA administré par l'accès proximal
 - Profil d'évolution des concentrations

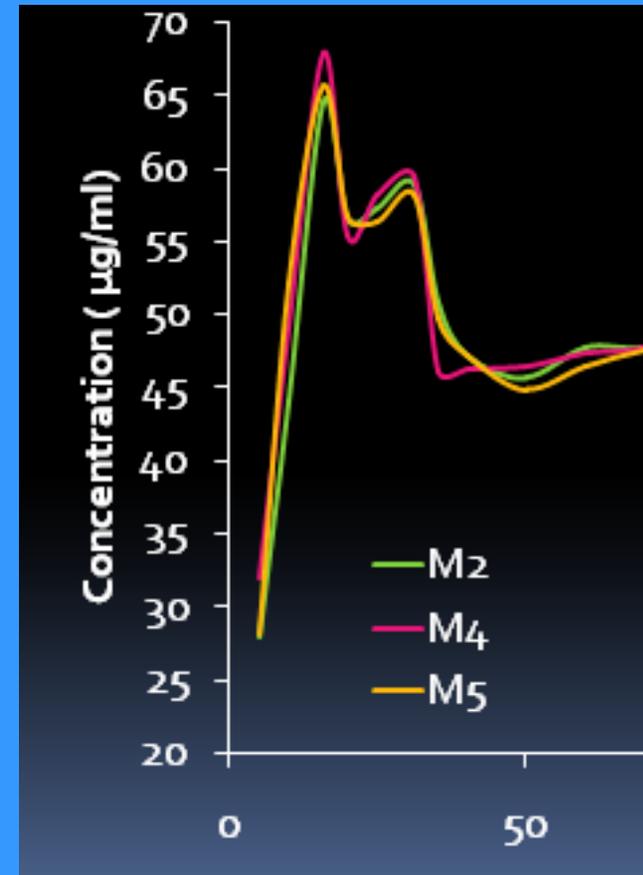




Résultats

Accès proximal

- PA administré par l'accès proximal
 - **Interprétation de la courbe**
 - ➔ M4
 - Réponse + rapide aux variations de débit
 - Obtention + rapide de la concentration cible
 - ➔ Effet de la VAR et du plus faible volume résiduel ???



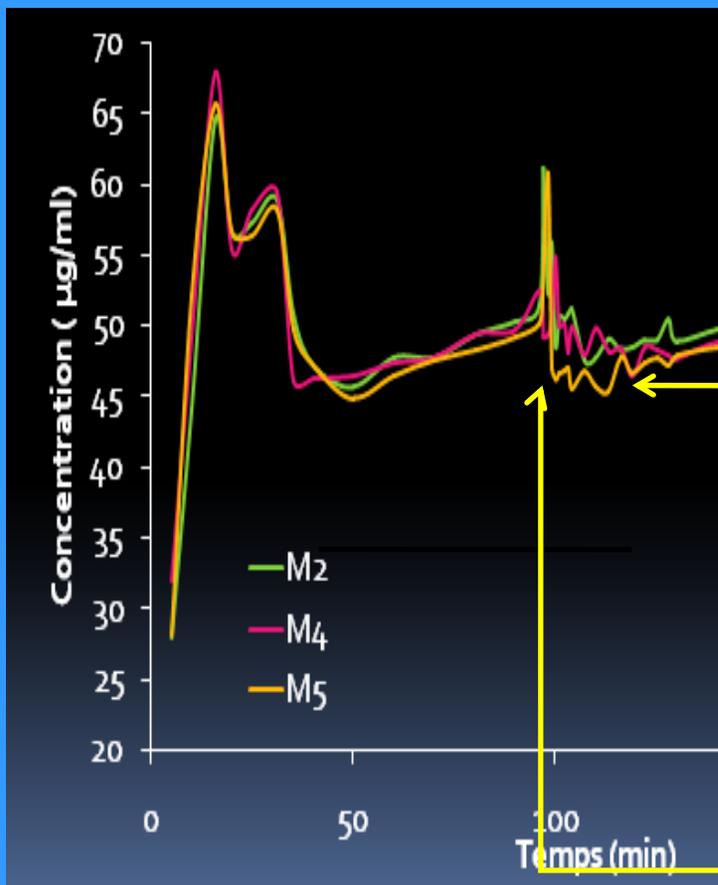
16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin



Résultats

Accès proximal



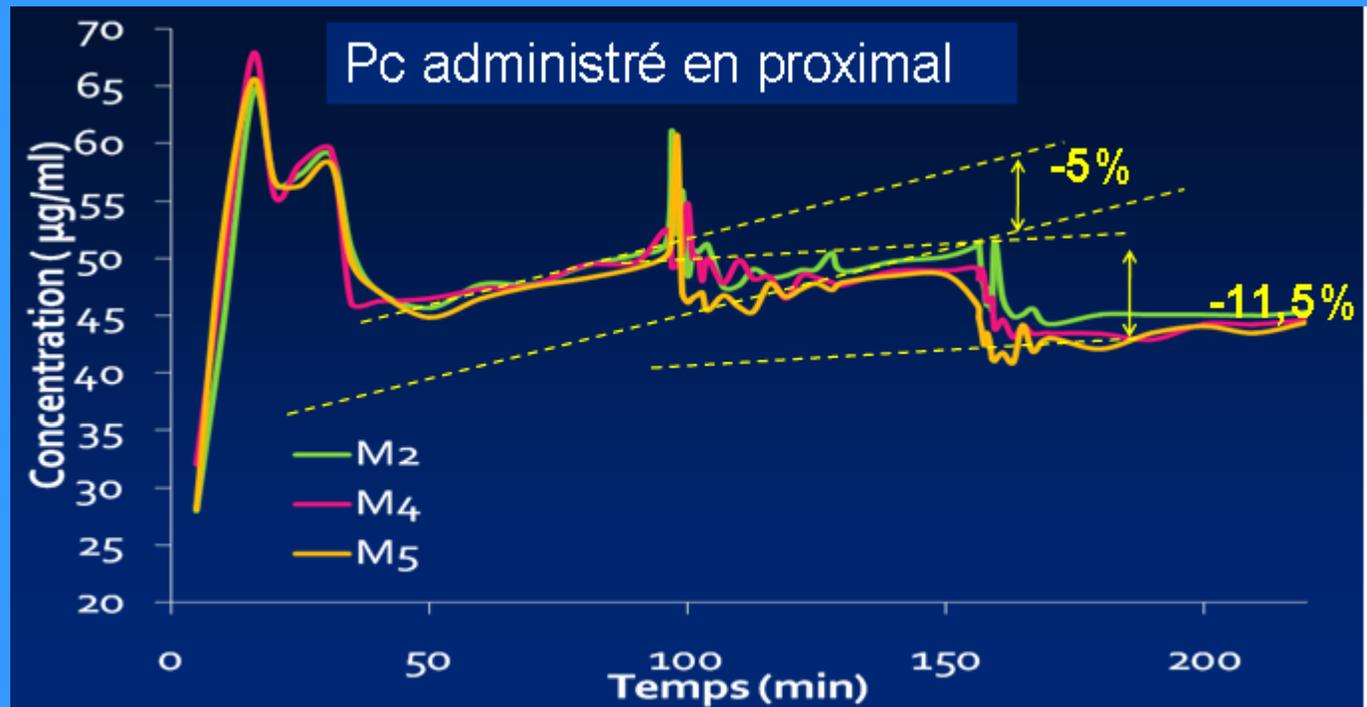
- PA administré par l'accès proximal
 - L'ajout d'un produit en accès médian provoque
 - Une perturbation de l'écoulement
 - Un effet bolus : **+ 24 %**
 - Effet « pousoir » de l'introduction de Pb en accès médian



Résultats

Accès proximal

- PA administré par l'accès proximal
 - Effet de dilution des concentrations dû à la perfusion d'un nouveau produit quand celui-ci est réalisé en proximal





Résultats

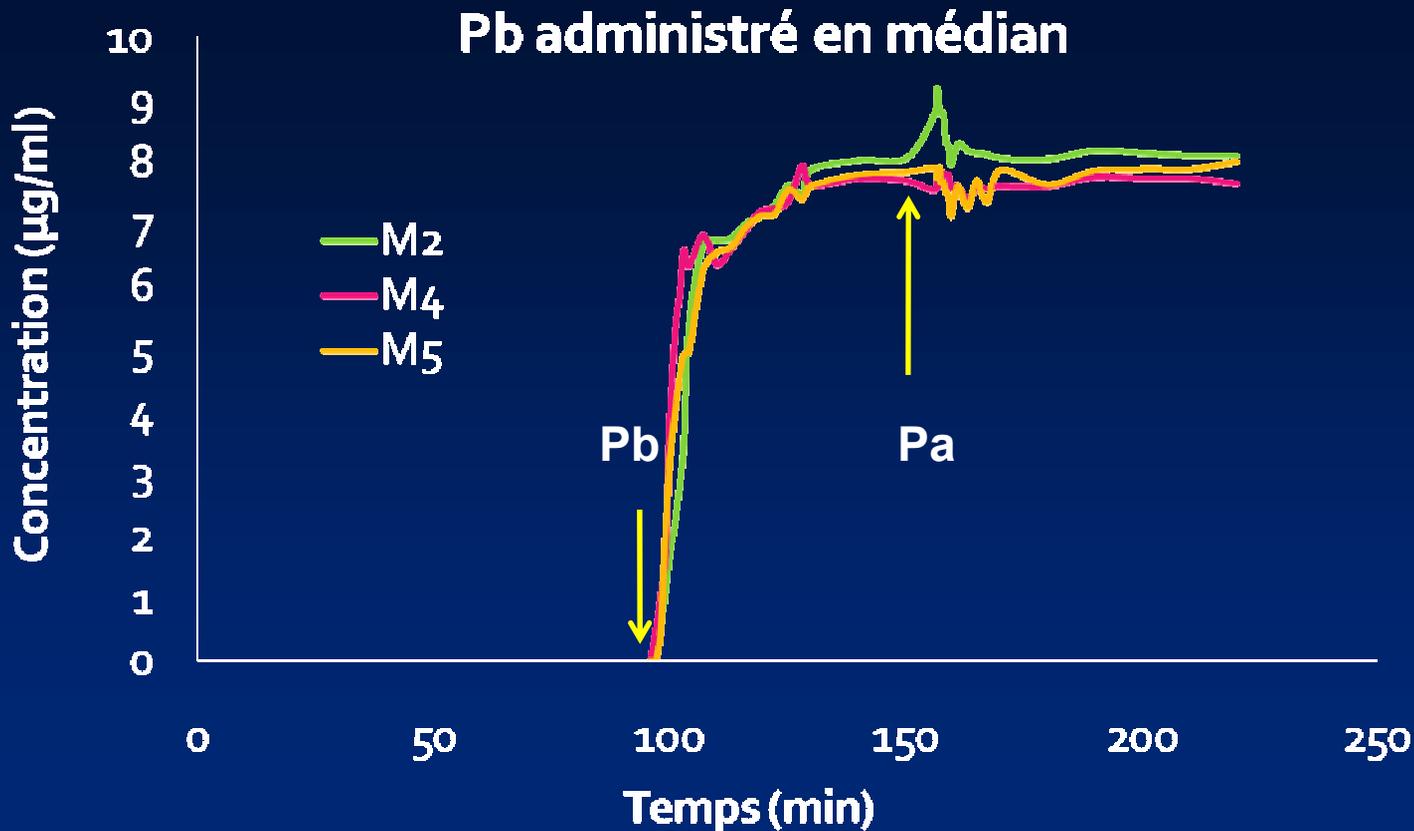
Accès proximal

- PA administré par l'accès proximal
 - Effet de dilution
 - Mais augmentation du débit liée à la perfusion d'un nouveau produit
- ➔ Faible variation de la quantité administrée



Résultats

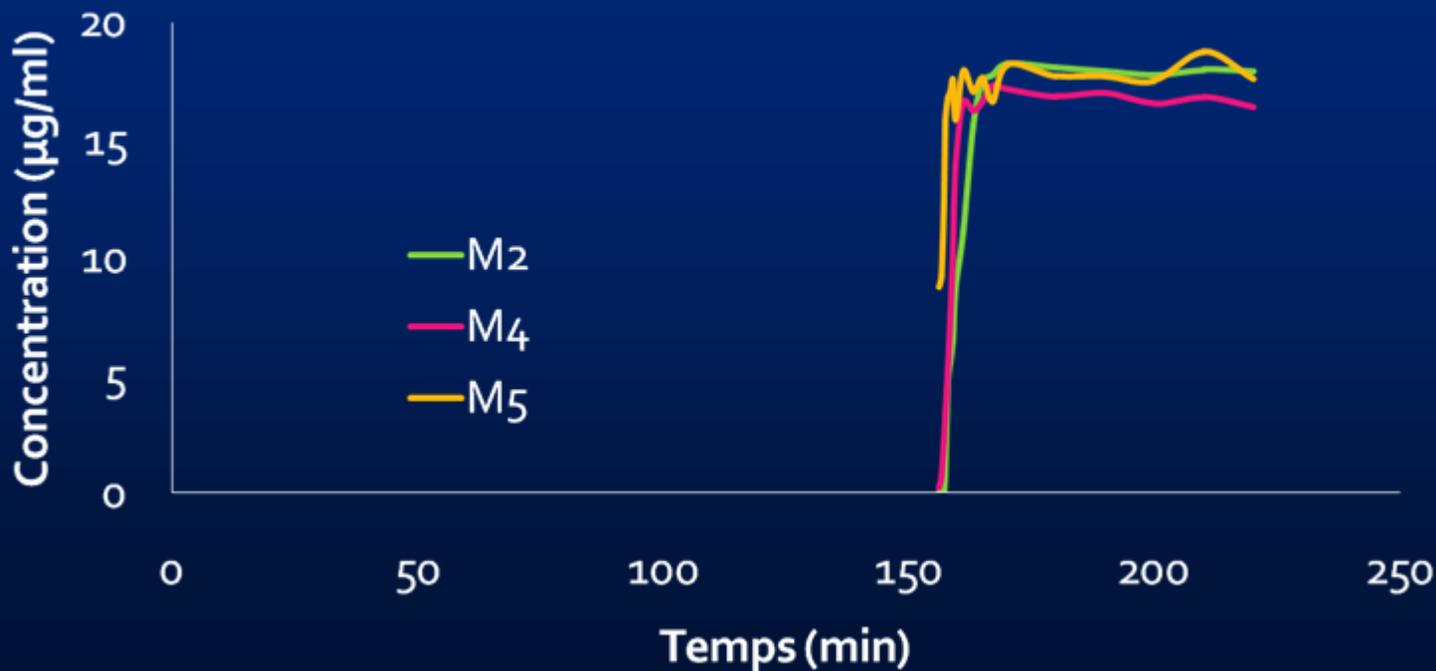
Accès médian



Sur le produit injecté en médian : aucune différence significative n' a été mise en évidence entre les différents systèmes testés.

Résultats Accès distal

Pa administré en distal



→ Apparition de différences entre les dispositifs testé

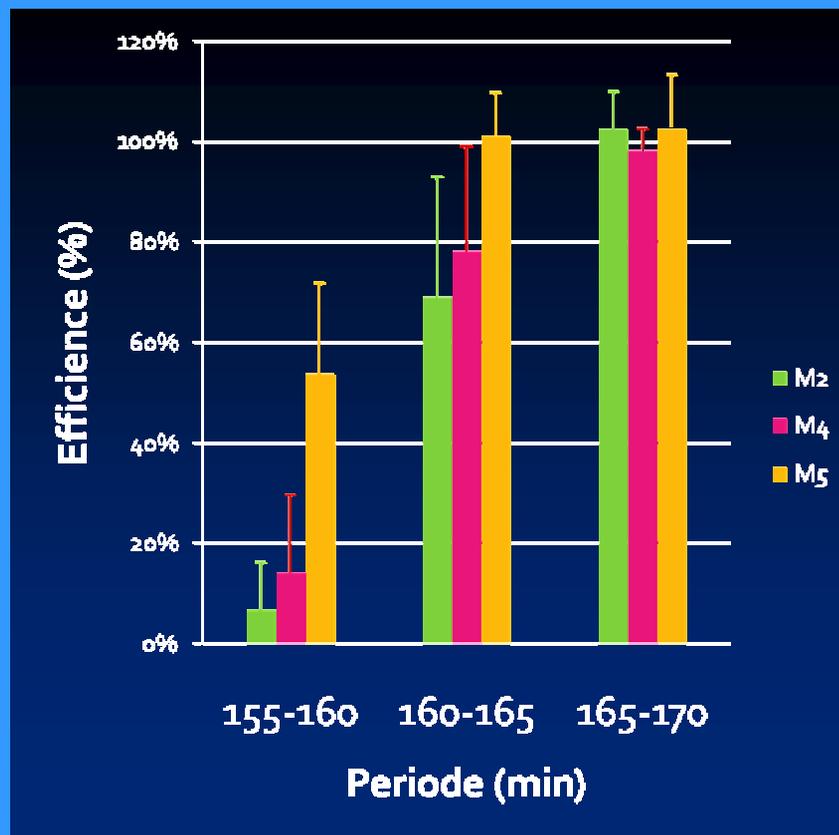
16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin



Résultats Accès distal

- PA administré par l'accès distal
 - Données d'efficacité





Résultats Accès distal

P 155-160	M2	M4	M5
M2	1		
M4	2,1 (p=0,381)	1	
M5	7,9 (p=0,008)	3,8 (p=0,008)	1

P 160-165	M2	M4	M5
M2	1		
M4	1,13 (p=0,841)	1	
M5	1,47 (p=0,016)	1,29 (p=0,032)	1

P 165-170	M2	M4	M5
M2	1		
M4	0,96 (p= 0,548)	1	
M5	1,00 (p=0,841)	1,04 (p=0,421)	1



Étape 2

- Nous avons montré une différence entre les différents dispositifs, mais...
 - Les différences sont elles conservées au cours du temps ?
 - Avons-nous le même comportement quand le débit est adapté à la hausse ou à la baisse ?
 - Les différences sont elles dues aux VAR ou la longueur des tubulures ?



Matériel et Méthode

- 2 dispositifs comparés : M2 et M5
- Les mêmes principes actifs utilisés
- Les mêmes débits pour Pc, Pb que lors de l'étape 1.
- Pa, toujours administré en distal mais les débits ont été les suivants

	Temps (min)	Débit (ml/h)
Stabilisation Pc et Pa		
Début de l'injection Pa	T = 0	7
	T = 10	11
	T = 20	14
	T = 30	11
	T = 40	7

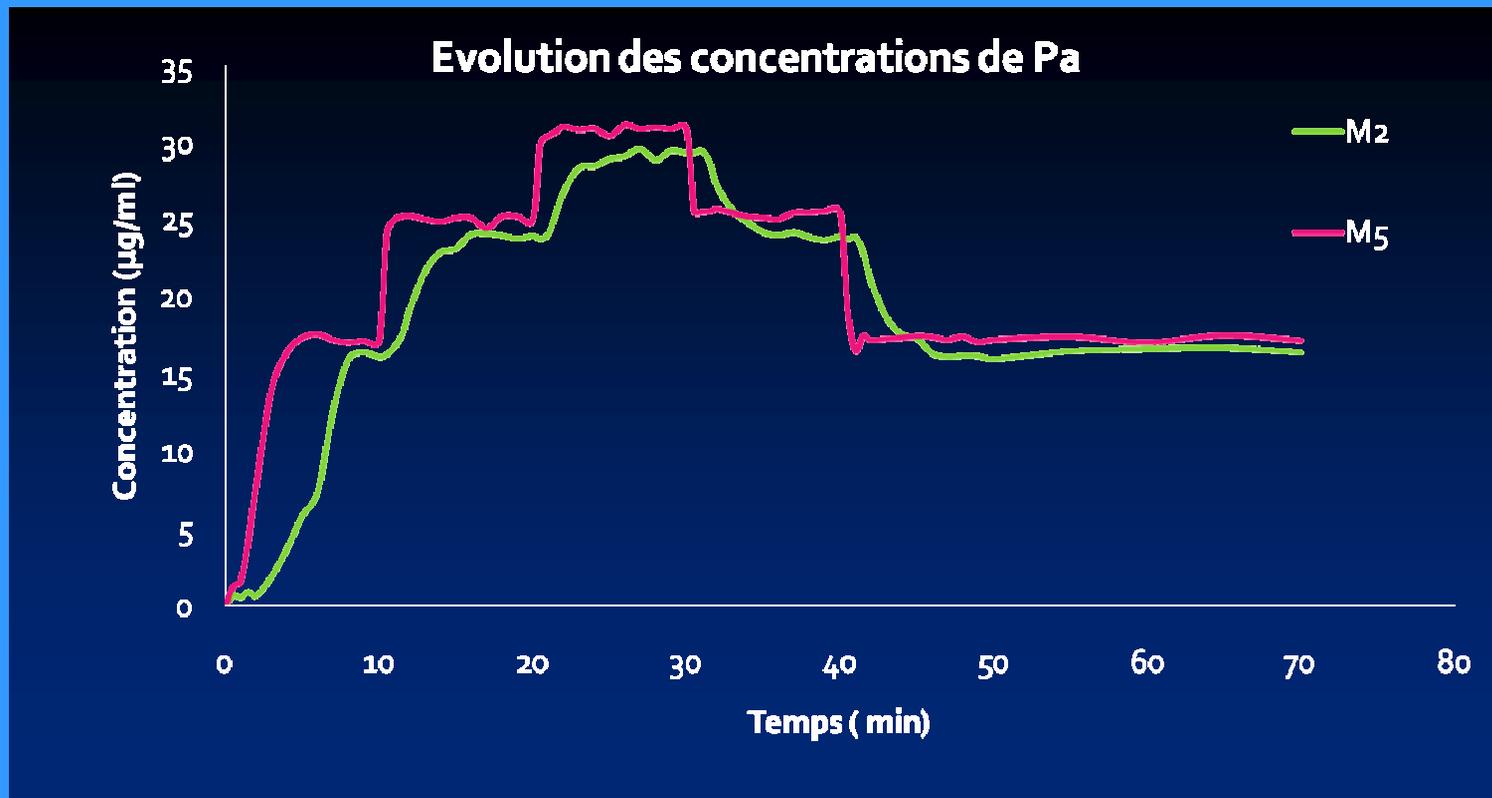


Matériel et Méthode

- Chaque système testé 5 fois
- Utilisation des mêmes paramètres
 - Profils de concentration de P_a
 - Efficience
 - Concentration au plateau
- Test de Mann et Whitney



Résultats



- Réponse plus lente de M2 /M5
- Obtention de la concentration cible plus rapide avec M5

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

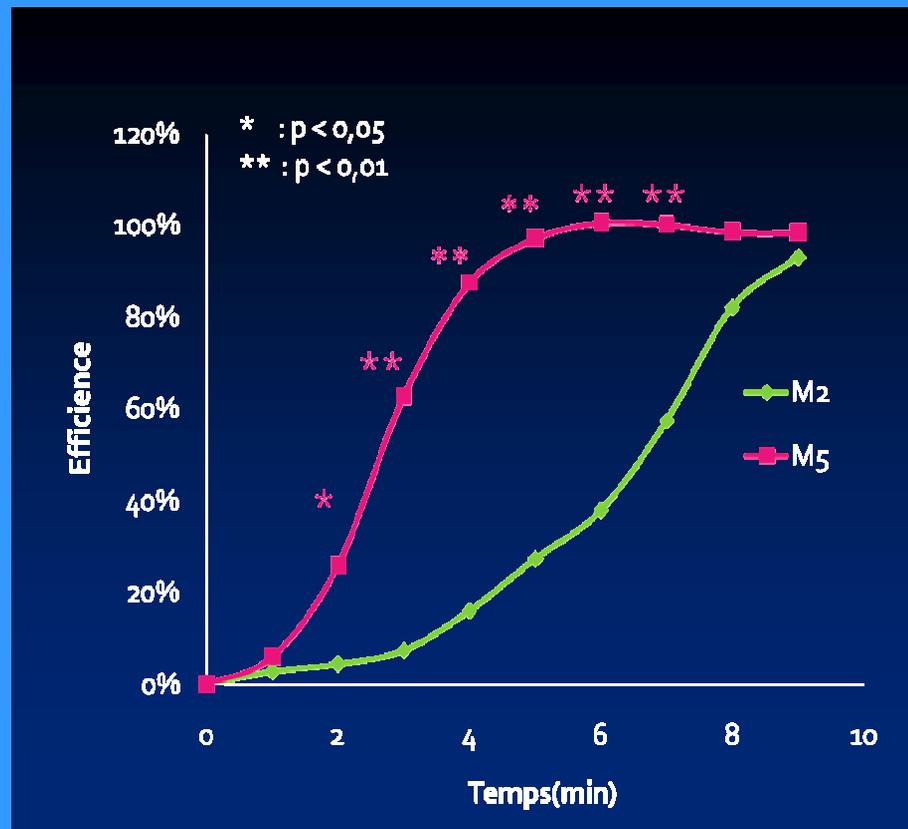
Bertrand Décaudin

L'efficacité de 100% est obtenue en 5 minutes avec M5 alors que l'efficacité est encore de 27 % avec M2

La différence est statistiquement significative entre 2 et 8 min

Ce résultat confirme le résultat de l'expérience précédente

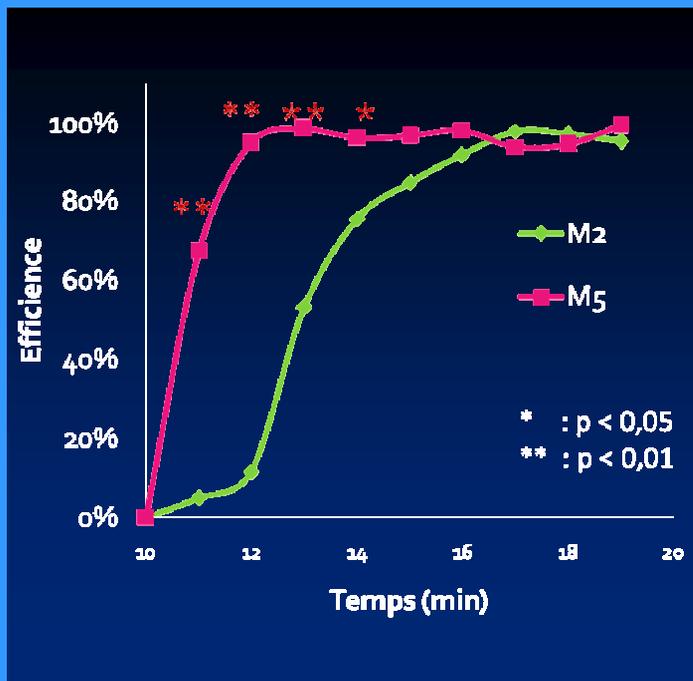
Résultats



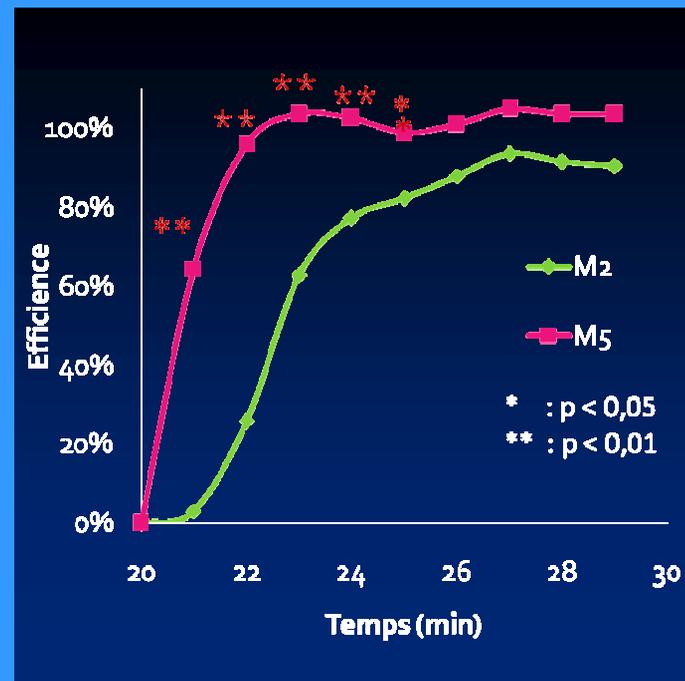


Résultats

Augmentation du débit de 7 à 11 ml/h



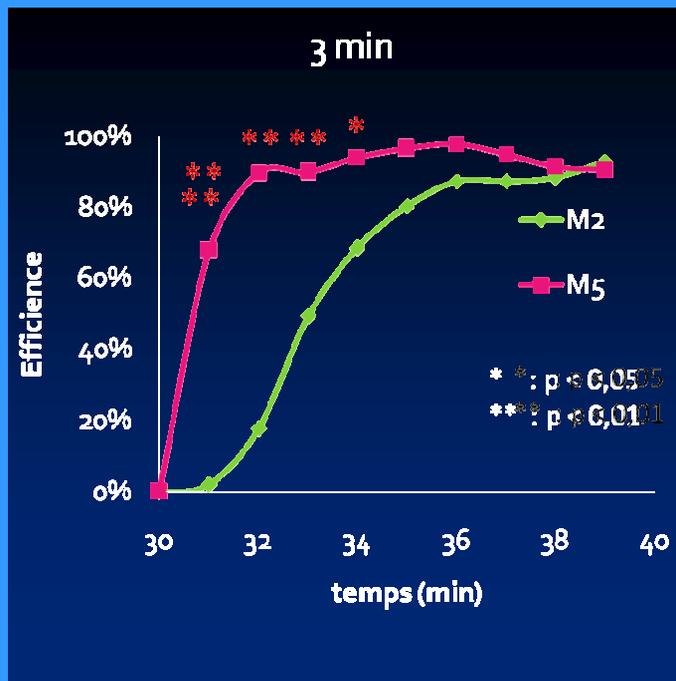
Augmentation du débit de 11 à 14 ml/h



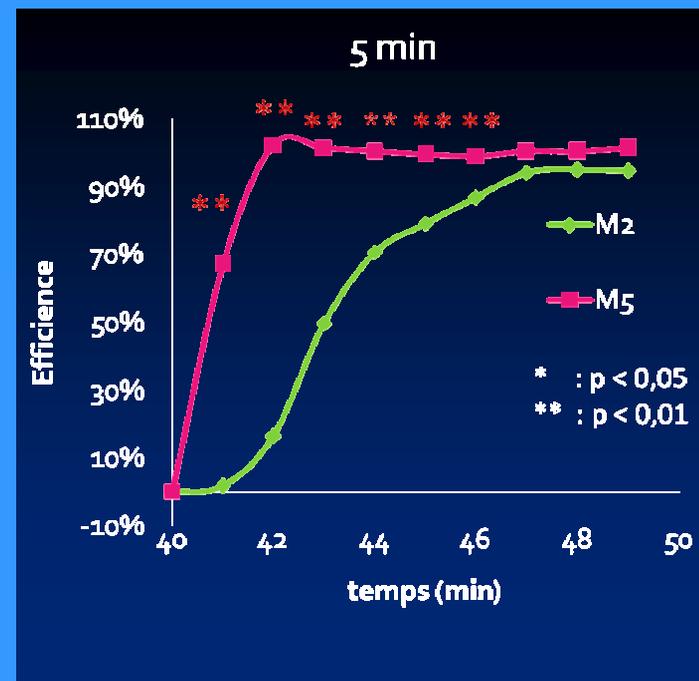


Résultats

Réduction du débit de 14 à 11 ml/h



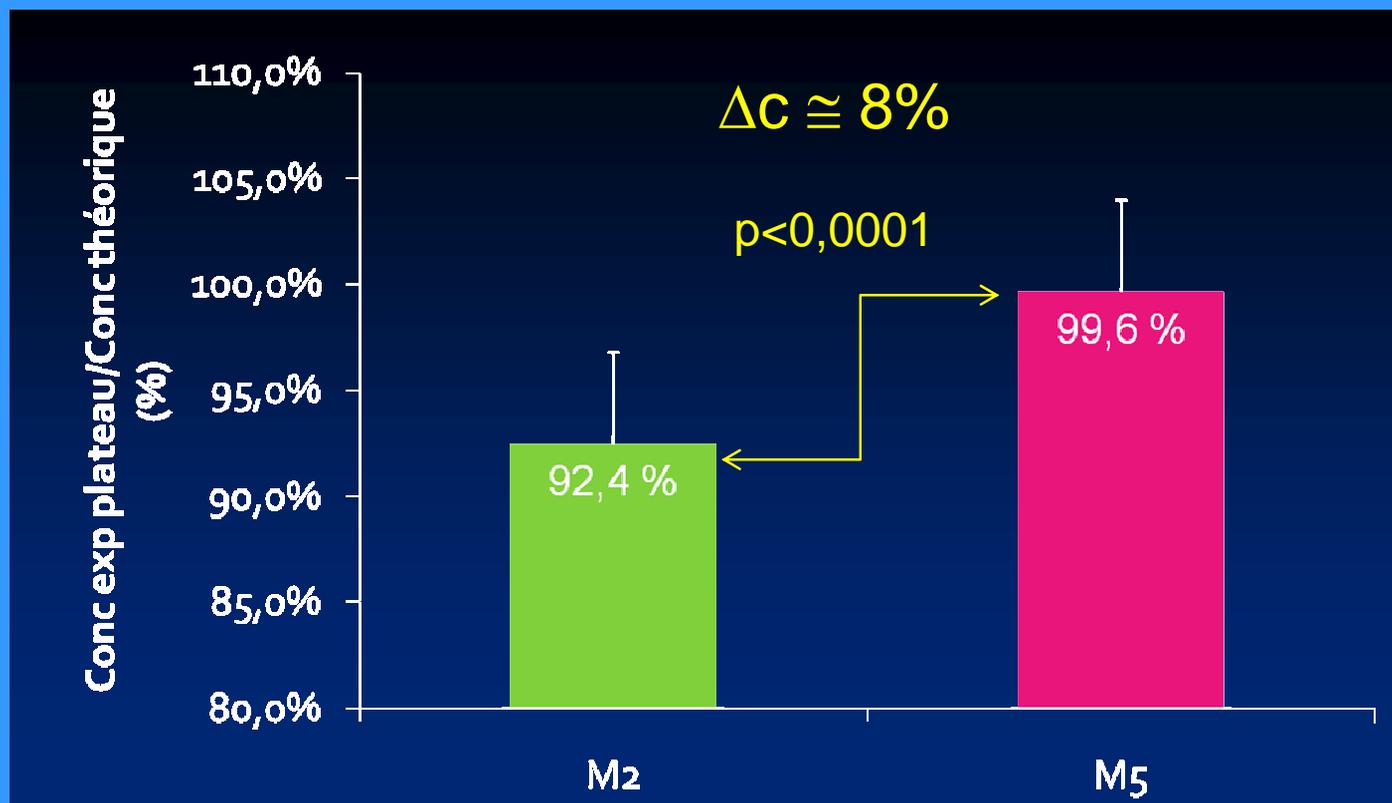
Réduction du débit de 11 à 7 ml/h





Résultats

L'analyse des concentrations au plateau montre une différence statistique entre M2 et M5

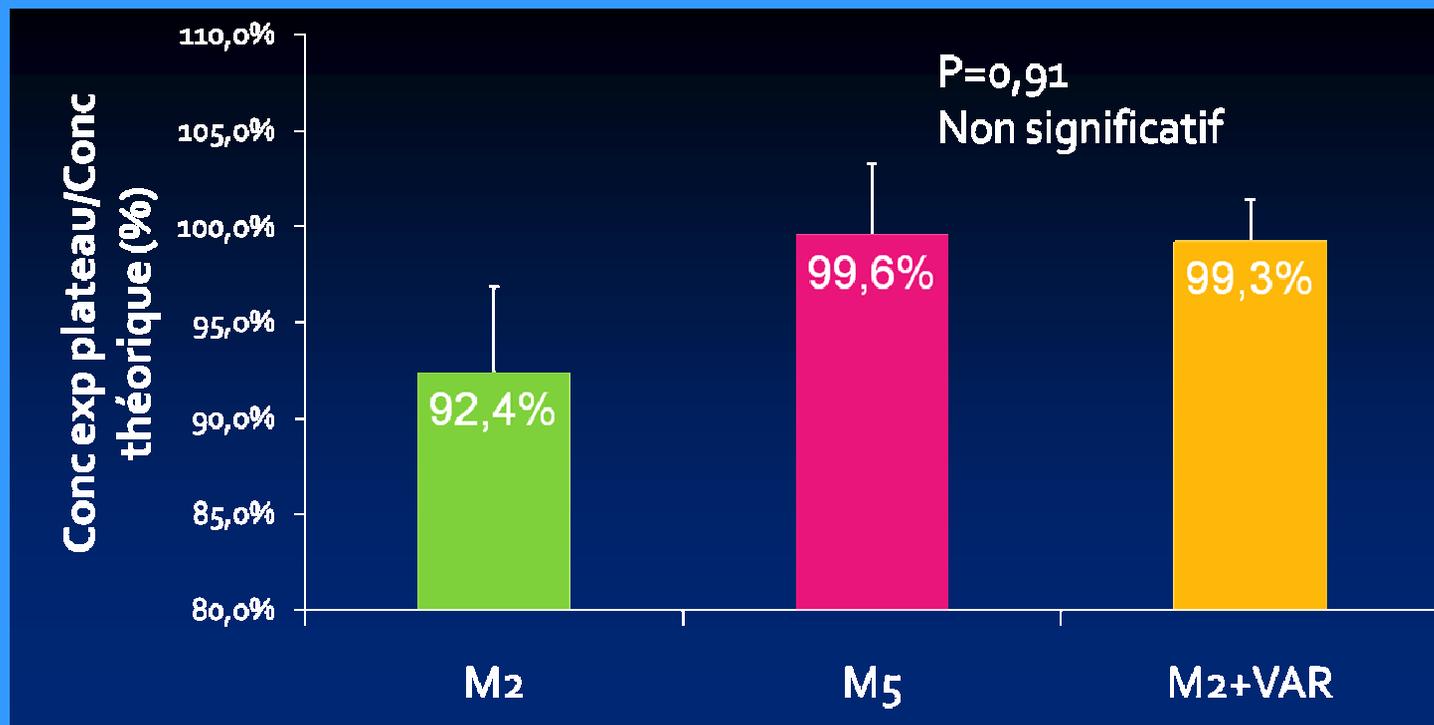




Résultats

Différence entre M2 et M5 \Leftrightarrow Absence de VAR pour M2.

→ Introduction d'une VAR dans M2





Conclusion étape 2

- Tous les systèmes de Perfusion complexe ne sont pas équivalents
- Volume résiduel est lié à la vitesse d'obtention de la concentration au plateau
- VAR est liée à la valeur de la concentration au plateau



Étape 3

- Existe –t’il une relation entre l’efficacité et le Volume résiduel ?
- En d’autres termes, est-il possible pour un médecin d’optimiser sa thérapeutique en choisissant le meilleur système ?



Matériel et Méthode

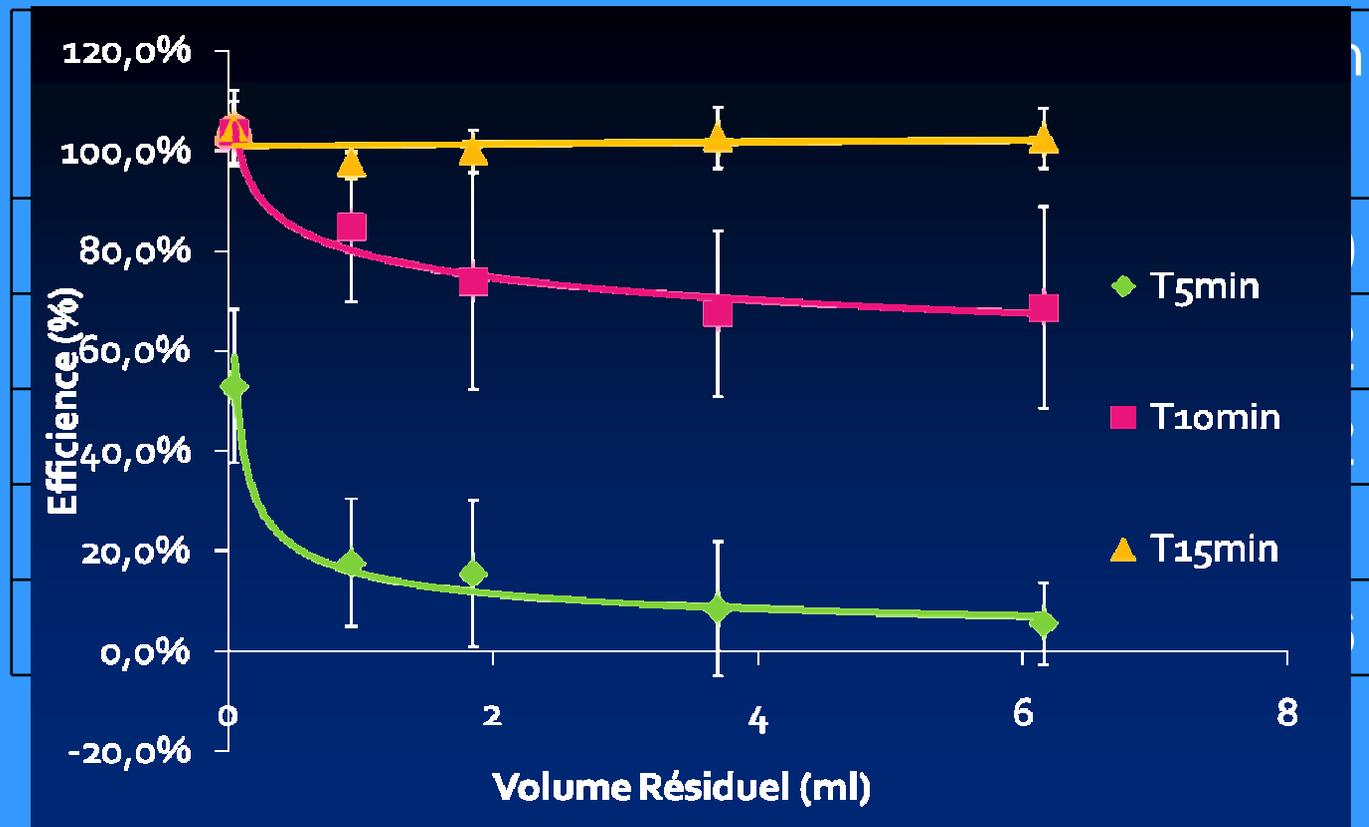
- Les mêmes principes actifs utilisés
- Les mêmes débits pour Pc, Pb que lors de l'étape 1.
- Les données interprétées ont été déterminées à 5, 10, 15 minutes, après le début de l'administration.
- 5 dispositifs ont été testés avec des volumes résiduels différents

	Volume résiduel	commercialisé
M2	6,16 ml	Oui
D4	3,7 ml	non
D2	1,85 ml	non
M4	0,93 ml	Oui
M5	0,046 ml	Oui

- Chaque système testé 5 fois
- Utilisation des mêmes paramètres :
 - Profils de concentration de Pa
 - Efficience
 - Concentration au plateau
- Régression non linéaire multiple
- Test de corrélation de Pearson



Résultats



Résultats

- Relation reliant l'efficacité (Eff), le volume résiduel (VR) et le temps.

$$\text{Eff} = -0,106 - 0,342 * \text{VR} + 0,119 * \text{Temps} + 9,18\text{E-}02 * \text{VR}^2 - 7,57\text{E-}03 * \text{VR}^3$$

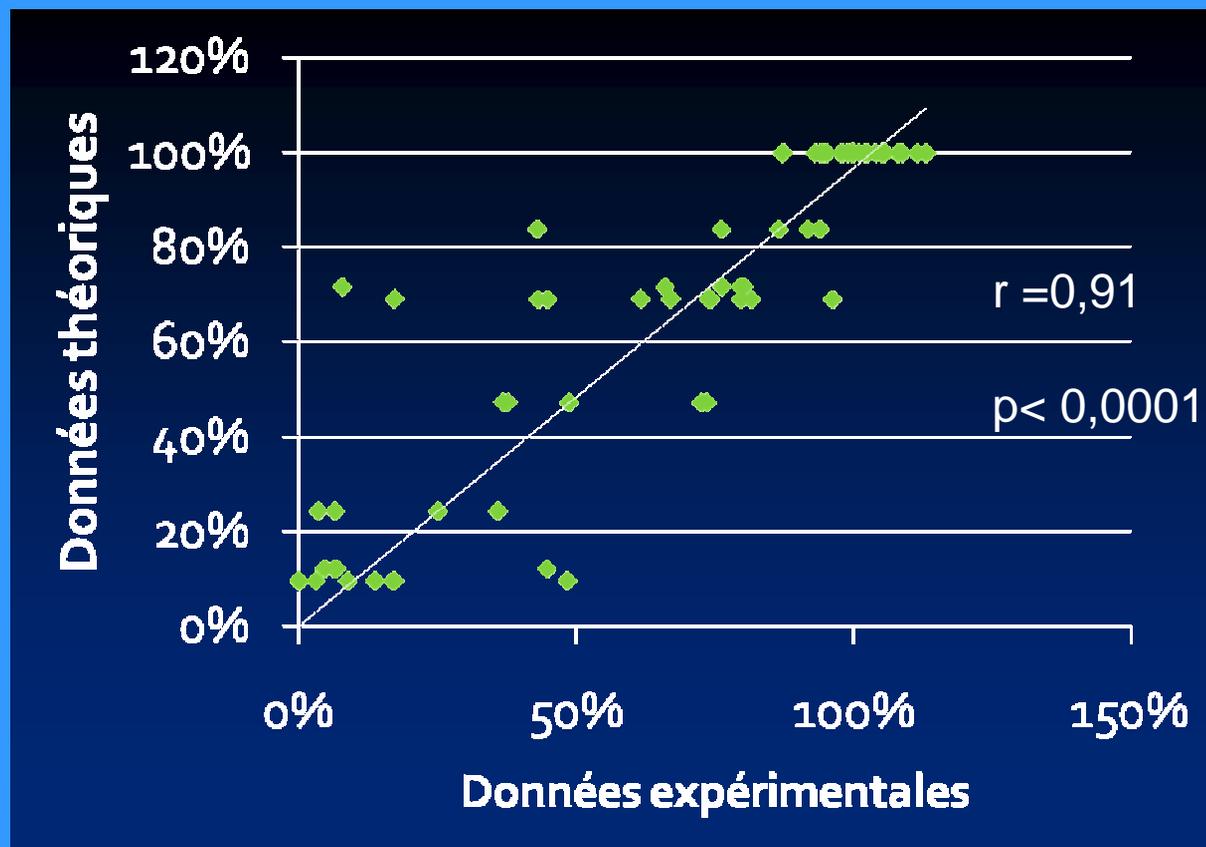
($r^2 = 0,990$).

- Si on détermine la corrélation entre les valeurs expérimentales et théoriques avec

$$\text{Eff} \leq 100 \%$$



Résultats



- Il existe une excellente corrélation entre les données expérimentales et calculées.

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin



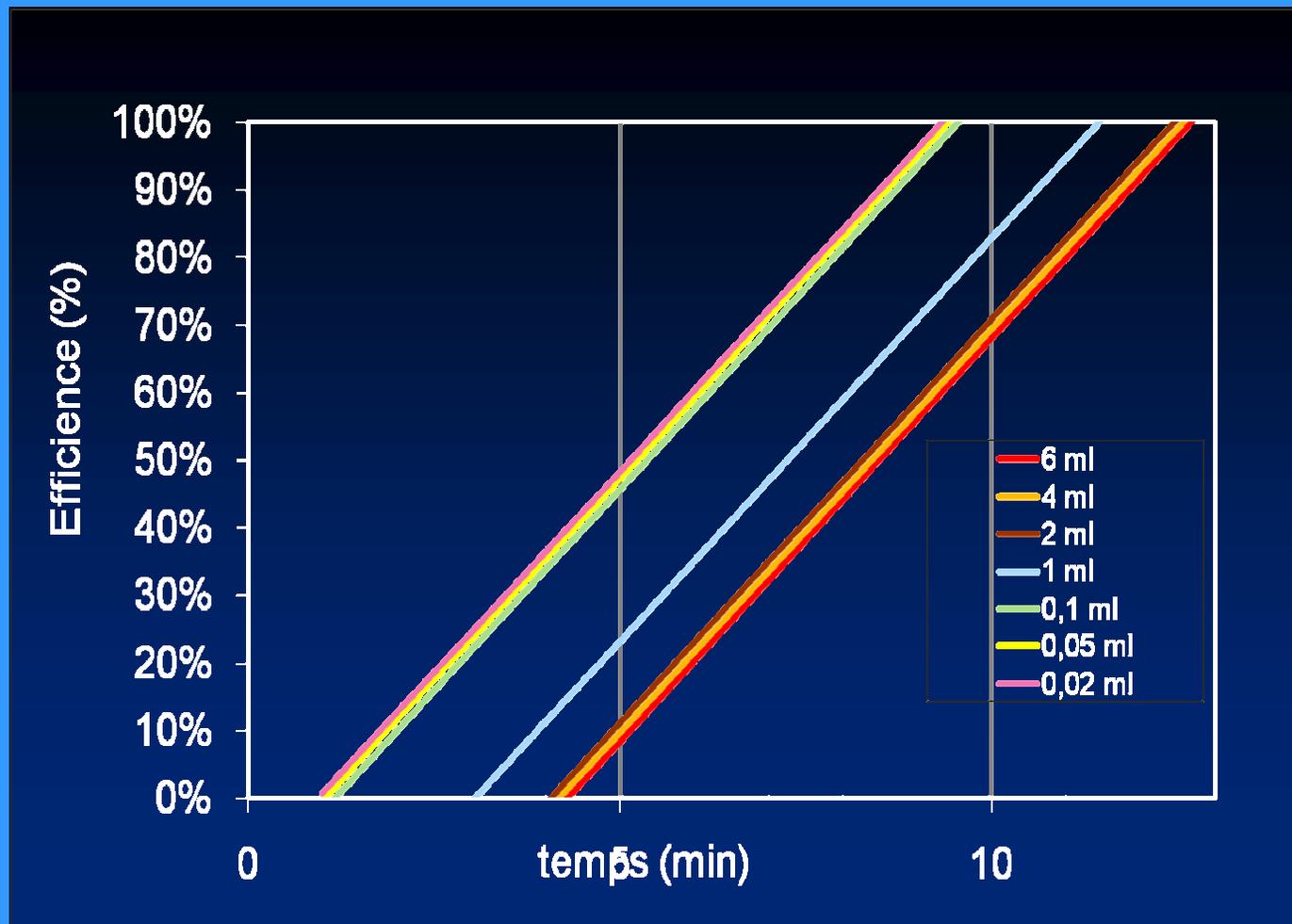
Résultats

- Temps \Leftrightarrow dimension 1

→ abaque d'efficiencie en fonction
du temps représentée par des
droites



Résultats





Conclusion

- **Impact du montage**
 - Éléments présents sur la ligne de perfusion
 - Volume résiduel
- **Modélisation possible**
 - Selon les conditions
 - Selon le montage
- **Travail à poursuivre**

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin