



Incompatibilités DM/Médicament ou Matériau dans le temps

Définitions analytique

G Grimandi

Pharmacie centrale
CHU Nantes

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes



Historique

Interactions DM - Médicaments

Question ancienne posée par les galénistes

- Stabilité des médicaments après **reconstitution**

Question nouvelle

- Association médicament-dispositif médical (coating, loading, ...ing...)

Question non posée

- Interactions non évaluées liées à la « pratique courante »
 - « Rinçage » de prothèses en polymère dans des solutions d'antibiotiques
 - Addition de substances opacifiantes dans des ciments orthopédiques
 - Utilisation du Lipiodol en radiologie interventionnelle
 - ...

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes



Définitions

- Modèle « simple » d'association médicament – DM
 - Poche ou flacon contenant le ou les médicaments
 - Perfuseur ou tubulure pour pompe ou pousse seringue
 - Robinet, valve antiretour, raccords
 - ✓ Accès vasculaire: cathéters courts catheters longs- sites implantables
- Modèle « complexe » d'association médicament – DM
 - Réservoir (oxygénateurs) contenant du sang et des médicaments
 - circuit – filtres
 - Accès vasculaires: canules
- Association médicaments - polymères ⇒ interactions

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Industrie du médicament
AMM

Définitions

Ce qui doit être recherché

Compatibilité

Absence d'effets toxiques
Obtention de l'effet attendu
Pharmacologique
Biofonctionnalité
Biocompatibilité

Industrie du DM
Marquage CE

Médicaments

Pharmacologie
Pharmacocinétique
Dose thérapeutique
Procédés de fabrication
Contrôles

Dispositif médical

Indications
Classe
Procédés de fabrication
Contrôles
Evaluation clinique



Définitions

- Qui est responsable de la réponse à la question ?

**L'industriel qui
fabrique le
médicament
mais qui valide
rarement des
dispositifs médicaux
ou des spécifications
techniques de
dispositifs médicaux**

**L'industriel qui
fabrique le DM pour
une utilisation
polyvalente et dans
l'objectif de
satisfaire des
critères
ergonomiques**

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Définitions

- Qui est responsable de la réponse à la question ?

Le pharmacien qui ne dispose pas des données techniques de fabrication des dispositifs médicaux mais qui dispose du dossier technique du médicament et qui dispense ou prépare les médicaments

Le prescripteur qui se pose rarement la question mais qui en tout état de cause ne dispose pas des données suffisantes

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Définitions

- Qui est responsable de la réponse à la question ?

L'infirmier (e) qui administre un médicament ou une préparation, qui n'est pas formé à cet aspect technique et qui suppose que quelqu'un y a réfléchi

L'état (AFSSaPS, AFSSA ...)

« L'utilisateur » qui se réveillera à un moment et qui en tout état de cause aura le mot de la fin



Définitions

- Interactions immédiates DM- Médicaments
- Interactions à long terme DM- Médicaments

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes



Définitions

Eléments à prendre en compte : Médicaments

- Adsorption, absorption, diffusion, inactivation
 - Directe dans un contenant
 - Stabilité de solutions
 - Au cours d'un acte
 - Hémodialyse
 - ✓ Influence de la nature de la membrane sur le passage du dinitrate d'isosorbide et de son métabolite actif au cours de la dialyse; Baguet et al 1997.
 - CEC
 - ✓ Administration d'héparine

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Définitions

Eléments à prendre en compte: Dispositif médical

- Modification des propriétés mécaniques
 - Sutures résorbables?
 - Rampes de robinets
 - Connecteurs
 - Cathéters
 -
- Modification d'état
 - Réticulation *in vivo* de solutions d'hydrogel composées d'hydroxypropylméthylcellulose silanisée sous l'influence du pH des milieux physiologiques
 - ✓ état liquide \Rightarrow état solide
- Fixation de médicaments avec ou sans libération *in vivo*
 - DM dits actifs (terme impropre)
 - DM actifs sans le savoir

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes



Définitions

- De nombreuses données sur les interactions contenant - contenu
 - Connaissances valables « un jour » dans des conditions expérimentales précises
 - ⇒ Pas de changement dans les médicaments utilisés
 - Choix de l'utilisateur
 - Process de fabrication (industriel)
 - ⇒ Pas de changement dans les DM utilisés
 - Choix de l'utilisateur
 - Process de fabrication (industriel)
 - Connaissances incomplètes sur les interactions dispositifs - médicaments

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes



Définitions

- Paramètres à prendre en compte
 - Médicament
 - Principe actif
 - Excipients
 - Solvant de reconstitution
 - Solvant de dilution
 - Matériaux constitutifs du DM
 - Monomères, polymères, additifs
 - Le type d'interactions
 - Le mode de stérilisation

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes



Matériaux constitutifs du DM

Définition des polymères

- Macromolécules linéaires (thermoplastiques)
 - Amorphes (PMMA, PC, PS)
 - Semi cristallins (PE, PP)
 - présence de cristallites au sein d'une phase amorphe
- Macromolécules ramifiées (thermodurcissables)

Poids moléculaires

- Macromolécules ramifiées
 - Masses moléculaires définies par la taille de l'objet
- Macromolécules linéaires
 - Masses moléculaires en nombre et poids (M_n , M_w)
 - Prend en compte la taille des différentes molécules qui entrent dans la composition du polymère
 - Caractérisation d'une macromolécule par son indice de dispersion P
 - **Polymère idéal $P = 1$**
 - **PVC: $P \approx 2$**
 - **PE: $P > 10$**

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes



Matériaux constitutifs du DM

- Conséquences sur les propriétés physiques
 - Caractère cristallin/amorphe:
 - \Rightarrow vieillissement des polymères dans le temps
 - Comportement des résorbables (PLLA)
- Conséquences sur les propriétés biologiques
 - Biocompatibilité \searrow P \nearrow , Mn et Mp \searrow
 - Action des molécules de petites tailles
 - Phénomène peu étudié
 - Exple : dérivés hydrosolubles de la cellulose

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes



Matériaux constitutifs du DM

Adjuvants des polymères

- Objectifs: Optimisation des propriétés physicochimiques
- Plastifiants
 - Solvants lourds (phtalates) qui détruisent partiellement les interactions entre chaînes. Matériaux rigides \Rightarrow souples
 - Solvants non liés chimiquement caractérisés par leur vitesse de migration et évaporation
 - Evaporation des plastifiants entraîne une perte de souplesse des PVC
- Colorants
 - Solubles \Rightarrow polymères transparents
 - Pigments insolubles \Rightarrow polymères transparents

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes



Matériaux constitutifs du DM

- Adjuvants des polymères
 - Stabilisants
 - Retardent, ralentissent, inhibent les processus de dégradation des polymères
 - Antioxygènes (phénols, amines, mercaptans, phosphites)
 - Thermiques (PVC \Rightarrow organostanniques)
 - Protecteurs UV
 - ✓ Pigments : noir de carbone
 - ✓ Absorbants UV
 - ✓ Extincteurs
 - Encres

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Matériaux constitutifs du DM

- Particularités de certains polymères
 - PE
 - Additifs ⇒ protecteurs UV
 - Sensibles savons alcools détergents
 - PP
 - Additifs ⇒ ↗ rigidité
 - Produits les plus cristallins très imperméables aux gaz
 - PVC
 - Plastifiants
 - ⇒ 100 % en masse
 - ⇒ Phtalates (DEHP)
 - Stabilisants thermiques
 - Colorants
 - PTFE
 - Peu d'additifs
 - Sensibilité à l'irradiation
 - Elastomère naturels ou synthétiques
 - Grande sensibilité aux huiles

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes



Matériaux constitutifs du DM

Analyse de la littérature sur les DM

- Abondante dans le cas du PVC et des phtalates
 - Phtalates: toxicology and exposure Heudorf et al Int. J. of Hyg. Environ. Health, 2007
- Non exshautive
- Littérature peu abondante pour les autres matériaux

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Matériaux constitutifs du DM

- Pharmacopée Européenne
 - Monographies sur des polymères
 - Utilisés dans la fabrication de récipients et **récipients** (addendum 2001)
 - Méthodes d'identification et de dosage
 - ✓ Limitation des quantités de phtalates à 40% (V/V, W/W)
 - Liste limitative d'additifs
 - Monographies ne sont pas opposables
 - Revendication des fabricants de DM
 - D'autres matériaux peuvent être utilisés sous réserve de l'approbation de l'autorité compétente responsable de la mise sur le marché des préparations contenues dans le récipient.

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Matériaux constitutifs du DM

Autre littérature

- **Directive européenne 2002/72/CE** « concernant les matériaux et objets en **matières plastiques** destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires »
 - Liste des monomères autorisés
 - Limites acceptables sauf spécifications particulières
 - < 10 mg/dm² de surface de matériau
 - Liste des additifs
 - Les silicones, les élastomères et caoutchoucs ne sont pas des matières plastiques
- Etat des connaissances sur une approche globale de l'appréciation de l'innocuité appliquée à des migrants issus de matériaux en contact des denrées alimentaires (AFSSA, 2006)

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes



Matériaux constitutifs du DM

■ Autre littérature

• AFSSA

- définition de la notion de « migrat »
- Comparaison des produits alimentaires et produits de santé
 - Limite de l'EN 10993

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes



Comportement des DM dans le temps

- Vieillissement en fonction des matériaux
 - Comportement des PUR en fonctions des composants de synthèse
 - Comportement du PVC au cours du temps
 - Comportement du latex au cours du temps
 - ⇒ Dépend de la nature du monomère de la stabilité des liaisons après polymérisation et de la présence d'additifs
 - ⇒ Dépendant du fabricant et de sa maîtrise des techniques de polymérisation

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Comportement des DM dans le temps

- Vieillissement en fonction des matériaux
 - Vieillissement sous contrainte sous l'influence de l'environnement biologique
 - Prothèse vasculaire dans une zone de plicature
 - Prothèse mammaire dans une coque fibreuse
 - Usure d'une sonde de stimulateur cardiaque en PUR
 - Notion de vieillissement est mal définie
 - Pour un DM > ou < 30 jours
 - Déconnecté de la réalité clinique
 - Seule la matériovigilance permet de connaître la réalité du phénomène

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Analytique

Les outils : Caractérisation des polymères

- Spectrophotométrie infrarouge
 - Composition
 - Cristallinité
 - Caractérisation de la fixation de médicaments sur des polymères
- Chromatographie d'exclusion stérique
 - Polymères en solution
 - Poids moléculaires
- Viscosimétrie
 - Polymères en solution
 - Poids moléculaires
- Indice de réfraction
 - Polymères solides
 - Masse molaire du monomère
 - Indice des phases cristallines et amorphes

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes



Analytique

- Les outils : Caractérisation des polymères
 - Diffraction X
 - Cristallinité des polymères
 - Absorption d'eau
 - Perméabilité aux gaz
 - Les limites des outils
 - Non adaptés à l'exercice hospitalier
 - Compétences spécifiques pour la maîtrise des techniques analytiques dans ces applications
 - Applicables à un polymère et non à des familles de polymères pour nos applications
 - Non adaptés pour contrôler l'absence d'interactions dans des préparations hospitalières

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Analytique

Les outils: caractérisation des médicaments

- CHLP
- CPG
- Spectrophotométrie UV

L'intérêt des outils

- Mise en évidence de perte de PA dans les contenants
- Réalisation d'études de stabilité
- Utilisable en qualification et en contrôle en routine

Les limites

- Reproductibles si et seulement si il n'y a aucune modification de l'ensemble Médicament - solvant - dispositifs médicaux utilisés (contenants, lignes, robinets, etc) et des durées d'administration
- Longue à mettre en œuvre \Rightarrow recherche de méthode plus simple
 - Application de la spectrophotométrie UV et d'une calibration utilisant la méthode PLS

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes



Conclusions

Que sait-on sur la compatibilité des matériaux des DM à leur usage ?

- Peu de choses en réalité

Que faut-il faire ?

- Approche globale
- Eviter une analyse polymère / polymère
- Eviter une analyse additif / additif
- Pratiquer une gestion des risques
 - Industriels
 - Hospitaliers
 - Les confronter
- Mesurer les conséquences réelles pour le patient d'un phénomène plutôt que évaluer la probabilité de sa survenue

Association médicaments - polymères \Rightarrow interactions

Dans la majorité des cas, seules quelques interactions sont connues et évaluées.

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes