



HAL
open science

Etude des phénomènes de sorption entre médicaments et dispositifs médicaux de la perfusion : approche empirique et fondamentale par simulation moléculaire

Nicolas Tokhadzé

► To cite this version:

Nicolas Tokhadzé. Etude des phénomènes de sorption entre médicaments et dispositifs médicaux de la perfusion : approche empirique et fondamentale par simulation moléculaire. Santé. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2020. Français. NNT : 2020CLFAC006 . tel-02928982

HAL Id: tel-02928982

<https://theses.hal.science/tel-02928982>

Submitted on 3 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ÉCOLE DOCTORALE N° 65
SCIENCES DE LA VIE, SANTÉ, AGRONOMIE, ENVIRONNEMENT

INSTITUT DE CHIMIE DE CLERMONT-FERRAND
Équipe Matériaux Pour la Santé
Thématique : Dispositifs Médicaux et Interactions Contenant-Contenu

THÈSE DE DOCTORAT

par

Nicolas TOKHADZÉ

**Étude des phénomènes de sorption entre médicaments
et dispositifs médicaux de la perfusion :
approche empirique et fondamentale par simulation moléculaire**

Présentée et soutenue publiquement

le 23 juin 2020

Devant le jury composé de :

M. Pierrick BEDOUCH	Professeur des Universités Université Grenoble-Alpes	Examineur
Mme CRAUSTE-MANCIET Sylvie	Professeur des Universités Université de Bordeaux	Rapporteuse
M. Patrick DELORME	Directeur général CAIR LGL	Invité
M. Gaël GRIMANDI	Professeur des Universités Université de Nantes	Rapporteur
Mme Bénédicte MAILHOT-JENSEN	Professeur des Universités Université Clermont-Auvergne	Directrice de thèse
M. Patrice MALFREYT	Professeur des Universités Université Clermont-Auvergne	Président du jury
M. Jean-Marie NEDELEC	Professeur des Universités SIGMA Clermont	Invité
Mme Valérie SAUTOU	Professeur des Universités Université Clermont-Auvergne	Directrice de thèse

Remerciements

Voici l'heure pour moi d'écrire les dernières lignes de ce travail. On pourrait presque parler d'un rêve de gosse qui se réalise. Mes proches pourraient le confirmer, dès mon enfance, j'ai voulu être chercheur... sans bien savoir ce que cela signifiait à l'époque. En grandissant, mon projet s'est évidemment précisé, jusqu'à la réalisation de ce travail qui marque la fin de mes années universitaires. Alors je souhaiterais remercier les personnes qui ont rendu tout cela possible.

Je souhaiterais adresser mes plus chaleureux remerciements à mes directrices de recherche :

Professeur Valérie Sautou et Professeur Bénédicte Mailhot-Jensen :

Je vous remercie de m'avoir accepté comme doctorant et encadré durant ces années. Merci sincèrement à toutes les deux pour tous vos conseils et plus généralement tout ce que j'ai pu apprendre au cours de ces dernières années grâce à vous. **Valérie**, merci pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de mon travail. **Bénédicte**, merci pour votre aide et pour nos discussions sur les sciences des matériaux qui m'étaient inconnues jusqu'alors.

Merci également, aux rapporteurs de ce travail et aux membres du jury :

Professeur Sylvie Crauste-Manciet :

Professeur, merci d'avoir accepté d'être rapporteuse de cette thèse. C'est un plaisir pour moi que vous puissiez apporter votre expertise sur mon travail étant donné que l'un des meilleurs moments de ma thèse a été ma communication orale au congrès du GERPAC 2018.

Professeur Gaël Grimandi :

Professeur, merci d'avoir participé à mes deux comités de suivi de thèse. Les conseils que vous avez pu m'apporter m'ont été d'une aide précieuse dans la construction de ce projet.

Professeur Pierrick Bedouch :

Professeur, je vous remercie d'avoir participé à mes deux comités de suivi de thèse. Vos remarques m'ont permis de faire évoluer ce travail et m'ont été d'une grande aide.

Professeur Patrice Malfreyt :

Patrice, merci de m'avoir accueilli au sein de l'équipe TIM et fait découvrir le monde de la simulation moléculaire. Cette expérience fut particulièrement enrichissante pour moi et sans votre aide tout une partie de ce travail n'aurait simplement pas été possible.

Je souhaiterais aussi remercier le **Professeur Fabrice Leroux**, directeur de l'ICCF et le **Professeur Jean-Marie Nedelec** de m'avoir accueilli et permis d'effectuer cette thèse au sein de l'ICCF. Enfin, je tiens à remercier **Monsieur Patrick Delorme** et **Monsieur Philippe Jacquin**, de la société CAIR LGL, qui ont permis de réaliser une partie de ce travail.

Au cours de ma thèse, j'ai eu l'opportunité de côtoyer des personnes formidables. Je tiens sincèrement à les remercier :

Philip, tu as d'abord encadré mon M2 et mon premier semestre d'internat. Travailler avec toi m'a apporté énormément, tant sur le plan scientifique que personnel. Si je peux écrire ces lignes aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à toi, grâce aux conseils que tu as pu me donner et les échanges que nous avons eu au cours de ces 4 dernières années.

Yoann, mon voisin de bureau et collègue de café. Tu es sûrement celui qui a eu le plus à me supporter au quotidien. Un immense merci à toi. Sans nos discussions, parfois scientifiques, parfois moins scientifiques, toute cette période n'aurait pas été la même. Maintenant c'est à ton tour, et je te souhaite tout le meilleur pour ta thèse.

Ludovic et **Kévin**, merci à vous deux pour votre aide précieuse pour la partie simulation de ce projet.

Je souhaite également remercier toute l'équipe Matériaux Pour la Santé et tout particulièrement **Emmanuelle**, **Lise** et mes collègues doctorants au sein de l'équipe, **Auréli**e, **Imen**, **Meriem**, pour votre bonne humeur au quotidien et les bons moments que nous avons passés ensemble. Un grand merci également aux membres de l'équipe TIM, **Julien**, **Gérald**, **Germain**, **Florent** pour votre accueil et pour m'avoir permis de découvrir une autre facette de la recherche. Enfin merci à l'équipe et aux anciens du LCD, **Antoine**, **Yassine**, **Marie**, **Françoise**, **Hélène**, **Teuta**, **Mouloud**, même si on s'est moins vu depuis le déménagement des locaux de la fac, je n'oublie pas ce que vous m'avez apporté tout au long de ma thèse.

Mais si ces années ont pu être aussi agréables, c'est aussi grâce au soutien permanent de tous mes amis.

Merci également à **Loïc, Nico, Sam et Jean**. Vous vous êtes longtemps demandé si je finirai un jour mes études, cette fois je peux vous répondre que oui. Merci à vous d'être là depuis si longtemps.

Encore une fois, je remercie la SCEP-LB (et les autres !) **Loïc, Quentin, Axel, Sébastien, Antoine, Edwige, Charlotte, Pierre-Louis, Morgan, Jérémy**. « On doit vous le dire souvent, mais j'aime beaucoup ce que vous faites ».

Absolument rien de tout ça n'aurait pu se réaliser sans le soutien de ma famille. Je sais que vous n'avez pas toujours compris ce que je faisais, ni même pourquoi je le faisais, mais vous m'avez toujours soutenu et j'espère vous avoir rendu fier de moi. Merci **Papa**, Merci **Maman**.

Merci aussi à mes frères et sœurs **Ivan, Sarah et Lise** et merci aussi à toi **Véro**.

J'ai également une pensée particulière pour mes grands-parents **Mamet, Georges, Pépé et Kiki**.

Et par-dessus tout, merci à ma compagne **Hélène**. Ta patience et ton soutien m'ont été d'une aide tellement précieuse. Tu as su rendre cette période compliquée tellement plus simple. Il me reste simplement à nous souhaiter tout le meilleur pour la suite.

გმადლობთ

Merci

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	IX
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XIII
COMMUNICATIONS EN LIEN AVEC LA THÈSE	XIV
Publications.....	XIV
Communications Orales.....	XIV
Communications Affichées	XIV
COMMUNICATIONS NON DIRECTEMENT EN LIEN AVEC LA THÈSE	XV
Publications.....	XV
Communications Orales.....	XV
INTRODUCTION	1
1. Contexte	2
2. Organisation du manuscrit	3
CHAPITRE 1 : DISPOSITIFS MÉDICAUX ET INTERACTIONS CONTENANT-CONTENU.....	4
1. Dispositifs médicaux de la perfusion	5
1.1. Articles de conditionnement	5
1.1.1. Seringues	5
1.1.2. Poches et flacons.....	6
1.1.3. Diffuseurs portables	6
1.2. Lignes de perfusion	6
1.2.1. Perfuseurs par gravité	6
1.2.2. Prolongateurs / Tubulures pour pompes	7
1.2.3. Autres dispositifs	7
1.3. Cathéters	8
2. Polymères constitutifs des dispositifs médicaux	11
2.1. Principaux polymères utilisés	11
2.1.1. Silicones.....	11
2.1.2. Polychlorure de vinyle (PVC)	12
2.1.3. Polyéthylène (PE)	12
2.1.4. Thermoplastiques élastomères (TPE).....	13
a) Polyuréthanes thermoplastiques	13
b) Thermoplastiques styréniques.....	14
c) Thermoplastiques oléfines	14
2.2. Propriétés physicochimiques des polymères influençant la sorption	15
2.2.1. Propriétés de structure	15
2.2.2. Propriétés de surface	15

3. Interactions contenant-contenu (ICC)	17
3.1. Sorption	17
3.1.1. Adsorption	18
3.1.2. Absorption	19
3.2. Perméation	20
3.3. Relargage	20
4. Choix des principes actifs	21
4.1. Paracétamol	21
4.2. Diazépam	22
4.3. Insuline	23
5. Analyse empirique des interactions contenant-contenu	24
5.1. Analyse du principe actif	24
5.1.1. Approche cinétique	24
5.1.2. Approche thermodynamique	24
5.2. Analyse de surface des matériaux	25
5.2.1. FTIR	26
5.2.2. Spectroscopie photoélectronique X (XPS)	26
5.2.3. Analyse dispersive en énergie (EDS)	27
5.2.4. Microscopie à force atomique (AFM)	27
5.2.5. Potentiel zêta	28
5.2.6. Angle de contact	29
6. Modélisation par dynamique moléculaire	30
6.1. Généralités	30
6.2. Conditions périodiques aux limites	31
6.3. Champs de forces	31
6.3.1. Interactions intramoléculaires	32
6.3.2. Interactions intermoléculaires	33
6.3.3. Interactions aux longues distances	33
6.4. Ensembles statistiques	34
6.4.1. Micro-canonique (NVE)	34
6.4.2. Canonique (NVT)	34
6.4.3. Isotherme-Isobare (NPT)	34
6.4.4. Grand-canonique (μ VT)	34
6.5. Potentiels de force moyenne (PMF)	35
CHAPITRE 2 : ÉTUDE EMPIRIQUE DES INTERACTIONS CONTENANT-CONTENU	36
1. Introduction	37
2. Matériels et méthodes	38
2.1. Matériels	38
2.1.1. Dispositifs médicaux	38
2.1.2. Principes actifs	39

2.2. Méthodes.....	39
2.2.1. Étude de sorption avec des dispositifs médicaux isolés.....	39
a) Étude statique.....	39
b) Étude dynamique.....	40
c) Dosage du principe actif.....	41
d) Expression des résultats.....	43
e) Caractérisation des matériaux.....	45
2.2.2. Étude de sorption avec des montages de perfusion.....	46
a) Critère de choix des dispositifs médicaux.....	46
b) Étude dynamique.....	47
c) Expression des résultats.....	48
3. Résultats.....	49
3.1. Étude de sorption avec des dispositifs médicaux isolés.....	49
3.1.1. Seringues.....	49
a) Statique.....	49
b) Dynamique.....	51
c) Caractérisation des matériaux.....	52
3.1.2. Prolongateurs.....	53
a) Statique.....	53
b) Dynamique 1 mL/h.....	55
c) Dynamique 10 mL/h.....	56
d) Caractérisation des matériaux.....	58
3.1.3. Cathéters.....	60
a) Statique.....	60
b) Dynamique 1 mL/h.....	60
c) Dynamique 10 mL/h.....	62
d) Caractérisation des matériaux.....	63
3.1.4. Synthèse des résultats.....	65
3.2. Étude de sorption avec des montages de perfusion.....	65
3.2.1. Choix des montages.....	66
3.2.2. Dynamique – 1 mL/h.....	67
3.2.3. Dynamique – 10 mL/h.....	68
3.2.4. Comparaison des montages.....	69
4. Discussion.....	72
a) Dispositifs médicaux isolés.....	72
b) Montages complets.....	76
c) Conséquences cliniques.....	76
d) Caractérisation des matériaux.....	78

CHAPITRE 3 : SIMULATIONS PAR DYNAMIQUE MOLÉCULAIRE	80
1. Introduction.....	81
2. Méthodologie	82
2.1. Champs de force	82
2.2. Simulation classique	82
2.3. Potentiels de force moyenne.....	83
3. Création des boîtes de simulation.....	83
3.1. Polyéthylène	83
3.2. Polychlorure de vinyle	85
4. Interactions principe actif / Surface	85
4.1. Paracétamol - polyéthylène.....	86
a) Dans le vide	86
b) Dans l'eau	87
4.2. Paracétamol - polychlorure de vinyle	88
a) Dans le vide	88
b) Dans l'eau	89
4.3. Diazépam - polyéthylène	90
a) Dans le vide	90
b) Dans l'eau	91
4.4. Diazépam – polychlorure de vinyle.....	92
a) Dans le vide	92
b) Dans l'eau	93
4.5. Synthèse des principaux résultats	94
5. Potentiel de force moyenne	95
5.1. Polyéthylène	95
a) Dans le vide	95
b) Dans l'eau	96
5.2. Polychlorure de vinyle	97
a) Dans le vide	97
a) Dans l'eau	98
5.3. Synthèse des principaux résultats	98
6. Discussion	99
DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES.....	102
CONCLUSIONS	110

ANNEXE 1 : PROLONGATEURS	113
Dynamique 1 mL/h	113
Dynamique 10 mL/h	113
Caractérisation des matériaux.....	114
ANNEXE 2 : CATHÉTERS	115
Dynamique 1 mL/h	115
Dynamique 10 mL/h	115
ANNEXE 3 : POURCENTAGES DE PERTE / CM²	116
ANNEXE 4 : POTENTIEL ZËTA.....	117
ANNEXE 5 : XPS.....	118
ANNEXE 6 : CHAMPS DE FORCES.....	119
ANNEXE 7 : PUBLICATION 1	123
ANNEXE 8 : PUBLICATION 2	157
RÉFÉRENCES.....	186

Liste des tableaux et figures

Tableau 1 : Valeurs des angles de contact avec une goutte d'eau calculés pour différents polymères (PDMS : polydiméthylsiloxane ; SEBS : Styrène-Ethylènebutadiène-Styrène)	16
Tableau 2 : Caractéristiques des dispositifs médicaux étudiés	38
Tableau 3 : Méthodes chromatographiques utilisées pour le dosage du paracétamol, diazépam et insuline. (TFA = acide trifluoroacétique)	42
Tableau 4 : Surface interne de contact, volume et ratio Surface/Volume pour chacun des cathéters étudiés	43
Tableau 5 : Barème utilisé pour le classement des dispositifs médicaux en fonction du pourcentage de perte par cm ² calculé à un temps donné (x = valeur du % de sorption après 8h de perfusion)	47
Tableau 6 : Potentiel zêta (mV) à pH = 5 de la surface interne de contact de chacune des tubulures étudiées. PVC : polychlorure de vinyle ; PE : polyéthylène ; PU : polyuréthane ; SEBS : styrène-ethylènebutadiène-styrène ; TPO : oléfine thermoplastique.	59
Tableau 7 : Potentiel zêta (mV) à pH = 5 de la surface interne de contact de chacun des cathéters étudiés	64
Tableau 8 : Notation des dispositifs médicaux (DM) en fonction du pourcentage de perte / cm ² pour tous les temps d'analyse lors de la simulation de perfusion de paracétamol, diazépam et insuline. (Barème détaillé dans le Tableau 5).	65
Figure 1 : Schéma d'un montage simple de perfusion. 1 : Poche ou flacon, 2 : Perfuseur, 3 : Pompe à perfusion, 4 : Pousse-seringue électrique, 5 : prolongateurs, 6 : cathéter (16)	5
Figure 2 : Représentation d'un cathéter veineux central. Schéma adapté de (18)	8
Figure 3 : Représentation d'un cathéter central tunnelisé. Schéma Adapté de (19).....	9
Figure 4 : Représentation schématique d'un cathéter veineux à insertion périphérique (PICC) (20)	9
Figure 5 : Schéma d'une chambre à cathéter implantable (à gauche) et photographie d'une chambre à cathéter implantable (à droite) (21)	10
Figure 6 : Unité monomère d'un silicone	11
Figure 7 : Unité monomère du polychlorure de vinyle	12
Figure 8 : Unité monomère du polyéthylène	12
Figure 9 : Équation de la réaction entre un diol et un diisocyanate pour former un polyuréthane	13
Figure 10 : Schéma de l'organisation d'un élastomère thermoplastique polyuréthane (27)	13
Figure 11 : Unité monomère d'un TPS constituée d'un copolymère de type Styrène-EthylèneButadiène-Styrène (SEBS).....	14
Figure 12 : Les différents types d'interactions contenant-contenu	17
Figure 13 : Molécule de paracétamol (Gris : Carbone, blanc : Hydrogène, rouge : Oxygène, Bleu : Azote) 21	
Figure 14 : Molécule de diazépam (Gris : Carbone, blanc : Hydrogène, rouge : Oxygène, Bleu : Azote, vert : Chlore).....	22
Figure 15 : Structure de l'insuline humaine (A) et de l'insuline asparte (B).....	23
Figure 16 : Représentation des quatre classes d'isothermes de sorption en milieu solide-liquide.....	25
Figure 17 : Principe de fonctionnement d'un microscope à force atomique (77)	27
Figure 18 : Modèles classiques de représentation de la double couche électrique (81).....	28
Figure 19 : Représentation schématique de la mesure de l'angle de contact	29

Figure 20 : Représentation schématique des conditions périodiques dans deux dimensions de l'espace (cercle rouge = rayon de coupure).....	31
Figure 21 : Photographie d'un montage expérimental pour l'étude isolée d'un prolongateur (A : pousse-seringue électrique ; B : seringue ; C : prolongateur ; D : site de prélèvement)	40
Figure 22 : Photographie d'un montage expérimental pour l'étude d'un montage complet (A : pousse-seringue électrique ; B : seringue ; C : prolongateur ; D : cathéter ; E : site de prélèvement).....	47
Figure 23 : Évolution de la concentration en paracétamol, diazépam et insuline par rapport à la concentration initiale après contact statique avec des seringues (corps en polypropylène et joint de piston en polyisoprène) (n = 3, moyenne ± erreur standard de la moyenne).	49
Figure 24 : Photographie du montage expérimental de l'étude statique des seringues. a : Piston relevé, absence de contact entre le joint et le médicament ; b : joint de piston en contact avec le médicament	50
Figure 25 : Évolution de la concentration en diazépam (A) et insuline (B) par rapport à la concentration initiale après contact statique avec des seringues (corps en polypropylène uniquement ou corps en polypropylène + joint de piston en polyisoprène) (n = 3, moyenne ± erreur standard de la moyenne).	50
Figure 26 : Évolution de la concentration en paracétamol, diazépam et insuline par rapport à la concentration initiale après contact dynamique à 1 mL/h (A) et 10 mL/h (B) avec des seringues (corps en polypropylène et joint de piston en polyisoprène) (n = 3, moyenne ± erreur standard de la moyenne).....	51
Figure 27 : Spectre infrarouge de la surface interne des seringues (A), de référence du polypropylène (B) et de référence d'une huile de silicone (C)	52
Figure 28 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale après contact statique (n = 3, moyenne ± erreur standard de la moyenne). PVC : polychlorure de vinyle ; PE : polyéthylène ; PU : polyuréthane ; SEBS : styrène-éthylènebutadiène-styrène ; TPO : oléfine thermoplastique.	53
Figure 29 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale en condition dynamique à 1 mL/h (n = 3, moyenne ± erreur standard de la moyenne). PVC : polychlorure de vinyle ; PE : polyéthylène ; PU : polyuréthane ; SEBS : styrène-éthylènebutadiène-styrène ; TPO : oléfine thermoplastique.	55
Figure 30 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale en condition dynamique à 10 mL/h (n = 3, moyenne ± erreur standard de la moyenne). PVC : polychlorure de vinyle ; PE : polyéthylène ; PU : polyuréthane ; SEBS : styrène-éthylènebutadiène-styrène ; TPO : oléfine thermoplastique.	56
Figure 31 : Taille d'effet de la comparaison entre les prolongateurs en polychlorure de vinyle (PVC) et chacun des autres prolongateurs étudiés après une perfusion de paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) pendant 8h à 1 mL/h et 10 mL/h, (moyenne ± intervalle de confiance à 95%, n=3). PE : polyéthylène ; PU : polyuréthane ; SEBS : styrène-éthylènebutadiène-styrène ; TPO : oléfine thermoplastique.....	57
Figure 32 : Comparaison des spectres infrarouges de la surface interne de contact des prolongateurs en SEBS (Bleu) et PVC/SEBS (Rouge) avec le spectre du Tris(2-Ethylhexyl) Trimellitate (noir). PVC : polychlorure de vinyle SEBS : styrène-éthylènebutadiène-styrène.	58
Figure 33 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale après contact statique avec des cathéters en polyuréthane (Blue FlexTip®, PowerPicc® et Turbo-Flo®) et en silicone (Lifecath®), (n = 3, moyenne ± erreur standard de la moyenne).	60
Figure 34 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale après contact dynamique à 1 mL/h avec des cathéters en polyuréthane (Blue FlexTip®, PowerPicc® et Turbo-Flo®) et en silicone (Lifecath®), (n = 3, moyenne ± erreur standard de la moyenne).	61
Figure 35 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale après contact dynamique à 10 mL/h avec des cathéters en polyuréthane (Blue FlexTip®, PowerPicc® et Turbo-Flo®) et en silicone (Lifecath®), (n = 3, moyenne ± erreur standard de la moyenne).	62
Figure 36 : Taille d'effet de la comparaison entre les cathéters Turbo-Flo® en polyuréthane et chacun des autres cathéters étudiés après une perfusion de paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) pendant 8h à 1	

mL/h et 10 mL/h, (moyenne \pm intervalle de confiance à 95%, n=3). (Polyuréthane : PowerPicc® et Blue FlexTip® ; Silicone : Lifecath®)	63
Figure 37 : Comparaison des spectres infrarouge de la surface interne de chacun des cathéters étudiés .	64
Figure 38 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale après contact dynamique à 1 mL/h avec les deux montages complets étudiés (Montage 1 : seringue en PP + prolongateur en PVC + cathéter Turbo-Flo® en PU ; Montage 2 : seringue en PP + prolongateur en PVC/PE + cathéter Turbo-Flo® en PU), (n = 3, moyenne \pm erreur standard de la moyenne). (PVC : polychlorure de vinyle ; PP : polypropylène ; PU : polyuréthane ; PE : polyéthylène).....	67
Figure 39 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale après contact dynamique à 10 mL/h avec les deux montages complets étudiés (Montage 1 : seringue en PP + prolongateur en PVC + cathéter Turbo-Flo® en PU ; Montage 2 : seringue en PP + prolongateur en PVC/PE + cathéter Turbo-Flo® en PU), (n = 3, moyenne \pm erreur standard de la moyenne). (PVC : polychlorure de vinyle ; PP : polypropylène ; PU : polyuréthane ; PE : polyéthylène).....	68
Figure 40 : Comparaison du pourcentage restant de paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) lors du contact dynamique à 1 mL/h et 10 mL/h avec les dispositifs médicaux isolés (Cathéter : bleu ; Prolongateur : gris) ou avec un montage complet (orange). Montage 1 : seringue en PP + prolongateur en PVC + cathéter Turbo-Flo® en PU ; Montage 2 : seringue en PP + prolongateur en PVC/PE + cathéter Turbo-Flo® en PU (PVC : polychlorure de vinyle ; PP : polypropylène ; PU : polyuréthane ; PE : polyéthylène).....	70
Figure 41 : Comparaison du pourcentage de perte de paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) après perfusion à 1 mL/h ou 10 mL/h via un cathéter en montage (bleu) ou un cathéter isolé (orange). Montage 1 : seringue en PP + prolongateur en PVC + cathéter Turbo-Flo® en PU ; Montage 2 : seringue en PP + prolongateur en PVC/PE + cathéter Turbo-Flo® en PU (PVC : polychlorure de vinyle ; PP : polypropylène ; PU : polyuréthane ; PE : polyéthylène).	71
Figure 42 : schématisation du pourcentage de perte du principe actif par adsorption (PA) en fonction du temps à un débit donné (inspiré de la publication de Zahid <i>et al.</i>).	72
Figure 43 : représentation du polyéthylène cristallin selon le plan xz (A), yz (B) et xy (C)	84
Figure 44 : représentation d'une boîte de Polyéthylène-Diazépam-Eau après équilibration.....	84
Figure 45 : représentation d'une boîte de polychlorure de vinyle-Diazépam-Eau après équilibration.....	85
Figure 46 : Simulation de l'interaction entre le paracétamol dans le vide et le polyéthylène (PE) A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur,, Déplacement selon les axes x et y ; D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation	86
Figure 47 : Simulation de l'interaction entre le paracétamol dans l'eau et le polyéthylène (PE). A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur, Déplacement selon les axes x et y D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation	87
Figure 48 : Simulation de l'interaction entre le paracétamol dans le vide et le polychlorure de vinyle (PVC). A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur, Déplacement selon les axes x et y ; D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation.....	88
Figure 49 : Simulation de l'interaction entre le paracétamol dans l'eau et le polychlorure de vinyle (PVC). A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur, Déplacement selon les axes x et y ; D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation.....	89
Figure 50 : Simulation de l'interaction entre le diazépam dans le vide et le polyéthylène (PE). A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur, Déplacement selon les axes x et y ; D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation	90
Figure 51 : Simulation de l'interaction entre le diazépam dans l'eau et le polyéthylène (PE). A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur, Déplacement selon les axes x et y ; D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation	91
Figure 52 : Simulation de l'interaction entre le diazépam dans le vide et le polychlorure de vinyle (PVC). A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur, Déplacement selon les axes x et y ; D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation.....	92

Figure 53 : Simulation de l'interaction entre le diazépam dans l'eau et le polychlorure de vinyle (PVC). A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur, Déplacement selon les axes x et y ; D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation.....	93
Figure 54 : Potentiel de force moyenne dans le vide du diazépam (DZP) en bleu, du paracétamol (PCT) en rouge par rapport à la surface de polyéthylène.....	95
Figure 55 : Potentiel de force moyenne dans l'eau du diazépam (DZP) en bleu, du paracétamol (PCT) en rouge par rapport à la surface de polyéthylène.....	96
Figure 56 : Potentiel de force moyenne dans le vide du diazépam (DZP) en bleu, du paracétamol (PCT) en rouge par rapport à la surface de polychlorure de vinyle.....	97
Figure 57 : Potentiel de force moyenne dans l'eau du diazépam (DZP) en bleu, du paracétamol (PCT) en rouge par rapport à la surface de polychlorure de vinyle.....	98

Liste des abréviations

AA	acide aminé
ABF	<i>Adaptive Biasing Force</i>
AFM	microscopie à force atomique
ATR-FTIR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier en mode réflectance totale atténuée
CCI	chambre à cathéter implantable
CPL	chromatographie en phase liquide
DEHP	bis(2-éthylhexyl) phtalate
DM	dispositif médical
EDS	analyse dispersive en énergie
FTIR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
ICC	interactions contenant-contenu
MSD	déplacement quadratique moyen
PA	principe actif
PE	polyéthylène
PEBD	polyéthylène basse densité
PEHD	polyéthylène haute densité
PICC	cathéter central à insertion périphérique
PMF	potentiel de force moyenne
PP	polypropylène
PTFE	polytétrafluoroéthylène
PU	polyuréthane
PVC	polychlorure de vinyle
SEBS	Styrène – éthylènebutadiène – styrène
Tg	température de transition vitreuse
TOTM	tris(2-Ethylhexyl) Trimellitate
TPO	Thermoplastiques oléfiniques
TPS	thermoplastiques styréniques
TPU	polyuréthane thermoplastique
XPS	spectroscopie photoélectronique X

Communications en lien avec la thèse

Publications

1. **N. Tokhadzé**, P. Chennell, L. Bernard, C. Lambert, B. Pereira, B. Mailhot-Jensen, V. Sautou. Impact of alternative materials to plasticized PVC infusion tubings on drug sorption and plasticizer release. Scientific Reports. 12 déc 2019;9(1):1-14.
2. **N. Tokhadzé**, P. Chennell, C. Lambert, B. Pereira, B. Mailhot-Jensen, V. Sautou. Influence of a complete infusion line on the sorption of three injectable drugs. Soumis à publication dans Scientific Reports.

Communications Orales

1. **N. Tokhadzé**, P. Chennell, V. Sautou. Impact of polyvinylchloride and polyurethane infusion set upon infliximab sorption. GERPAC, Hyères. Octobre 2018.
Récompense : premier prix de communication orale
2. **N. Tokhadzé**, P. Chennell, B. Mailhot-Jensen B, V. Sautou. Caractérisation des interactions entre le diazépam et différentes tubulures de perfusion. Journées Scientifiques de l'ICCF, Aubière. Février 2019.
3. **N. Tokhadzé**, P. Chennell, B. Mailhot-Jensen B, V. Sautou. Étude des phénomènes de sorption entre médicaments et dispositifs médicaux de la perfusion : approche empirique et fondamentale par simulation moléculaire. Journée de l'École Doctorale SVSAE, Clermont-Ferrand. Mai 2019.
4. **N. Tokhadzé**, P. Chennell, B. Mailhot-Jensen B, V. Sautou. Impact of different coextruded medical infusion tubings on the sorption of cyclosporine and isosorbide dinitrate. Journée scientifique commune TGI-IP/MPS-ICCF/Techmed, Clermont-Ferrand. Septembre 2019.

Communications Affichées

1. **N. Tokhadzé**, P. Chennell, V. Sautou. Impact of different coextruded medical infusion tubings on the sorption of cyclosporine and isosorbide dinitrate. 30th Annual Conference of the European Society for Biomaterials, Dresden – Germany. September 2019.

Communications non directement en lien avec la thèse

Publications

1. **N. Tokhadzé**, P. Chennell, Y. Le Basle, V. Sautou. Stability of infliximab solutions in different temperature and dilution conditions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 20 févr 2018;150:386-95.
2. **N. Tokhadzé**, P. Chennell, R. Cueff, V. Sautou. Do bevacizumab solutions interact with silicone or polyurethane catheters during an infusion through implantable venous access ports? *Journal of The Royal Society Interface*. 27 sept 2019;16(158):20180721.
3. Y. Le Basle, P. Chennell P, **N. Tokhadzé**, A. Astier, V. Sautou. Physicochemical Stability of Monoclonal Antibodies: A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1 janv 2020;109(1):169-90.

Communications Orales

1. **N. Tokhadzé**, P. Chennell, Y. Le Basle, V. Sautou. Impact de la température et de la concentration sur la stabilité physicochimique et structurelle de solutions d'infliximab. 2nd International Infusion Symposium on infusion technologies. 2nd International Infusion symposium on Infusion technologies, Lille. Juillet 2018.

Introduction

Sommaire

1. Contexte	2
2. Organisation du manuscrit.....	3

1. Contexte

Depuis la mise sur le marché de dispositifs médicaux (DM) à base de polymères, leur utilisation n'a cessé de croître. Les propriétés mécaniques des différents polymères ont permis leur utilisation notamment pour la perfusion de médicaments injectables. Cependant, les polymères constitutifs des dispositifs médicaux ne sont pas complètement inertes vis-à-vis du médicament perfusé. En effet, des interactions physico-chimiques peuvent avoir lieu du contenu vers le contenant (adsorption ou absorption du médicament sur ou dans le matériau) ou du contenant vers le contenu (relargage de composés présents dans le polymère vers le fluide perfusé).

Les phénomènes de sorption consistent en l'adhésion à la surface du matériau (adsorption) puis éventuellement le passage par diffusion dans l'épaisseur du matériau (absorption) du principe actif (PA) et/ou excipient(s) d'un médicament. Ces deux phénomènes peuvent entraîner la perte du principe actif contenu dans le médicament susceptible d'induire une baisse, voire une perte de l'activité thérapeutique. Si ces phénomènes concernent un ou plusieurs excipients du médicament, cela peut provoquer une instabilité potentielle du médicament, pouvant entraîner sa dégradation. A l'heure actuelle, les études des phénomènes de sorption réalisées sont peu nombreuses et se basent sur des résultats empiriques (1–3), que ce soit via le dosage de médicaments dans la solution en contact avec le dispositif médical ou bien par l'étude des matériaux constitutifs de ce dernier. Ces études mettent en évidence une variabilité importante des interactions entre un médicament et un même matériau, liée à la composition du polymère et à la formulation du matériau, à la formulation du médicament et aux conditions environnementales (4). Certains travaux ont objectivé des variations de l'administration de l'insuline (2,5–7), diazépam (3,4,8–13), ciclosporine (14), tacrolimus (15)... via les cathéters et tubulures de perfusion. Cette approche empirique permet une évaluation « *in-use* » des dispositifs médicaux, mais ne permet pas aux industriels de prédire les interactions entre un DM et les médicaments perfusés.

Une approche fondamentale centrée sur l'étude de l'interface matériau/médicament permettrait de décrire les mécanismes impliqués et pourrait, à plus long terme, permettre de fournir un outil prédictif des interactions potentielles d'un matériau lors de la perfusion. La dynamique moléculaire permet de simuler par informatique les interactions à l'échelle moléculaire, notamment en étudiant les niveaux d'énergie des molécules à l'interface avec le

matériau. Cette technique est déjà utilisée dans le milieu médical, notamment dans la conception de nouveaux principes actifs, mais n'est pas employée à ce jour dans l'industrie des dispositifs médicaux.

L'objectif de ce travail consiste à étudier les interactions entre différents médicaments et des dispositifs médicaux de la perfusion selon deux approches qui seront menées en parallèle :

- Une approche empirique basée sur des études observationnelles de l'évolution de la concentration en principe actif dans les conditions d'utilisation des dispositifs médicaux et de l'analyse de surface des matériaux. Dans un premier temps, les DM utilisés dans un montage de perfusion seront étudiés de manière isolée afin de déterminer l'impact spécifique de chaque DM. Dans un second temps, l'impact d'un montage de perfusion (comprenant plusieurs DM en série) sera évalué afin de déterminer si la succession de plusieurs DM entraîne ou non l'addition de phénomènes de sorption. Cette partie du travail a été réalisée au sein de l'équipe Matériaux Pour la Santé (thématique Dispositifs Médicaux et Interactions Contenu-Contenant) sous la direction des Pr. Mailhot-Jensen et Pr. Sautou.
- Une approche fondamentale basée sur la simulation informatique par dynamique moléculaire afin d'étudier les mécanismes de diffusion à l'échelle atomique aux interfaces entre matériaux et médicaments. Les modèles de simulation par dynamique moléculaire seront validés par la comparaison avec les résultats expérimentaux. L'ensemble du travail de modélisation moléculaire a été réalisé en partenariat avec l'équipe Thermodynamique et Interactions Moléculaires (groupe Architectures Moléculaires aux Interfaces) dirigée par le Pr. Malfreyt.

2. Organisation du manuscrit

En préambule, nous ferons un bref rappel sur les dispositifs médicaux de la perfusion et les types d'interactions susceptibles de se produire entre médicament et matériau, ainsi que sur les méthodes d'analyse de ces interactions. Ceci nous permettra d'objectiver le choix des matériaux et des principes actifs retenus pour les études menées dans le cadre de cette thèse.

Le chapitre 2 sera consacré à l'étude expérimentale des phénomènes de sorption dans un premier temps sur des DM isolés puis sur des DM en montage. Enfin, le chapitre 3 présentera les résultats de l'étude de ces phénomènes par simulation numérique.

Chapitre 1 : Dispositifs médicaux et interactions contenant-contenu

Sommaire

1. Dispositifs médicaux de la perfusion.....	5
1.1. Articles de conditionnement	5
1.2. Lignes de perfusion	6
1.3. Cathéters	8
2. Polymères constitutifs des dispositifs médicaux	11
2.1. Principaux polymères utilisés	11
2.2. Propriétés physicochimiques des polymères influençant la sorption	15
3. Interactions contenant-contenu (ICC)	17
3.1. Sorption	17
3.2. Perméation	20
3.3. Relargage	20
4. Choix des principes actifs.....	21
4.1. Paracétamol.....	21
4.2. Diazépam	22
4.3. Insuline	23
5. Analyse empirique des interactions contenant-contenu.....	24
5.1. Analyse du principe actif.....	24
5.2. Analyse de surface des matériaux	25
6. Modélisation par dynamique moléculaire	30
6.1. Généralités.....	30
6.2. Conditions périodiques aux limites.....	31
6.3. Champs de forces	31
6.4. Ensembles statistiques	34
6.5. Potentiels de force moyenne (PMF)	35

1. Dispositifs médicaux de la perfusion

L'administration de médicaments par voie parentérale peut nécessiter la réalisation d'un montage de perfusion impliquant plusieurs dispositifs médicaux (DM), chacun pouvant potentiellement interagir avec les médicaments administrés. Après une description des dispositifs médicaux pouvant être utilisés lors de la perfusion, nous nous intéresserons plus particulièrement aux matériaux constitutifs de ces DM et enfin aux types d'interactions contenant-contenu susceptibles de se produire entre molécules du médicament et matériaux.

Un montage complet de perfusion simple comprend plusieurs dispositifs médicaux allant du contenant servant au stockage du médicament à administrer jusqu'au cathéter positionné dans le système vasculaire du patient (Figure 1).

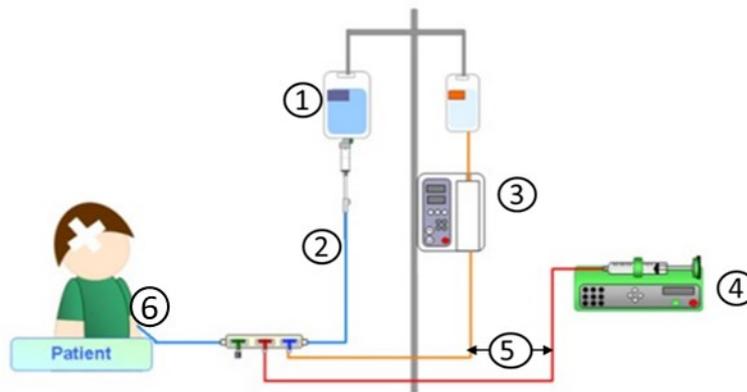


Figure 1 : Schéma d'un montage simple de perfusion. 1 : Poche ou flacon, 2 : Perfuseur, 3 : Pompe à perfusion, 4 : Pousse-seringue électrique, 5 : prolongateurs, 6 : cathéter (16)

1.1. Articles de conditionnement

Les médicaments destinés à être perfusés sont stockés dans des articles de conditionnement avant et pendant toute la durée de la perfusion. En fonction du volume et du débit de l'administration, différents dispositifs peuvent être utilisés.

1.1.1. Seringues

Les seringues utilisées dans le cadre de la perfusion sont des seringues dites « 3 pièces », composées d'un corps, d'un piston et d'un joint de piston. Le corps et le piston sont généralement composés de polypropylène (il existe également des références en polyéthylène). Le joint de piston est, quant à lui, composé d'élastomères. L'ajout d'un lubrifiant à base d'huile de silicone entre le corps de la seringue et le joint de piston assure le

bon coulisement de ces pièces entre elles, et permet ainsi une régulation précise du débit. Le débit d'administration des médicaments est régulé à l'aide d'un pousse-seringue électrique (PSE). Le PSE permet de contrôler la pression exercée sur le piston d'une seringue et donc le débit d'administration, ceci avec précision.

1.1.2. *Poches et flacons*

Les poches sont le plus souvent en polyoléfine (Polyéthylène basse densité ou multicouches). Certains médicaments peuvent également être conditionnés dans des flacons en verre. Ces contenants sont utilisés dans des montages comprenant des perfuseurs par gravité ou des pompes à perfusion.

1.1.3. *Diffuseurs portables*

Les diffuseurs portables sont équipés d'un ballonnet en élastomère qui va permettre l'administration du médicament à débit continu via un capillaire, dont le diamètre est calibré, puis d'un prolongateur.

1.2. Lignes de perfusion

Une ligne de perfusion est « caractérisée par l'assemblage de plusieurs dispositifs médicaux de perfusion connectés au dispositif d'abord vasculaire du patient » (17). La ligne de perfusion sert à relier le contenant initial au dispositif d'abord vasculaire afin de permettre l'administration de médicaments.

1.2.1. *Perfuseurs par gravité*

Le perfuseur permet l'administration par gravité d'un médicament injectable d'un contenant vers la voie d'abord. Le débit est alors contrôlé à l'aide d'une molette qui exerce une pression mécanique directement sur la tubulure.

1.2.2. *Prolongateurs / Tubulures pour pompes*

Le prolongateur est un dispositif permettant le raccordement à distance d'un dispositif de perfusion (pousse-seringue électrique, montages complexes).

Lors d'une perfusion à l'aide d'une pompe à perfusion, le médicament est administré à partir d'une poche via une tubulure pour pompe généralement captive du dispositif biomédical. Ce système permet un contrôle précis du débit pour des volumes supérieurs à la capacité d'une seringue. Il existe deux grands types de pompes :

- les pompes volumétriques, qui permettent le réglage du débit en exerçant une pression mécanique sur la tubulure. Le contrôle du débit peut être réalisé à l'aide d'un diaphragme, d'un piston ou d'un galet (pompes péristaltiques).
- les pompes à comptage de gouttes

La majorité des perfuseurs, tubulures pour pompes et prolongateurs sont fabriqués en polychlorure de vinyle (PVC). Cependant, des tubulures en polyéthylène (PE) ont également été développées (notamment des prolongateurs pour pousse-seringue électrique et quelques perfuseurs). Dans le but de limiter les phénomènes d'interactions avec le PVC, des tubulures coextrudées sont également disponibles sur le marché (coextrusion PVC-PE, PVC-Polyuréthane).

1.2.3. *Autres dispositifs*

Les différentes tubulures, présentées dans les paragraphes précédents, représentent la majeure partie de la composition d'une ligne de perfusion. Mais il existe d'autres dispositifs qui sont ajoutés à la ligne afin de raccorder plusieurs tubulures ou bien de sécuriser la perfusion. Nous pouvons citer notamment :

- les rampes et robinets permettent de raccorder plusieurs tubulures au sein d'un même montage ;
- les valves unidirectionnelles (anti-reflux et anti-siphon) permettent de sécuriser la perfusion lors de l'administration de médicaments à des débits différents ;
- les valves bidirectionnelles permettent de réaliser à la fois des injections et des prélèvements. La présence d'un embout Luer mâle ouvre le système et au contraire, son absence assure un système clos ;
- les filtres à perfusion sont utilisés afin de prévenir l'administration de particules ou de bactéries. Le filtre peut également servir de piège à bulles d'air.

1.3. Cathéters

Le cathéter est un dispositif implanté dans le système cardio-vasculaire, voire en sous-cutané, qui doit donc satisfaire à des critères de biocompatibilité. Il est constitué d'une tubulure généralement en silicone ou polyuréthane (PU), mais il existe des références de cathéter ombilical en PVC ou de cathéter artériel en PE ou en Polytétrafluoroéthylène (PTFE).

Chez l'adulte, différentes voies d'abord sont possibles pour la pose d'un cathéter destiné à l'administration de médicaments.

- Voie veineuse périphérique

Elle permet l'administration continue ou discontinue de médicaments par perfusion via un cathéter veineux périphérique (cathéter court) au niveau des veines du réseau superficiel. Les cathéters utilisés pour cette voie sont essentiellement en PU.

- Voie veineuse centrale

La voie veineuse centrale est accessible via un cathéter dont l'extrémité distale abouche à l'entrée de l'oreillette droite. La longueur des cathéters centraux est par conséquent plus importante que celle des cathéters veineux périphériques. On distingue plusieurs types de dispositifs médicaux qui permettent la perfusion par une voie veineuse centrale :

- Cathéters veineux centraux « classiques »

Généralement implantés en position sous-clavière ou jugulaire (en dernier recours en position fémorale) comme représenté dans la Figure 2.

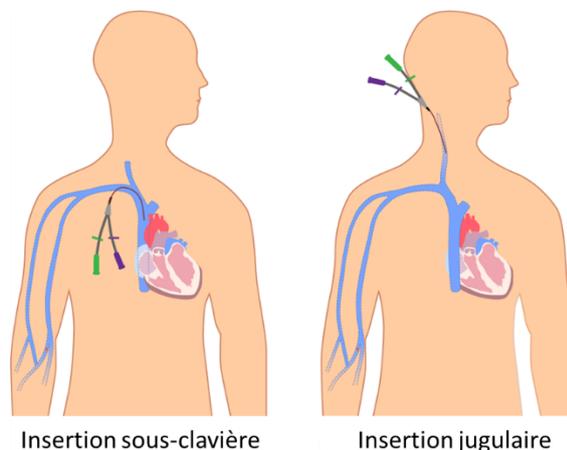


Figure 2 : Représentation d'un cathéter veineux central. Schéma adapté de (18)

- Cathéters veineux centraux tunnelisés

Contrairement aux cathéters veineux centraux « classiques », le cathéter réalise un trajet sous-cutané entre le point d'insertion cutané et le point de ponction veineux afin d'augmenter la distance entre ces deux points, et donc de réduire le risque infectieux. La Figure 3 représente l'implantation de ce type de cathéter.

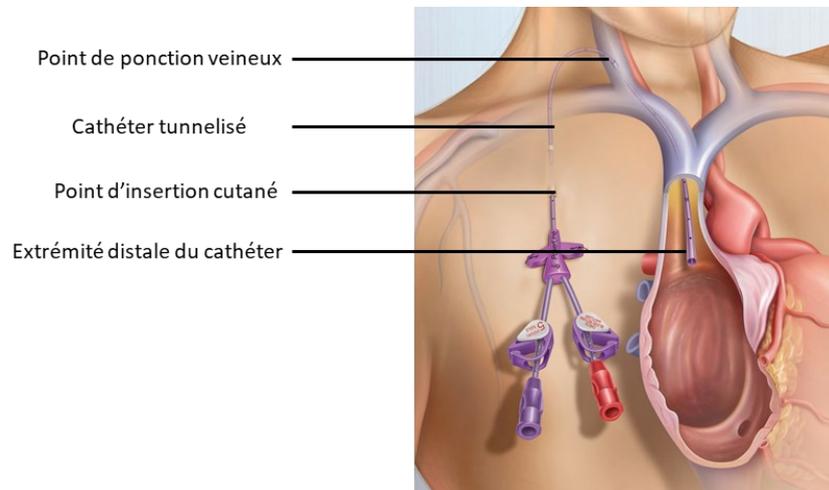


Figure 3 : Représentation d'un cathéter central tunnelisé. Schéma adapté de (19)

- Cathéters centraux à insertion périphérique (PICC) (Figure 4)

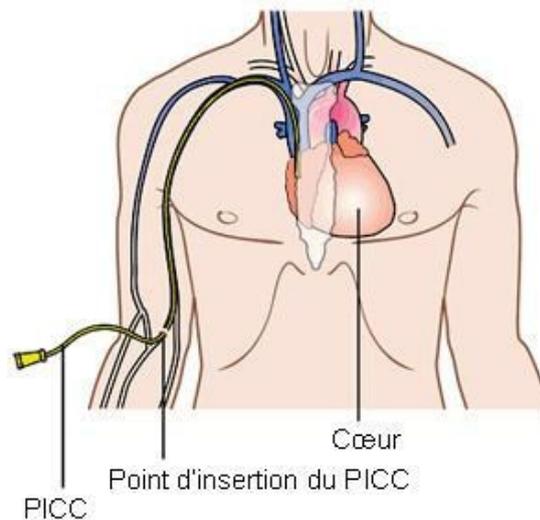


Figure 4 : Représentation schématique d'un cathéter veineux à insertion périphérique (PICC) (20)

- Chambres à cathéter implantable (CCI) (Figure 5)

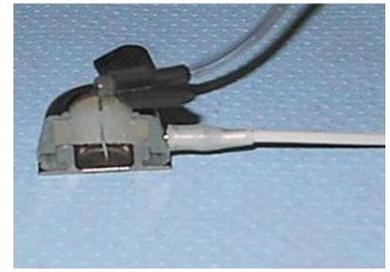
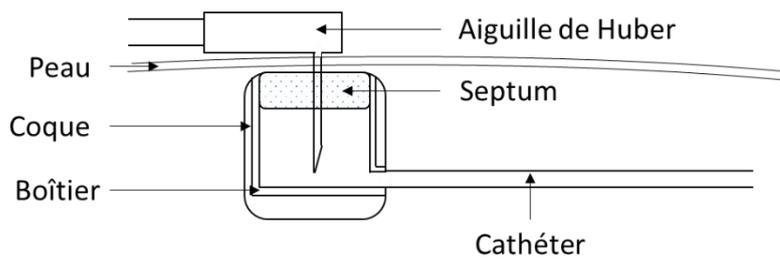


Figure 5 : Schéma d'une chambre à cathéter implantable (à gauche) et photographie d'une chambre à cathéter implantable (à droite) (21)

Les cathéters étant destinés à être directement au contact du système vasculaire des patients, les matériaux utilisés doivent être biocompatibles. En pratique, on retrouve des cathéters en silicone et en PU. Cependant, des études ont montré que le PU et le silicone étaient à risque de sorption de principes actifs (3,8). La longueur du cathéter apparaît également comme étant un facteur majorant l'amplitude de ces interactions (22).

2. Polymères constitutifs des dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux de la perfusion présentent un certain nombre de contraintes liées à leur fonctionnalité. Nous verrons dans ce paragraphe les principaux polymères utilisés dans la conception de tubulures pour les dispositifs médicaux de la perfusion. Dans le cas des cathéters, ceux-ci doivent présenter une souplesse suffisante afin de pouvoir suivre le trajet d'une veine, mais également être biocompatibles.

2.1. Principaux polymères utilisés

2.1.1. Silicones

Les silicones (Polysiloxanes) sont formés par polymérisation de motif siloxane (Figure 6). Il s'agit d'un polymère inorganique, étant donné que sa structure est ainsi composée d'un enchaînement Si-O. La composition des chaînes latérales (R_1 et R_2) permet de moduler les propriétés des différents silicones. La présence de chaînes latérales apolaires permet de conférer un caractère hydrophobe aux silicones. Cependant, la liaison Si-O est polarisée et les chaînes latérales peuvent contenir des groupements OH ce qui donne dans ce cas un caractère hydrophile. Au contact d'une surface polaire, les chaînes de silicone peuvent former des interactions dipôle-dipôle avec le Si-O en surface et entraîner une orientation opposée des groupements apolaires (23).

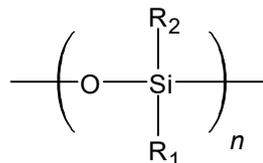


Figure 6 : Unité monomère d'un silicone

Dans le domaine des dispositifs médicaux, les élastomères de silicone sont utilisés pour la fabrication de cathéters en raison de leur bonne biocompatibilité. Par ailleurs, des huiles de silicone sont également utilisées comme lubrifiant, notamment au niveau du joint de piston des seringues.

2.1.2. Polychlorure de vinyle (PVC)

Le PVC (Figure 7) est un polymère thermoplastique, très largement utilisé pour la conception des perfuseurs et prolongateurs. Il présente une structure globalement amorphe.

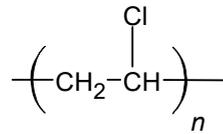


Figure 7 : Unité monomère du polychlorure de vinyle

Seul, le PVC est un polymère rigide. L'ajout de plastifiant permet de donner au PVC la souplesse (par abaissement de la température de transition vitreuse (Tg)) nécessaire à l'utilisation sous forme de tubulure. La masse volumique du PVC non plastifié est de 1,4 g/cm³ alors que celle des mélanges plastifiés varie entre 1,2 et 1,3 g/cm³.

2.1.3. Polyéthylène (PE)

Le PE (Figure 8) est un polymère thermoplastique de la famille des polyoléfinés utilisé pour les poches et tubulures (PE basse densité, PEBD), seringues (PE haute densité, PEHD).

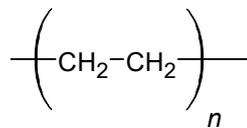


Figure 8 : Unité monomère du polyéthylène

Le polyéthylène est un polymère semi-cristallin, c'est-à-dire qu'il possède à la fois des phases amorphes et cristallines. Bunn (24) a décrit pour la première fois la partie cristalline du PE, avec une maille orthorhombique ($\alpha = 7,40 \text{ \AA}$, $\beta = 4,93 \text{ \AA}$, $\gamma = 2,53 \text{ \AA}$). Les polyéthylènes sont classés en fonction de leur masse volumique (25) :

- PE basse densité : entre 0,91 et 0,93 g/cm³
- PE haute densité : entre 0,93 et 0,945 g/cm³
- PE ultra haute densité : >0,94 g/cm³

La densité du PE est fonction de la proportion de phase amorphe et cristalline. Les densités des phases amorphes et cristallines sont respectivement de 0,855 g/cm³ et 1,003 g/cm³.

2.1.4. Thermoplastiques élastomères (TPE)

Les TPE sont une classe de polymères thermoplastiques présentant des propriétés d'élastomères. Il existe différentes catégories de TPE, définies dans la norme ISO 18064:2014. Parmi toutes les classes de TPE, plusieurs sont particulièrement intéressantes dans la fabrication de tubulures à usage médical : les polyuréthanes thermoplastiques (TPU), les élastomères thermoplastiques styréniques (TPS) et les élastomères thermoplastiques oléfiniques (TPE-O ou TPO).

a) Polyuréthanes thermoplastiques

Les polyuréthanes constituent une famille de polymères très vaste. Ceux utilisés pour la conception de tubulures de perfusion appartiennent à la famille des polyuréthanes thermoplastiques (TPU) et possèdent à la fois des propriétés élastomériques et thermoplastiques. Les fonctions uréthanes sont obtenues par réaction entre un diol (allongeur de chaîne) et un diisocyanate (Figure 9) et constituent les segments rigides de la macromolécule linéaire, intercalés entre les segments souples de nature polyéther ou polyester (25,26).

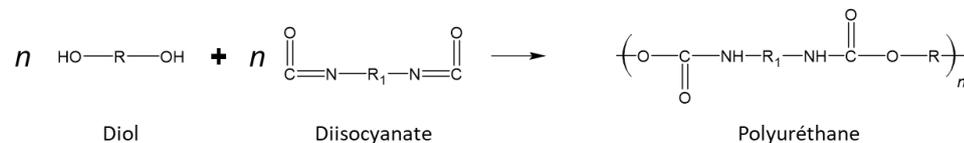


Figure 9 : Équation de la réaction entre un diol et un diisocyanate pour former un polyuréthane

Les segments souples et rigides sont incompatibles et vont conduire à la formation de microdomaines. Les segments rigides interagissent ainsi entre eux, grâce à la formation de liaisons hydrogène ce qui permet de former des nodules qui agissent comme des ponts de réticulation, comme présenté sur la Figure 10. Ces élastomères sont mis en œuvre comme des thermoplastiques, les réticulations réversibles disparaissent lors du chauffage.

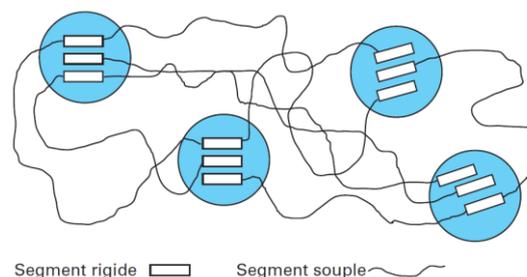


Figure 10 : Schéma de l'organisation d'un élastomère thermoplastique polyuréthane (27)

Les polyuréthanes possèdent de bonnes propriétés de biocompatibilité ce qui leur permet d'être utilisés dans la fabrication de cathéters.

b) Thermoplastiques styréniques

Les TPS étudiés lors de ce travail sont des copolymères-blocs du type TPS-SEBS (Styrène-EthylèneButadiène-Styrène), c'est-à-dire un copolymère séquencé de styrène et de d'éthylène-butène (Figure 11). Le bloc styrénique constitue la phase rigide du polymère, alors que le bloc d'éthylène-butadiène compose la phase souple.

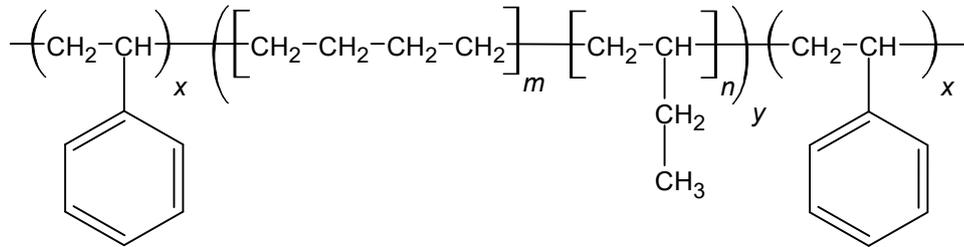


Figure 11 : Unité monomère d'un TPS constituée d'un copolymère de type Styrène-EthylèneButadiène-Styrène (SEBS)

c) Thermoplastiques oléfines

Les TPO sont constitués d'un mélange de polypropylène (PP) ou de polyéthylène (PE) qui constitue la phase rigide et d'un caoutchouc (EPDM) pour la phase souple.

2.2. Propriétés physicochimiques des polymères influençant la sorption

2.2.1. Propriétés de structure

Les polymères qui présentent une structure régulière (linéaire ou faiblement ramifiée) tendent à former plus facilement des structures cristallines (25). Au contraire, les polymères avec une structure plus irrégulière ont tendance à former une structure amorphe (28). La proportion de phase cristalline peut être évaluée par exemple par diffraction des rayons X (29). C'est un paramètre qui a une influence sur les propriétés mécaniques du matériau (notamment la densité et la dureté), et qui peut influencer sur les phénomènes de sorption. En effet, l'absorption ne peut avoir lieu qu'au niveau de la phase amorphe (30).

Les travaux de Treleano *et al.* (8) vont dans le même sens et ont montré que la diffusion des composés dans les polymères était inversement proportionnelle à l'augmentation de la dureté Shore.

2.2.2. Propriétés de surface

La surface des matériaux est une zone-clé dans l'étude des phénomènes d'interactions avec les matériaux (29) puisqu'il s'agit de la zone à l'interface entre le matériau et les médicaments (dans le cas des interactions contenant-contenu des dispositifs médicaux). Les propriétés de la surface sont modifiées par son environnement, ainsi en présence d'un environnement aqueux, les composants hydrophiles de la surface peuvent se réarranger et s'orienter vers la phase aqueuse afin de diminuer le niveau énergétique du système. Un certain nombre de paramètres peuvent ainsi être mesurés afin de caractériser la surface, parmi lesquels on peut noter la rugosité, la composition chimique, la mouillabilité, la charge électrique et la cristallinité. Chacun de ces paramètres peut avoir une influence sur les interactions à l'interface, notamment les phénomènes de sorption. Cependant, à l'heure actuelle, il est difficile de connaître l'impact précis de ces paramètres sur la sorption de médicaments.

Les polymères ne sont pas électriquement chargés, mais à l'interface solide/liquide, un potentiel électrostatique se crée. Il a notamment été démontré que la charge électrique de surface joue un rôle dans l'adsorption de protéines (31,32). En effet les polymères présentent une charge de surface généralement négative pour des pH supérieurs à 4 (correspondant le plus souvent au pH d'administration des médicaments) et interagissent facilement avec les protéines présentant des charges positives.

La mouillabilité de la surface permet de rendre compte de la tension de surface et de l'affinité de celle-ci pour l'eau. À titre indicatif, les valeurs d'angles de contact avec la goutte d'eau sont données dans le Tableau 1. Il est intéressant de noter les différences importantes d'hydrophobie (ou de lipophilie) entre les différents matériaux.

Tableau 1 : Valeurs des angles de contact avec une goutte d'eau calculés pour différents polymères (PDMS : polydiméthylsiloxane ; SEBS : Styrène-Ethylènebutadiène-Styrène)

	Angle contact (eau) °	Source
Polyéthylène	94,9 – 97,2	Wypych, 2012 (33)
Polychlorure de vinyle	83,2 - 91,9 74,8 – 90,9	Wypych, 2012 (33) Määttä <i>et al.</i> (34)
Polyuréthane	77,5-83,1	Wypych, 2012 (33)
Silicone (PDMS)	107-110	Wypych, 2012 (33)
SEBS	106	Luan <i>et al.</i> 2012 (35)

D'après ce tableau, on constate que le PE, le silicone et le SEBS sont des polymères présentant des surfaces hydrophobes (angle supérieur à 90°) alors que le polyuréthane a une surface hydrophile (angle inférieur à 90°). L'angle de contact du PVC présente une valeur à la limite entre les surfaces hydrophiles et hydrophobes. Les travaux de Määttä *et al.* (34) ont montré que la valeur de l'angle de contact dépend de la nature et de la concentration du plastifiant utilisé. Dans leur étude, un PVC plastifié avec du di(isononyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylate à 20% (m/m) présentait un angle de contact de $79,9 \pm 0,5$ alors qu'il était de $87,4 \pm 0,5$ avec un PVC plastifié avec le même plastifiant à 30% (m/m). Dans cette même étude, des PVC plastifiés avec du bis(2-éthylhexyle) phtalate à 20% et 30% (m/m) ont quant à eux présenté des valeurs d'angle de contact respectives de $79,1 \pm 0,3$ et $86,2 \pm 0,3$. La cristallinité joue également un rôle majeur dans les phénomènes d'absorption. En effet, l'organisation du cristal et sa forte cohésion rend peu probable l'absorption de composé au sein de la phase cristalline.

3. Interactions contenant-contenu (ICC)

Lors de l'administration de médicaments à l'aide d'un dispositif médical des interactions peuvent avoir lieu entre molécules du contenu et matériaux constitutifs du contenant (Figure 12) (36). Chaque type d'interaction peut entraîner un risque pour le patient, en modifiant la concentration en principe actif et donc la dose administrée ou bien par l'administration de composés indésirables issus du contenant.

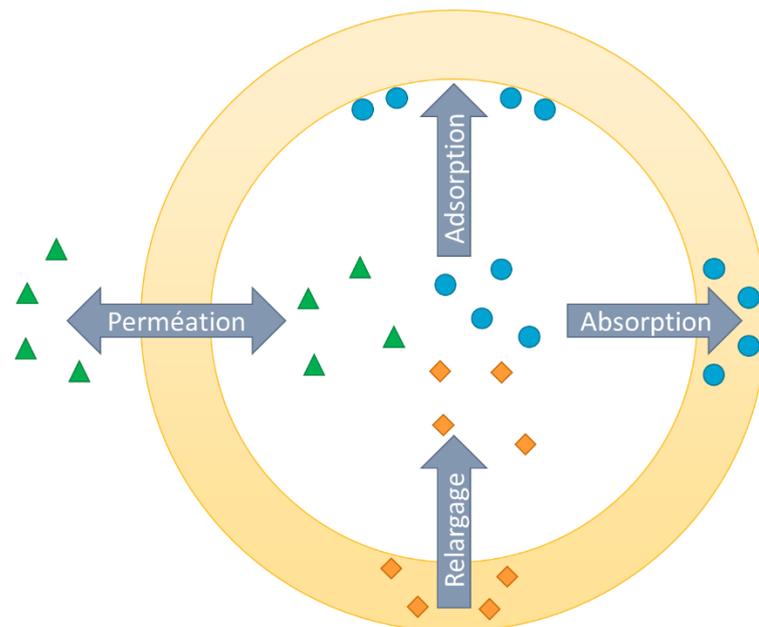


Figure 12 : Les différents types d'interactions contenant-contenu

3.1. Sorption

Parmi les interactions solides-liquides, les phénomènes de sorption désignent l'interaction des molécules initialement présentes dans la phase liquide avec le solide. On distingue deux mécanismes différents : l'adsorption et l'absorption. Quel que soit le mécanisme, les phénomènes de sorption entraînent une diminution de la concentration en principe actif (13,37,38) dans le contenu et donc l'administration d'une dose potentiellement insuffisante de médicament voire variable dans le temps.

Cependant, l'ensemble des composés présents dans un médicament (PA et excipients) est susceptible de subir ce phénomène. Il peut donc exister une compétition entre les différents composés, entraînant un décalage de l'état d'équilibre. Certaines substances de la formulation galénique d'un médicament peuvent avoir pour but d'améliorer la solubilité du principe actif, donc d'augmenter l'affinité du principe actif pour la phase aqueuse. En

conséquence, lorsque l'affinité du médicament pour la phase aqueuse est plus forte, l'affinité pour le matériau hydrophobe s'en retrouve diminuée entraînant une diminution de la tendance à la sorption.

De plus, certains paramètres liés aux conditions de perfusion peuvent également moduler les phénomènes de sorption : la concentration du médicament, le débit d'administration (39,40) ou le temps de contact.

3.1.1. Adsorption

L'adsorption est un phénomène de surface, résultant d'une interaction entre molécule et surface du matériau. La cinétique de cette réaction est très rapide et arrive à un état d'équilibre par saturation des sites. Il existe deux mécanismes d'adsorption distincts, issus de types d'interactions différentes : physisorption ou chimisorption.

La physisorption (41) résulte d'une interaction faible mettant en jeu des forces de van der Waals, interactions ion-ion, ion-dipôle ou encore liaisons hydrogène. Ce phénomène peut être réversible. La présence de charges électriques (positives ou négatives) au niveau de la surface du matériau adsorbant ou de la molécule adsorbée constitue un facteur d'influence majeur de ce type d'interactions. Le pH joue alors un rôle très important, puisqu'il va influencer sur la charge du matériau et des composés en solution. Les résultats d'une étude de Guo *et al.* (42) ont permis d'objectiver cette influence du pH sur l'adsorption d'un principe actif avec six microplastiques différents (en polyamide, PE, polyéthylène téréphtalate, polystyrène, PVC et PP). Le pH peut également diminuer les phénomènes de sorption, en provoquant une répulsion lorsque les charges sont de même signe (42,43).

La salinité des solutions peut également influencer sur les phénomènes de physisorption. Des études ont montré que l'eau de mer, avec une salinité importante, diminue la sorption (antibiotiques notamment) sur des microplastiques par augmentation de la concentration en Na^+ (42,44–46). Les ions chargés positivement vont interagir avec la surface des matériaux, qui est généralement chargée négativement et ainsi modifier les interactions avec d'autres composés.

Au contraire, la chimisorption (41) résulte d'une interaction ayant un niveau énergétique plus important que dans le cas de la physisorption (liaison covalente, ionique ou métallique). Il s'agit d'un phénomène le plus souvent irréversible.

Dans les phénomènes d'adsorption entre médicaments et polymères constitutifs des dispositifs médicaux, le mécanisme impliqué est celui de la physisorption.

3.1.2. Absorption

L'absorption peut faire suite à une adsorption (47). La molécule pénètre alors dans la matrice du matériau avec une cinétique beaucoup plus lente, mettant en jeu des interactions principalement hydrophobes. C'est un phénomène particulier puisque celui-ci a lieu dans le sens opposé au gradient de concentration. La loi de Fick (48), et plus particulièrement la seconde loi de Fick (Équation 1) tenant compte de la variation de concentration en fonction du temps, peut être utilisée pour décrire les phénomènes de sorption.

Équation 1 : Deuxième loi de Fick

$$\frac{dC}{dt} = D \frac{d^2C}{dx^2}$$

C : concentration

x : distance

t : temps

D : coefficient de diffusion

L'absorption est un phénomène complexe, influencée par de nombreux facteurs liés à la molécule absorbée ou bien au matériau. Parmi ces facteurs, la lipophilie joue un rôle majeur (8,13,49). Ziccardi *et al.* (50) ont rapporté que le coefficient de partage polymère-eau de nombreux composés organiques hydrophiles était corrélé à la valeur de leur coefficient de partage octanol-eau (aussi noté logK ou logP). Un certain nombre d'études vont également dans le même sens et ont montré que la perte de principe actif par sorption au contact du PVC, du PE ou du PU est liée au logP du principe actif (13,49,51–55). Cependant, Illum *et al.* (13) ont montré que le coefficient de partage hexane – eau était plus utile dans la prédiction des phénomènes de sorption avec le PVC en raison du caractère plus lipophile de l'hexane par rapport à l'octanol.

La morphologie du matériau influe également sur l'absorption des composés. En effet, le phénomène d'absorption ne peut avoir lieu qu'au niveau de la phase amorphe (30,56). Ce phénomène est lié à la taille, la quantité et la distribution du volume libre au sein de la phase amorphe d'un système polymérique (56).

Certains paramètres liés à la formulation du médicament peuvent également impacter la sorption d'un produit, notamment le pH et la composition galénique. Le pH de la solution et

le pKa d'une molécule vont déterminer l'état d'ionisation de cette molécule. La forme non ionisée d'une substance chimique est la forme présentant la lipophilie la plus importante. Ainsi Illum *et al.* (13) ont montré que la perte de warfarine (acide faible de pKa = 5,01) était différente sur une gamme de pH allant de 2 à 7,56.

3.2. Perméation

La perméation est un phénomène de migration entraînant le passage de substances à travers le matériau de la solution vers le milieu extérieur ou du milieu extérieur vers la solution. La perméation est rarement observée pour un principe actif. La perméation peut, dans des cas très particuliers, se traduire par une évaporation de l'eau de la solution médicamenteuse, entraînant une augmentation de la concentration en principe actif. Mais elle peut également concerner l'entrée de gaz (CO₂, O₂) qui vont alors pouvoir modifier la stabilité des principes actifs en solution.

3.3. Relargage

Il s'agit de la migration d'additifs entrant dans la composition du matériau (stabilisants, agents de mise en œuvre, plastifiants...) ou de substances non intentionnellement ajoutées (par exemple des résidus de stérilisation) du matériau vers le médicament perfusé (57). Les molécules relarguées peuvent avoir une toxicité propre. Par exemple un des plastifiants du PVC, le bis(2-ethylhexyl) phtalate, ou DEHP, est classé cancérigène, mutagène et reprotoxique 1B selon la classification du règlement CLP (58) et présente des effets perturbateurs endocriniens, ce qui a amené la communauté européenne à restreindre son utilisation, notamment dans les dispositifs médicaux (59). Les molécules relarguées peuvent également interagir avec les médicaments et entraîner une instabilité physicochimique (60).

4. Choix des principes actifs

Les différents principes actifs ont été choisis en fonction de leurs propriétés physico-chimiques et de leur comportement vis-à-vis des phénomènes de sorption ayant déjà été répertoriés. La lipophilie, caractérisée par le logP (ou coefficient de partage octanol/eau) des principes actifs étant un des principaux facteurs d'influence des phénomènes de sorption, notre choix s'est porté sur trois principes actifs ayant une lipophilie différente. La masse moléculaire a également été un critère de choix majeur, puisque celle-ci va directement influencer sur l'encombrement stérique des principes actifs.

Les formes pharmaceutiques commerciales sont composées de principe(s) actif(s) et d'excipient(s). Le rôle des excipients dans la formulation est variable et peut, entre autres, améliorer la solubilité du principe actif, prévenir l'oxydation ou modifier le pH de la solution administrée. Ainsi, afin de diminuer le risque de dégradation du PA lors des études de sorption, celles-ci ont été réalisées sur des formes pharmaceutiques commerciales, en respectant les recommandations de dilution fournies par les fabricants, et non sur des solutions de PA uniquement.

La suite de ce paragraphe présente les principes actifs étudiés dans le cadre de ce travail, ainsi que les propriétés physico-chimiques obtenues à partir du logiciel Chemicalize® (61).

4.1. Paracétamol

Le paracétamol (Figure 13) est une molécule de petite taille (masse moléculaire = 151,17 g/mol et volume de van der Waals = 138,08 Å³) avec un caractère lipophile faible (logP = 0,91). Le pH des solutions injectables de paracétamol est proche de 5,4 pour un pKa acide de 9,46. Donc le paracétamol est administré sous une forme non-ionisée.

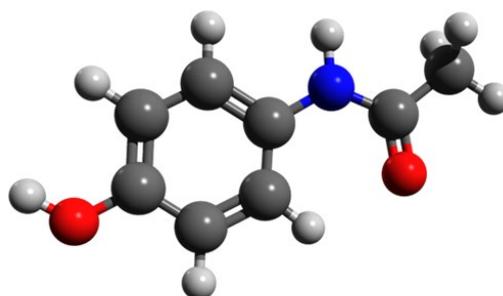


Figure 13 : Molécule de paracétamol (gris : carbone, blanc : hydrogène, rouge : oxygène, bleu : azote)

Il s'agit d'une molécule très largement utilisée dans la prise en charge des douleurs. Dans la littérature actuelle, aucune tendance à la sorption n'a été répertoriée à notre connaissance, donc le paracétamol a été choisi pour agir en qualité de contrôle négatif des phénomènes de sorption.

4.2. Diazépam

Le diazépam (Figure 14) est une molécule de petite taille (masse moléculaire = 284,74 g.mol⁻¹ et volume de van der Waals = 242,85 Å³) avec un caractère lipophile très prononcé (log P = 2,82). Le diazépam présente un pKa basique = 2,92 et le pH des solutions injectables de diazépam (après dilution) est proche de 5,3. Par conséquent, le diazépam est sous forme non ionisée au pH d'administration.

Même si son utilisation dans le cadre de perfusion reste très limitée, le diazépam est une molécule largement connue pour interagir avec les polymères (3,4,8,9,39,40,62) et sert de référence pour la caractérisation des phénomènes d'absorption.

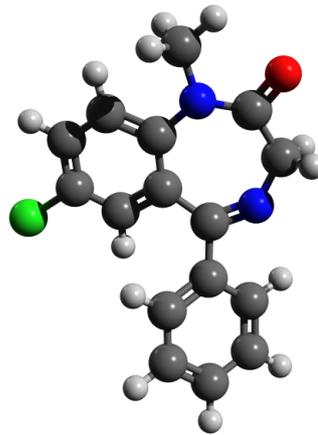


Figure 14 : Molécule de diazépam (gris : carbone, blanc : hydrogène, rouge : oxygène, bleu : azote, vert : chlore)

4.3. Insuline

L'insuline humaine (Figure 15) est un petit peptide de 51 acides aminés(AA) (une chaîne A de 21 AA reliée à une chaîne B de 30 AA par deux ponts disulfures) pour un masse moléculaire de 5826 g.mol⁻¹ et un volume de van der Waals de 3123,51 Å³. La forme active de l'insuline est sa forme monomérique, mais en solution l'insuline humaine forme un dimère et même un hexamère lorsque sa concentration est élevée. Dans le cas de l'insuline asparte, la proline en position 27 de la chaîne B a été substituée par un acide aspartique afin de diminuer la formation de dimère. Le point isoélectrique de l'insuline aspart est de 5,1. Donc au pH d'administration (6,2 après reconstitution), l'insuline présente une charge globale négative.

De nombreuses études ont mis en évidence la perte par sorption d'insuline lors de la perfusion (2,5,6,63–66). Mollmann *et al.* (67,68) ont également mis en évidence que l'adsorption de l'insuline entraînait la formation de plusieurs couches au contact de matériaux hydrophobes (PTFE) à l'état d'équilibre lors d'un contact statique. Les études de Knopp *et al.* (7) suggèrent aussi la formation de plusieurs couches d'insuline mais la capacité d'adsorption pourrait être limitée par le débit de perfusion, notamment en raison des forces de cisaillement créées à l'interface solide/liquide. Dans notre étude, l'insuline aspart a été choisie afin de servir de marqueur des phénomènes d'adsorption. Dans la suite du manuscrit, l'insuline asparte sera appelée simplement insuline afin de simplifier la lecture.

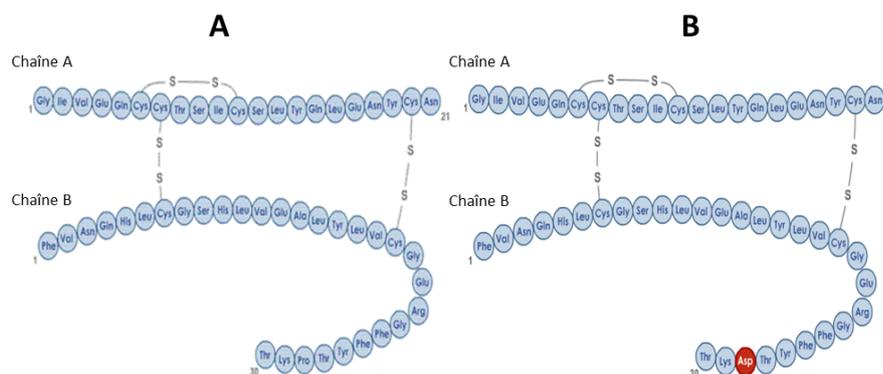


Figure 15 : Structure de l'insuline humaine (A) et de l'insuline asparte (B)

5. Analyse empirique des interactions contenant-contenu

Du point de vue expérimental, l'analyse qualitative et quantitative des solutions médicamenteuses permet d'évaluer ces phénomènes. Parallèlement, l'analyse physico-chimique et mécanique des matériaux constitue une approche expérimentale complémentaire dans l'étude de ces phénomènes. Ce chapitre abordera les deux types d'approches dans l'analyse des interactions entre médicament et matériau.

5.1. Analyse du principe actif

Il existe deux types d'approches lors de l'étude des phénomènes de sorption par l'analyse des solutions qui dépendent de la présence d'un état d'équilibre ou non. Le dosage du composé d'intérêt doit être réalisé de manière spécifique, ainsi, lorsque celui-ci est seul en solution, il est possible d'utiliser des techniques non séparatives telle que la spectrométrie UV. Cependant, dans le cas des médicaments, le principe actif est en mélange avec des excipients. Il est alors nécessaire d'employer une technique séparative afin de quantifier spécifiquement chaque substance. C'est pourquoi la chromatographie en phase liquide (CPL) ou en phase gazeuse, couplée ou non à la spectrométrie de masse, est alors recommandée.

5.1.1. Approche cinétique

Jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre, il est possible de suivre la variation de la concentration dans la solution en fonction du temps.

Cette approche est particulièrement intéressante dans le cadre des études sur les dispositifs de perfusion. En effet, la perfusion a lieu sur une plage de temps restreinte, souvent inférieure au temps nécessaire pour atteindre l'équilibre.

Des tentatives de modélisation de cette cinétique lors de la sorption de médicaments sur des microplastiques (69) ou bien lors de la perfusion d'insuline (7,70) ont été effectuées.

5.1.2. Approche thermodynamique

Lorsque le système a atteint un état d'équilibre, il est alors possible de définir un certain nombre de paramètres permettant de le caractériser.

Dans cet état d'équilibre, il est possible de mesurer des isothermes d'adsorption en étudiant la quantité adsorbée en fonction de la concentration de la solution. Suivant la forme de l'isotherme obtenue, il est possible de définir une constante d'équilibre et d'estimer une

capacité maximale de sorption. La forme de l'isotherme permet d'apporter des informations sur les mécanismes mis en jeu. Ainsi Giles *et al.* (71,72) ont défini quatre classes d'isothermes d'adsorption en phase liquide, telles que représentées Figure 16 :

- type S, se déroule en deux temps. Les molécules s'adsorbent rapidement sur la surface, puis dans un second temps la vitesse ralentit et les molécules s'adsorbent sur les molécules déjà fixées ;
- type C : « Constant partition », aussi dit linéaire ;
- type L : Langmuir. Adapté de l'isotherme de Langmuir défini pour l'adsorption de gaz (73) ;
- type H : « High affinity ». Le plateau est atteint très rapidement.

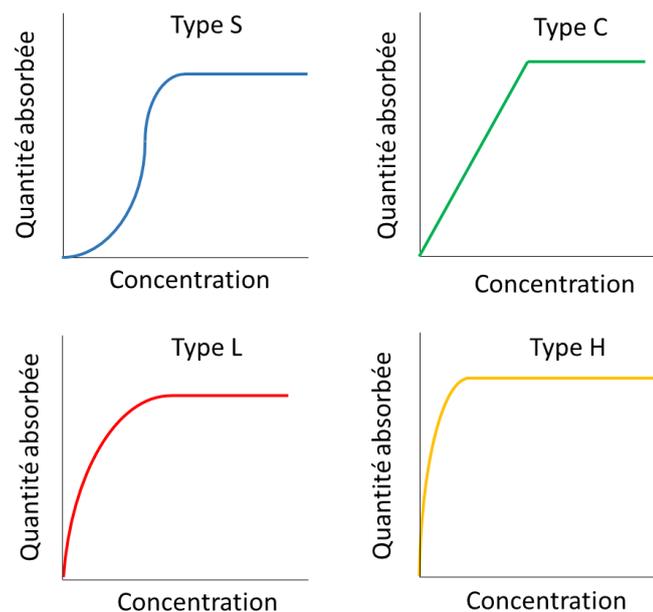


Figure 16 : Représentation des quatre classes d'isothermes de sorption en milieu solide-liquide

Guo *et al.*(42) ont montré que l'isotherme de Langmuir n'était pas la plus adaptée pour décrire la capacité de sorption maximale du sulfaméthoxazole sur des microplastiques.

5.2. Analyse de surface des matériaux

Les techniques permettant l'analyse des matériaux sont très nombreuses. Le paragraphe suivant ne décrira que certaines pouvant présenter un intérêt dans l'étude des interactions entre médicaments et matériaux.

5.2.1. FTIR

La spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier en mode réflectance totale atténuée (ATR-FTIR) permet l'analyse de la composition qualitative de la couche de surface sur une épaisseur de quelques micromètres.

Maintenir un bon contact entre le cristal d'ATR et le matériau à analyser est un paramètre critique lors des analyses par spectroscopie FTIR en mode ATR. Les propriétés mécaniques des matériaux polymères permettent généralement un bon contact. La seule préparation préalable à effectuer sur l'échantillon est une étape de séchage afin d'éliminer toute trace d'eau pouvant interférer avec le spectre.

Cette technique analytique permet de mettre en évidence les composés présents dans le matériau (plastifiants par exemple), mais elle ne permet pas d'analyser les composés absorbés à la surface après contact entre un médicament et le matériau. Qu'il s'agisse de la migration de constituants du matériau vers le fluide médicamenteux ou d'absorption de celui-ci par le matériau, les temps d'échange sont trop faibles pour engendrer des variations de concentrations observables par infrarouge.

5.2.2. Spectroscopie photoélectronique X (XPS)

La spectrométrie XPS (29,74) permet l'analyse énergétique des électrons émis par une surface irradiée par un rayonnement électromagnétique X. L'énergie de chaque électron émis est spécifique à un atome donné, donc l'analyse du spectre XPS permet de définir la composition de la surface de l'échantillon. Cette technique permet également d'apporter des informations sur l'environnement des atomes, et donc sur les liaisons qu'ils ont pu établir. L'analyse par XPS est cependant limitée à l'extrême surface du matériau (entre 0,5 et 10 nm).

Même si son utilisation est fréquente pour caractériser la surface des polymères, elle reste marginale dans l'étude des phénomènes de sorption. Afin de révéler un phénomène d'adsorption, cette technique suppose de mettre en évidence des atomes non initialement présents dans la composition du matériau et appartenant spécifiquement au principe actif adsorbé.

Wagner *et al.* (75) ont mis en évidence l'adsorption de protéines sur des surfaces en PTFE et silicone grâce à cette technique

5.2.3. Analyse dispersive en énergie (EDS)

L'EDS est une analyse de surface couplée à de la microscopie électronique (à balayage ou en transmission). L'impact du faisceau électronique sur la surface analysée va entraîner l'émission de rayons X d'un niveau d'énergie caractéristique d'un atome. Par conséquent, il est possible de fournir une analyse qualitative de la surface étudiée. L'avantage de cette technique provient du couplage avec une technique de microscopie, qui permet une très grande précision sur la zone étudiée. De ce fait, il est en théorie possible d'étudier la section d'une tubulure et ainsi de suivre la migration d'un composé dans l'épaisseur du matériau.

Cependant, comme pour la XPS, elle nécessite qu'au moins un atome du principe actif soit différent de ceux du matériau.

5.2.4. Microscopie à force atomique (AFM)

La microscopie à force atomique (AFM) est une technique analytique de surface basée sur la détection des interactions de van der Waals entre une pointe et la surface de l'échantillon (76). Les positions de la pointe sont détectées à l'aide d'un laser et d'un photodétecteur, et permettent, lors du balayage de la surface de l'échantillon, de mesurer la topographie de la surface (résolution latérale $< 30 \text{ \AA}$ et résolution verticale $< 1 \text{ \AA}$) (77). L'AFM permet également de mesurer la force d'interaction à l'échelle du nanonewton (nN) (76). Cette technique analytique a permis par exemple caractériser l'adsorption de bactéries (78) ou de protéines (79) à la surface de matériaux polymères.

Contrairement à une technique comme la microscopie électronique à balayage, l'AFM ne nécessite pas que l'échantillon étudié soit conducteur (80). Cependant, elle ne permet pas à elle seule l'identification des composés adsorbés, donc nécessite le couplage à une autre technique analytique.

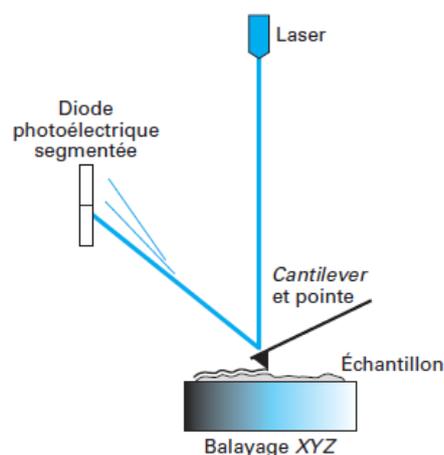


Figure 17 : Principe de fonctionnement d'un microscope à force atomique (77)

5.2.5. Potentiel zêta

Au contact d'une solution aqueuse, la surface des matériaux est plus ou moins électriquement chargée en fonction du pH de la solution. La mesure de potentiel zêta (ou potentiel électrocinétique) permet l'estimation de cette charge de surface et apporte des informations sur la manière dont les molécules en solution vont pouvoir interagir avec cette surface.

La charge de surface à l'interface entre une surface solide et une solution contenant des électrolytes peut provenir d'une réaction acido-basique de groupements fonctionnels de la surface ou bien de l'adsorption d'électrolytes. Dans le second cas, un potentiel électrique est créé à la suite de l'interaction entre les ions et la surface entraînant la formation d'une double couche électrique. D'après le modèle de Stern (1924), qui se base sur les précédents modèles de Helmholtz et Gouy-Chapman (Figure 18), la double couche électrique est composée d'une couche avec une densité importante d'ions adsorbés et d'une couche diffuse. La couche dense, également appelée couche de Helmholtz ou couche de Stern, représente une couche d'ions adsorbés à la surface du matériau de manière uniforme qui génère un potentiel de surface. Dans la couche diffuse, aussi appelée couche de Gouy-Chapman, le potentiel de surface décroît de façon exponentielle en raison de la présence de contre-ions de la solution.

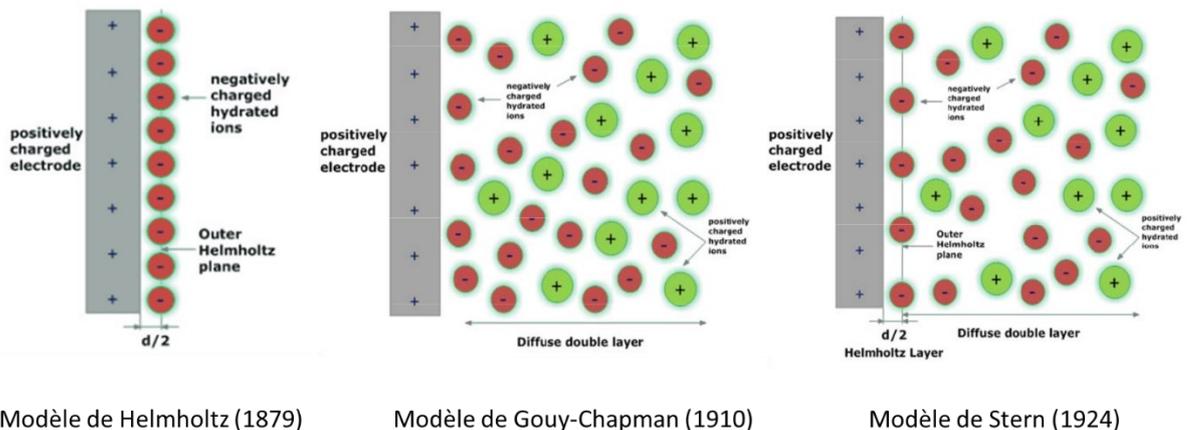


Figure 18 : Modèles classiques de représentation de la double couche électrique, adapté de Gongadze et al.(81).

La mesure du potentiel zêta correspond au potentiel au niveau de la couche diffuse, et donc à la différence de potentiel entre la couche de Stern et la solution. Dans le cas de particules de taille importante (>25 μm) ou des surfaces, la mesure du potentiel zêta se base sur le potentiel électrique créé par le mouvement de la solution lorsqu'on applique une

pression. Le potentiel zêta peut alors être obtenu grâce à l'équation de Helmholtz et Von Smoluchowski (Équation 2).

Équation 2 : Calcul du potentiel zêta par l'équation de Helmholtz - Smoluchowski

$$\zeta = \frac{dI_{str}}{d\Delta p} \times \frac{\eta}{\varepsilon \times \varepsilon_0} \times \frac{L}{A}$$

ζ : potentiel zêta

dU/dp : intensité du courant

η : viscosité

ε : coefficient diélectrique de l'électrolyte

ε_0 : permittivité

L : longueur du tube de diffusion

A : section du tube de diffusion

Cette technique permet donc de mesurer la charge de surface au pH d'administration des médicaments. Elle permet également de suivre l'évolution du potentiel zêta dans le temps au contact d'une solution et ainsi d'accéder à des informations sur la cinétique de sorption. Cependant, en raison des contraintes liées à l'utilisation de l'appareil, il n'est pas possible de mesurer le potentiel zêta avec des solutions identiques à celles utilisées en perfusion (force ionique trop élevée).

5.2.6. Angle de contact

La mouillabilité du matériau est estimée par la mesure de l'angle de contact d'une goutte d'eau déposée en surface du matériau, comme schématisé en Figure 19.

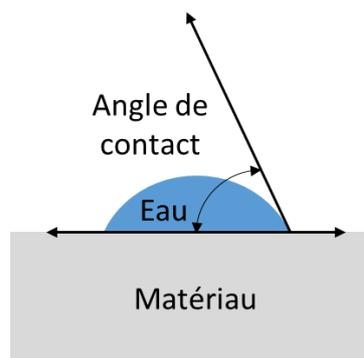


Figure 19 : Représentation schématique de la mesure de l'angle de contact

Cette caractéristique permet ainsi d'évaluer l'affinité de la surface pour l'eau. Plus la surface est hydrophile, plus la goutte s'étale sur le matériau et donc plus l'angle de contact sera faible. Au contraire, une valeur d'angle de contact élevée est caractéristique d'un matériau hydrophobe.

6. Modélisation par dynamique moléculaire

Ce paragraphe présente les principes de bases de la méthode de simulation moléculaire ayant servi à modéliser des systèmes polymères/PA/eau. Les principes généraux ainsi que le calcul de la force de l'interaction entre le PA et le polymère (évaluée par le calcul du potentiel de force moyenne) seront brièvement décrits.

6.1. Généralités

La simulation moléculaire permet de modéliser des systèmes afin de mieux comprendre leur structure et leurs propriétés. Cette approche permet l'étude de systèmes allant de l'échelle atomique à l'échelle macroscopique et permet d'apporter des données difficilement accessibles par l'expérience, notamment le déplacement des molécules à l'interface PA/polymère ou sur le niveau énergétique de l'interaction.

Parmi les différentes techniques de simulation moléculaire, la dynamique moléculaire (82,83) est une méthode déterministe qui utilise l'intégration des équations classiques du mouvement (équations de Newton) pour un ensemble de molécules (83,84). La puissance de calcul informatique actuelle permet la simulation de systèmes composés de plusieurs milliers d'atomes sur une période de temps relativement importante à cette échelle (allant jusqu'à la μs). Les propriétés thermodynamiques et dynamiques moyennes du système sont calculées sur l'ensemble de la trajectoire (56).

La modélisation du système se traduit par la création d'une boîte de simulation dont la première étape consiste à définir un système composé d'un nombre donné de particules. Chaque particule dans la boîte représente un atome dans le cas d'un modèle tout atome ou bien un groupement de plusieurs atomes dans le cas d'un modèle atome unifié.

6.2. Conditions périodiques aux limites

La simulation d'un système complet à l'échelle moléculaire engendrerait un coût de calcul total bien trop important. Le système est donc modélisé dans une boîte de simulation de petite taille par rapport à l'échelle réelle. Cette boîte est ensuite répétée périodiquement dans les trois dimensions de l'espace, comme représenté dans la Figure 20, afin de simuler un système infini.

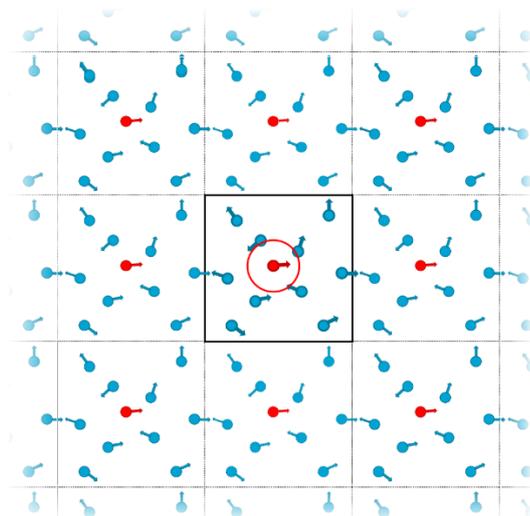


Figure 20 : Représentation schématique des conditions périodiques dans deux dimensions de l'espace (cercle rouge = rayon de coupure)

De plus, toujours dans le but d'optimiser le temps de calcul, les interactions non liées longue distance sont coupées au sein du système. Il s'agit du rayon de coupure (représenté dans la Figure 20). Cependant, le rayon de coupure doit être inférieur à la demi-taille de boîte afin d'éviter qu'une molécule interagisse avec plus d'une seule image de chaque molécule et ne puisse pas interagir avec une image d'elle-même. C'est la convention d'image minimum.

6.3. Champs de forces

Afin de décrire l'état de chaque type d'atome et le potentiel d'interactions entre chacune des particules du système, un champ de force est défini. Le potentiel d'interactions se décompose en deux niveaux : interactions intramoléculaires, interactions intermoléculaires. De très nombreux champs de force ont été décrits, dans le cas des travaux présentés ici, nous avons choisi d'utiliser le champ de forces *General Amber Force Field* (85) pour les principes actifs, *TIP4P2005* (86) pour les molécules d'eau, *Polymer Consistent Force Field* pour le PVC et un champ de force atome unifié pour le PE développé par Karayiannis (87).

6.3.1. Interactions intramoléculaires

Le potentiel d'interaction intramoléculaire (88) est défini par la somme des interactions présentée dans l'Équation 3.

Équation 3 : Potentiel d'interactions intramoléculaire

$$V_{\text{intramoléculaire}} = \sum V_{\text{liaison}} + \sum V_{\text{angle}} + \sum V_{\text{torsion}} + \sum V_{\text{non-lié}}$$

V_{liaison} : potentiel de liaison entre deux atomes

V_{angle} : potentiel de flexion entre 3 atomes successifs

V_{torsion} : potentiel de torsion entre 4 atomes successifs

$V_{\text{non-lié}}$: potentiel d'interaction entre atomes séparés de plus de 3 liaisons

- Liaisons

Le potentiel de liaison de liaison est généralement une fonction harmonique (Équation 4), où k_r représente la constante de force et r_0 la distance d'équilibre.

Équation 4 : Potentiel de liaison

$$V_{\text{liaison}} = \frac{1}{2} k_r (r - r_0)^2$$

- Angle

Le terme harmonique pour la fonction d'angle est décrit par l'Équation 5, où k_θ représente la constante de force de l'angle et θ_0 l'angle d'équilibre (énergie minimum).

Équation 5 : Potentiel de flexion

$$V_{\text{angle}} = \frac{1}{2} k_\theta (\theta_{ijk} - \theta_0)^2$$

- Dièdre

Le potentiel de dièdre peut être décrit par l'Équation 6, où k_d représente la constante de force du dièdre, n la périodicité et Φ l'angle entre deux plans successifs.

Équation 6 : Potentiel de torsion

$$V_{\text{torsion}} = k_d [1 + \cos(n\Phi - d)]$$

- Non-liée

Les interactions non-liées sont décrites par un potentiel de Lennard-Jones, décrite dans le paragraphe suivant (Équation 7).

6.3.2. Interactions intermoléculaires

Les interactions intermoléculaires se décomposent en deux parties : les interactions de dispersion-répulsion de type Lennard-Jones et le potentiel électrostatique (interaction coulombienne).

- Potentiel de Lennard-Jones

Le potentiel de Lennard-Jones permet de représenter les interactions de van der Waals. Sa formule est présentée dans l'Équation 7, le terme d'ordre 6 correspond aux forces de dispersion (longue distance) et le terme d'ordre 12 aux répulsions à courte distance.

σ_{ij} représente la distance minimale entre deux atomes i et j et ε_{ij} l'énergie lorsque ceux-ci sont à la distance d'équilibre.

Équation 7 : Potentiel de Lennard-Jones

$$V_{LJ} = 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^6 \right]$$

Il existe cependant d'autres formes pour décrire ce potentiel avec un couple d'exposants 9 et 6.

- Potentiel électrostatique

Le potentiel électrostatique est décrit par l'Équation 8, où C est une constante de conversion énergétique, q_i q_j sont les charges des particules i et j , ε_0 la constante diélectrique du vide et r la distance entre les particules i et j .

Équation 8 : Potentiel électrostatique

$$V_e = \frac{Cq_iq_j}{\varepsilon_0r}$$

6.3.3. Interactions aux longues distances

L'erreur engendrée par l'approximation du rayon de coupure est rectifiée en appliquant une correction aux longues distances. Les deux méthodes les plus couramment utilisées pour la correction du potentiel électrostatique aux longues distances sont les méthodes *particle-particle-mesh* (PPPM) (89) et *ewald* (90,91). Une correction peut également être apportée au niveau des potentiels de Lennard-Jones aux longues distances (92).

6.4. Ensembles statistiques

Un système est donc composé de particules pour lesquelles des coordonnées et un moment cinétique sont définis. La physique statistique permet de faire le lien entre le comportement des particules à l'état microscopique et les valeurs macroscopiques du système (volume, pression, température). Ainsi, la notion d'ensemble statistique a été introduite par Willard Gibbs en 1902 (93) et permet de définir un certain nombre d'ensembles statistiques. Les ensembles les plus couramment utilisés en simulation numérique sont présentés ci-dessous.

6.4.1. *Micro-canonique (NVE)*

Dans cet ensemble statistique, le nombre de particules, le volume et l'énergie du système sont conservés. On parle de système isolé.

6.4.2. *Canonique (NVT)*

Dans l'ensemble canonique, l'énergie du système peut varier mais le nombre de particules, le volume et la température du système sont maintenus constant. Le système n'échange pas de travail ni de matière avec l'extérieur.

6.4.3. *Isotherme-Isobare (NPT)*

Dans l'ensemble isotherme-isobare, la température et la pression du système sont constantes. Ainsi le volume et l'énergie du système peuvent fluctuer.

6.4.4. *Grand-canonique (μVT)*

Dans l'ensemble grand canonique, le potentiel chimique μ , le volume et la température sont constants. Un échange d'énergie et de matière peut avoir lieu entre le système et un réservoir.

6.5. Potentiels de force moyenne (PMF)

Le potentiel de force moyenne (PMF) correspond à l'évolution de l'énergie libre en fonction d'une coordonnée de réaction (94) et peut être déterminé notamment par des méthodes de dynamique moléculaire. À partir du PMF, il est possible d'obtenir des grandeurs thermodynamiques du système (95). Il existe de nombreuses méthodes de calcul des PMF utilisées pour des systèmes chimiques et biologiques :

- *Free Energy perturbation* (96,97) ;
- *Thermodynamic integration* (98,99) ;
- *Umbrella sampling US* (100,101) ;
- *Adaptive Biasing Force (ABF)* (102,103).

Dans le domaine pharmaceutique, Feenstra *et al.* (104,105) ont étudié la migration de plastifiant et ont pu estimer le logP à partir de PMF obtenus en dynamique moléculaire, en étudiant le profil d'énergie libre en fonction de la distance entre la surface de polymère et le composé adsorbant.

Chapitre 2 : Étude empirique des interactions contenant-contenu

Sommaire

1. Introduction.....	37
2. Matériels et méthodes	38
2.1. Matériels.....	38
2.1.1. Dispositifs médicaux.....	38
2.1.2. Principes actifs.....	39
2.2. Méthodes.....	39
2.2.1. Étude de sorption avec des dispositifs médicaux isolés.....	39
2.2.2. Étude de sorption avec des montages de perfusion	46
3. Résultats.....	49
3.1. Étude de sorption avec des dispositifs médicaux isolés	49
3.1.1. Seringues	49
3.1.2. Prolongateurs	53
3.1.3. Cathéters	60
3.1.4. Synthèse des résultats.....	65
3.2. Étude de sorption avec des montages de perfusion	65
3.2.1. Choix des montages	66
3.2.2. Dynamique – 1 mL/h	67
3.2.3. Dynamique – 10 mL/h	68
3.2.4. Comparaison des montages	69
4. Discussion.....	72

1. Introduction

Dans notre étude, l'évaluation des phénomènes de sorption se base sur une approche cinétique et sur la caractérisation de surface des matériaux constitutifs des DM. Dans un premier temps, les interactions entre seringues, prolongateurs ou cathéters et chacune des trois molécules sélectionnées et présentées dans le Chapitre 1 (Choix des principes actifs), ont été étudiées de manière indépendante. La perte par sorption a été évaluée grâce à la quantification du principe actif en solution par CPL. De plus, la surface des matériaux au contact avec le médicament a été caractérisée par spectroscopie infrarouge et par mesure du potentiel zêta afin d'obtenir des informations sur la composition qualitative de la surface et sur la charge électrique de surface présente au pH d'administration. Cette caractérisation de surface vise à étudier l'impact des interactions électrostatiques à l'interface entre le médicament et le matériau.

Dans un second temps, des études dynamiques de sorption ont été réalisées sur des montages complets de perfusion incluant des DM ayant présenté une forte tendance à la sorption ou au contraire des DM avec une faible tendance à la sorption afin d'évaluer une éventuelle l'additivité des phénomènes de sorption lorsque plusieurs DM sont utilisés en montage.

Dans le but de rendre les résultats comparables, le même protocole expérimental a été utilisé lors des études de DM isolés ou de montages complets.

2. Matériels et méthodes

2.1. Matériels

2.1.1. Dispositifs médicaux

La perte de principe actif par sorption a été étudiée sur une seringue, quatre cathéters et six prolongateurs différents. Les caractéristiques des dispositifs médicaux étudiés sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des dispositifs médicaux étudiés

Fournisseur	Référence	Matériaux	Tubulure coextrudée (composition de la couche interne)	Longueur (cm)	Diamètre interne (mm)
Seringue					
Plastipak®, Becton-Dickinson (France)	300865	Corps : polypropylène Piston : polypropylène Joint de piston : isoprène synthétique	Non	Corps : 13,3	Corps : 26,46
Cathéter					
Blue FlexTip®, Teleflex Medical (France)	CV-04301	Polyuréthane	Non	20,0	1,29
Power Picc®, BARD Medical (France)	6175118	Polyuréthane	Non	40,0	0,94
Turbo-Flo®, COOK Medical (France)	G12987	Polyuréthane	Non	40,0	1,22
Lifecath®, VYGON (France)	2191.50	Silicone	Non	40,0	0,95
Prolongateur					
CAIR LGL (France)	PN10318-1	Polychlorure de vinyle		200,0	2,50
CAIR LGL (France)	RPB5320	Polychlorure de vinyle	Polyéthylène	200,0	2,50
CAIR LGL (France)	PY2301NCM	Polychlorure de vinyle	Polyuréthane	10,0	2,50
CAIR LGL (France)	PT050117	Polychlorure de vinyle	Styrène-EthylèneButadiène - Styrène	150,0	2,50
Cawiton®, Wittenburg BV* (Pays-Bas)	PR13816	Styrène-EthylèneButadiène - Styrène	Non	200,0	2,50
Cawiton®, Wittenburg BV* (Pays-Bas)	PR13997	Oléfine thermoplastique	Non	200,0	2,50

* tubulures de qualité médicale ne provenant pas de dispositifs médicaux commercialisés

Six prolongateurs différents ont été étudiés : une tubulure monocouche en PVC, trois tubulures coextrudées (en PE, PU ou SEBS) avec une couche externe en PVC et deux tubulures monocouches en SEBS et TPO (prototypes en cours de développement et non disponibles sur le marché). Quatre cathéters ont également été étudiés : deux cathéters centraux à insertion périphérique (PICC) en PU ; PowerPicc® et Turbo-Flo® ; un cathéter central en PU (Blue

FlexTip®) ; un cathéter central tunnelisé de type Broviac en silicone (Lifecath®). Tous les cathéters choisis sont des cathéters monolumières ayant des diamètres internes proches.

2.1.2. Principes actifs

L'étude des principes actifs a été réalisée à partir des spécialités pharmaceutiques suivantes :

- Diazépam ; VALIUM® 10 mg/2mL (Roche, Rosny-sous-Bois, France)
Dilué à 0,2 mg/mL dans une solution de glucose à 5% (B. Braun, Allemagne) ;
- Insuline asparte ; NOVORAPID® 100 UI/mL (Novo Nordisk, Courbevoie, France)
Dilué à 0,1 UI/mL dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% (Versylene®, Fresenius Kabi, France) ;
- Paracétamol ; Paracétamol B BRAUN® 10 mg/mL (B. Braun, Saint Cloud, France)
Dilué à 1 mg/mL dans une solution de chlorure de sodium 0,9% (Versylene®, Fresenius Kabi, France).

Dans la suite de ce manuscrit, l'insuline asparte sera plus simplement identifiée sous le nom d'insuline. La concentration en insuline est usuellement exprimée en unités d'insuline (UI). Une solution de 100 UI équivaut à 3,5 mg d'insuline.

Les dilutions de chacune des spécialités pharmaceutiques ont été choisies afin de correspondre à des concentrations utilisées en clinique.

2.2. Méthodes

2.2.1. Étude de sorption avec des dispositifs médicaux isolés

a) Étude statique

Le contact statique entre DM et médicament a été réalisé afin de simuler une condition de contact maximal et prolongé, sans renouvellement de la solution administrée. Les études statiques permettent ainsi de se rapprocher d'un état d'équilibre entre le matériau et la solution.

Chaque médicament a été mis en contact statique avec les différents DM pendant 96 heures. La concentration en principe actif a été évaluée avant contact avec les DM (Ti), à T0 après une purge du DM (volume de purge = volume mort du DM, débit de purge = 1200 mL/h), et après 24 et 96 h de contact (T24 et T96). Afin de réaliser l'expérience en triplicata (n=3), un total de 9 DM a été nécessaire : 3 DM par temps d'analyse. Après remplissage, les DM ont été fermés (à l'aide d'un bouchon pour les seringues et clamp pour les tubulures) et stockés dans des conditions normalisées dans une chambre climatique validée (Binder, modèle KBF240, GmbH Tuttlingen, Allemagne) à 25 °C ± 2 °C et 60 % d'humidité, dans l'obscurité. Lors de chaque temps de prélèvement, les DM ont été totalement vidés.

b) Étude dynamique

Le contact dynamique permet de simuler l'utilisation de DM dans des conditions de perfusion via la réalisation d'un montage tel que présenté en Figure 21.

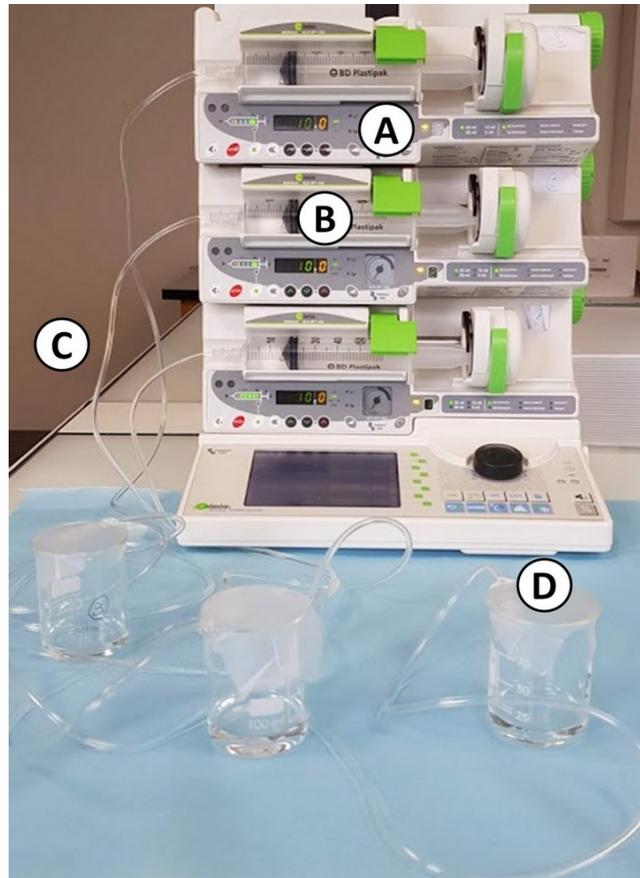


Figure 21 : Photographie d'un montage expérimental pour l'étude isolée d'un prolongateur (A : pousse-seringue électrique ; B : seringue ; C : prolongateur ; D : site de prélèvement)

Chaque médicament a été perfusé, via les DM testés, pendant 8h à l'aide d'une seringue à deux débits distincts réglés à l'aide d'un pousse-seringue électrique : 1 mL/h et 10 mL/h. La concentration en principe actif a été estimée par CPL à la sortie de la seringue avant contact avec les tubulures (Ti), à T0 après une purge de la tubulure, au bout de la tubulure à 1h (T1), 2h (T2), 4h (T4) et 8h (T8). Ainsi, le pourcentage de perte calculé inclut à la fois la perte due à la seringue et à la tubulure étudiée (prolongateur ou cathéter). Pour l'analyse du contenu des seringues, les prélèvements ont été réalisés à la sortie de la seringue. Le prélèvement a été effectué dans des tubes à hémolyse en verre borosilicaté dont l'absence d'interactions avec les médicaments a été préalablement vérifiée. Lors de chaque prélèvement un volume de 150 μ L a été recueilli. La durée du prélèvement était dépendante du débit d'administration, environ 1 min à 10 mL/h et 10 min à 1 mL/h.

c) Dosage du principe actif

Chaque prélèvement issu des études statique et dynamique a fait l'objet d'un dosage spécifique du principe actif après séparation par CPL (conditions analytiques décrites dans le Tableau 3) afin de déterminer l'évolution de la concentration en principe actif dans la solution lors du contact avec le DM. La stabilité des solutions médicamenteuses ayant préalablement été validée, une diminution de la concentration en principe actif a été imputée à la perte par sorption au contact du DM. Cependant cette technique ne permet pas à elle seule de déterminer le mécanisme (absorption ou adsorption) du phénomène.

Tableau 3 : Méthodes chromatographiques utilisées pour le dosage du paracétamol, diazépam et insuline. (TFA = acide trifluoroacétique)

Principe actif	Phase stationnaire	Phase mobile	Mode	Débit de la phase mobile (mL/min)	Four (°C)	Longueur d'onde de détection (nm)	Volume d'injection (µL)
Paracétamol	Gemini C18, 3µm, 150x4,6mm (Phenomenex, France) Pré-colonne : Gemini C18, 5µm, 0,04x0,03cm	Phase A : eau ajustée à pH 2,75 avec acide formique 98% Phase B : ACN	Gradient : (% Phase A) - 0 à 7min : 90% - 7 à 7,01 min : 40% - 7,01 à 10 min : 90%	1,3	40	243	10
Diazépam	Nucleodur C18 HTEC, 5µm, 125x4,6mm (Macherey-Nagel, France)	ACN : 22% Méthanol 34% Tampon phosphate 3,4 g/L ajusté à pH5 44% (v/v/v)	Isocratique	1	30	254	20
Insuline	Nucleodur C18 ec 5 µm, 250 x 4,6 mm (Macherey Nagel, France)	<u>Phase A:</u> TFA/water 0,1% (v/v) <u>Phase B:</u> TFA/acetonitrile 0,08% (v/v)	Gradient (% Phase A): 0-15 min: 80% to 35% 15-17 min: 35% 17-20 min: 35% to 80%	1,3	25	280	20

d) Expression des résultats

La perte de principe actif par sorption a été estimée par le calcul du pourcentage de principe actif restant en solution par rapport à la concentration initiale à T_i (Équation 9 et Équation 10).

Équation 9 : Calcul du pourcentage restant de la concentration initiale en principe actif

$$\%_{restant} = \frac{C_f}{C_i} \times 100$$

C_f = Concentration à un temps donné

C_i = Concentration initiale avant perfusion

Équation 10 : Calcul du pourcentage de perte en principe actif par rapport à la concentration initiale

$$\%_{perte} = 100 - \%_{restant}$$

En mode statique, l'adsorption du PA intervient de manière homogène sur l'ensemble de la tubulure. Le pourcentage de perte dépend du ratio surface/volume. En effet, pour un volume de solution donné, plus la surface sera importante et plus le nombre de sites d'adsorption sera important. Tous les prolongateurs présentent un même ratio de $16,0 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$, les pourcentages de perte de PA sont donc directement comparables. Pour les cathéters, les ratios varient de $31,0$ à $42,6 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$ et sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Surface interne de contact, volume et ratio Surface/Volume pour chacun des cathéters étudiés

Fournisseur	Matériaux	Surface (cm ²)	Volume (cm ³)	Ratio Surface / Volume
Blue FlexTip®, Teleflex Medical (France)	Polyuréthane	8,11	0,261	31,0
Power Picc®, BARD Medical (France)	Polyuréthane	11,8	0,278	42,6
Turbo-Flo®, COOK Medical (France)	Polyuréthane	15,3	0,468	32,8
Lifecath®, VYGON (France)	Silicone	11,9	0,284	42,1

Les longueurs des différents dispositifs médicaux étudiés étant différentes, la sorption a ensuite été calculée grâce à l'Équation 11 et exprimée en pourcentage (%) de perte/cm² de matériau en contact afin de rendre les résultats comparables.

Équation 11 : Calcul du pourcentage de perte par rapport à la surface interne de contact (cm²)

$$\%Sorptions = \%perte \times \frac{1}{S}$$

S = Surface interne de contact (cm²)

Ce calcul ne peut pas être utilisé pour comparer les tubulures en mode statique. En effet, la sorption telle que définie ci-dessus ne pourrait être calculée que si l'on était sûr que le nombre de molécules de PA présentes dans la solution était supérieur ou égal au nombre de sites d'adsorption. Dans le cas contraire, lorsque l'équilibre, correspondant au maximum d'adsorption, est atteint, la valeur obtenue n'est pas proportionnelle à la surface. Par exemple, un pourcentage de perte de 100% mesuré pour une tubulure de 157 cm² (200 x 0,25 cm) donne un taux sorption de maximal de 0,64%/cm². Si cette tubulure avait été plus courte, il est vraisemblable qu'elle aurait pu également adsorber 100% du PA, mais dans ce cas, le taux de sorption calculé aurait été plus élevé (la tubulure en PVC/PU de 7,85 cm² (10 x 0,25 cm) correspond à un taux sorption de maximal de 12,7 %/cm²).

En mode dynamique, le débit permet d'assurer un apport continu en PA. Le nombre de molécules de PA n'est plus a priori un facteur limitant.

Il conviendra cependant de tenir compte de la surface de la tubulure dans la comparaison entre les durées de sorption. En partant de l'hypothèse que les sites d'adsorption à l'entrée de la tubulure vont se saturer plus rapidement que ceux qui en sont plus éloignés, la répartition de l'adsorption n'est pas homogène tout le long de la tubulure, en particulier pour les faibles débits. Aussi, une tubulure courte sera plus vite saturée qu'une tubulure plus longue.

- Calcul de la taille d'effet

L'analyse statistique a été faite par le calcul de la taille d'effet g de Hedge (23) (Équation 12) et de l'intervalle de confiance à 95%. Le calcul de la taille d'effet a été réalisée à partir des valeurs de perte/cm² au temps d'analyse T8 entre un DM de référence et les DM alternatifs.

Équation 12 : Calcul de la taille d'effet par le coefficient g de Hedge

$$g = \frac{m_1 - m_2}{SD_{pooled}} = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}}$$

m_1 et m_2 : moyenne à T8h des tubulures de référence (m_1) et tubulures alternatives (m_2)

n_1 et n_2 : taille des échantillons

s_1 et s_2 : écart-types

SD_{pooled} : écart-types cumulés

Le calcul de la taille d'effet a permis de définir si la différence de sorption observée entre le matériau de référence et les autres matériaux est significative ou non. Usuellement, le test de Student est utilisé pour comparer les valeurs moyennes de deux groupes et permet d'évaluer la significativité de la différence. Le calcul de la taille d'effet permet de connaître l'amplitude de la différence et ainsi de comparer les tailles d'effets entre elles, alors qu'il n'est pas possible de comparer les p d'un test de Student.

Une valeur de taille d'effet positive dont l'intervalle de confiance à 95% ne comprend pas 0 permet d'observer une sorption plus importante pour le matériau de référence que pour le matériau testé. Au contraire, une taille d'effet négative indique que la valeur de sorption est significativement plus importante pour le matériau testé que pour le matériau de référence.

e) Caractérisation des matériaux

L'analyse des matériaux a été réalisée sur des dispositifs médicaux neufs, n'ayant jamais été au contact de médicaments. Des analyses ont également été réalisées après 96h de contact statique avec les trois principes actifs étudiés.

- FTIR

L'analyse par spectrométrie FTIR en mode ATR a été réalisée à l'aide d'un spectromètre Spectrum100 (PerkinElmer) équipé d'un cristal ATR en diamant. Tous les spectres ont été acquis de 3500 à 650 cm⁻¹, en utilisant 16 balayages avec une résolution de 2 cm⁻¹.

Pour les seringues, la surface interne du corps ainsi que le joint de piston ont été analysés. Les prolongateurs et cathéters ont été sectionnés dans la longueur et la surface interne a été caractérisée.

- Mesure du potentiel zêta

Le potentiel zêta de la surface interne de chacune des tubulures (prolongateurs et cathéters) a été évalué par mesure du potentiel électrocinétique à l'aide d'un Surpass3 (Anton Paar, France) équipé d'une cellule d'analyse pour tubulures. La mesure du potentiel zêta a été réalisée avec une solution de chlorure de potassium (KCl) à 1 mmol/L dont le pH était ajusté à pH = 5 avant chaque analyse, soit un pH proche de celui retrouvé lors de l'administration des principes actifs. La mesure du potentiel zêta a été réalisée en effectuant une rampe de pression allant de 550 mBar à 200 mBar. La pression exercée sur la tubulure est ajustée au cours d'un cycle de minimum 5 rinçages successifs, jusqu'à obtenir une valeur de résistance statique inférieure à 4000 kOhm pour les prolongateurs et 10 000 kOhm pour les cathéters. Avant chaque mesure, la solution d'électrolytes ayant servi pour l'ajustement de la pression est jetée, puis deux nouveaux rinçages ont été réalisés avec une solution de KCl neuve.

2.2.2. Étude de sorption avec des montages de perfusion

En situation clinique, une perfusion nécessite l'utilisation d'un enchainement de plusieurs dispositifs médicaux. Des montages simples intégrant une seringue, un prolongateur et un cathéter ont donc été réalisés.

a) Critère de choix des dispositifs médicaux

Deux montages de perfusion ont été réalisés : un montage à haut risque d'interactions et un montage moins à risque. Le choix des dispositifs médicaux étudiés en montage complet a été orienté par les résultats des études dynamiques de sorption sur les DM isolés mais également par l'utilisation des dispositifs médicaux en condition clinique.

Un classement des dispositifs médicaux à intégrer dans le montage complet a ainsi été réalisé. Les DM de chaque type (prolongateur et cathéter) ont été classés les uns par rapport aux autres en fonction du pourcentage de perte / cm² calculé pour tous les temps d'analyse avec chaque principe actif étudié. Le barème utilisé est présenté dans le Tableau 5. Une sorption de 0,05%/cm² correspond à une perte de 7,9 % de la concentration initiale pour une tubulure de 2m et de diamètre interne 2,5 mm.

Tableau 5 : Barème utilisé pour le classement des dispositifs médicaux en fonction du pourcentage de perte par cm^2 calculé à un temps donné (x = valeur du % de sorption après 8h de perfusion)

perte / cm^2	Points
< 0,05	0
$0,05 < x < 0,1$	1
$0,1 < x < 0,2$	2
tranche de 0,1	+1 point
>10	100

La fréquence d'utilisation du type de DM au sein des établissements adhérents au groupement d'achat de dispositifs médicaux stériles PharmAuvergne a également été pris en compte lors de la sélection des DM à partir des données de consommations mise à disposition par le coordonnateur du groupement.

b) Étude dynamique

Seul le contact dynamique permettant de simuler les conditions réelles d'utilisation a été étudié avec les montages complets. Le protocole est identique à celui utilisé avec les dispositifs médicaux isolés. Chaque médicament a été perfusé à 1mL/h ou 10 mL/h pendant 8h via un pousse-seringue électrique. La quantification du principe actif a été réalisée par CPL à la sortie de la seringue avant contact avec les tubulures (Ti) et à T0, 1h (T1), 2h (T2), 4h (T4), et 8h (T8) en sortie du montage complet.

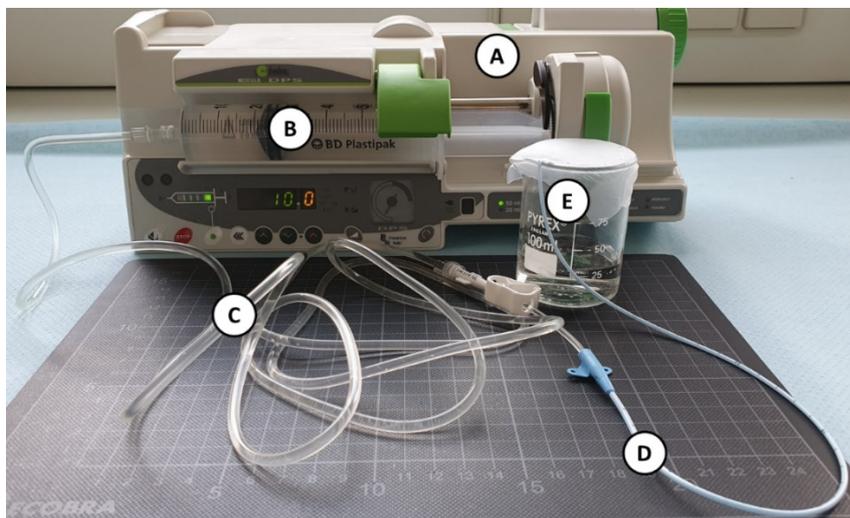


Figure 22 : Photographie d'un montage expérimental pour l'étude d'un montage complet (A : pousse-seringue électrique ; B : seringue ; C : prolongateur ; D : cathéter ; E : site de prélèvement)

c) Expression des résultats

Comme pour les dispositifs médicaux isolés, les phénomènes de sorption ont été évalués par estimation du pourcentage restant de la concentration initiale en principe actif après perfusion à travers un montage complet.

La perte due à chaque DM individuellement ayant été préalablement évaluée lors de l'étude DM isolés, le dosage n'a été réalisé qu'en sortie de montage. La perte provoquée par chaque DM au sein du montage a été extrapolée à partir des données issues de l'étude sur les DM isolés. La position du prolongateur était la même en montage isolé et en montage complet (juste après la seringue), donc l'hypothèse a été faite que la perte provoquée spécifiquement par le prolongateur était identique dans les deux montages.

En revanche la position du cathéter était différente (celui-ci étant positionné après le prolongateur en montage complet). Ainsi, la perte imputable spécifiquement au cathéter en montage (DM terminal du montage) a été estimée par l'Équation 13, tenant compte de l'impact du prolongateur, afin de pouvoir la comparer à la perte du cathéter isolé.

Équation 13 : estimation de la perte imputable au cathéter uniquement dans un montage complet

$$\%perte_{cathéter} = 100 - \%perte_{prol} - \%restant_{montage}$$

$\%perte_{cathéter}$ = Pourcentage de perte imputable au cathéter uniquement

$\%restant_{montage}$ = Pourcentage restant à la sortie du montage

$\%perte_{prol}$ = Pourcentage de perte dû au prolongateur isolé et à la seringue

3. Résultats

3.1. Étude de sorption avec des dispositifs médicaux isolés

3.1.1. Seringues

a) Statique

L'évolution de la concentration en principe actif lors du contact statique avec les seringues est présentée en Figure 23. Aucune perte de principe actif n'a été observée lors du contact avec le paracétamol et une faible perte a été notée avec l'insuline. En revanche, une perte de diazépam de $43,9 \pm 0,5\%$ a été observée après 96 heures de contact.

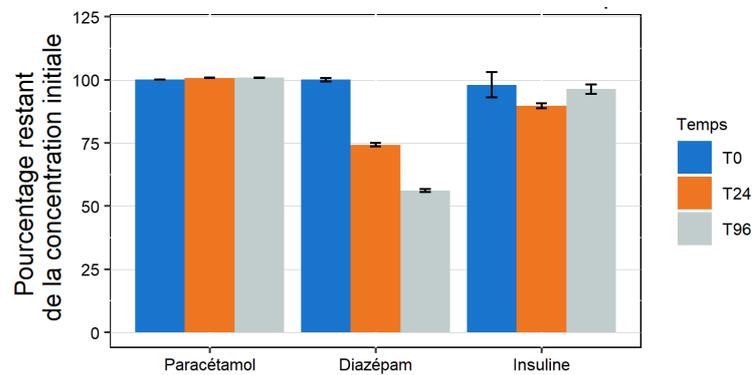


Figure 23 : Évolution de la concentration en paracétamol, diazépam et insuline par rapport à la concentration initiale après contact statique avec des seringues (corps en polypropylène et joint de piston en polyisoprène) ($n = 3$, moyenne \pm erreur standard de la moyenne).

En condition statique, le médicament est en contact à la fois avec le corps de la seringue et avec le joint de piston. Une étude complémentaire a donc été réalisée afin de déterminer quels éléments de la seringue étaient impliqués dans la perte de principe actif observée. Le protocole réalisé lors de cette étude est semblable à celui des études statiques. Des seringues contenant 15 ou 25 mL de solution de diazépam et 25 mL d'insuline étaient stockées en position verticale comme présenté en Figure 24 pendant 96h à l'obscurité dans une enceinte climatique. Le piston de la seringue était au contact de la solution, ou au contraire relevé, afin de supprimer le contact entre le joint de piston et le médicament.

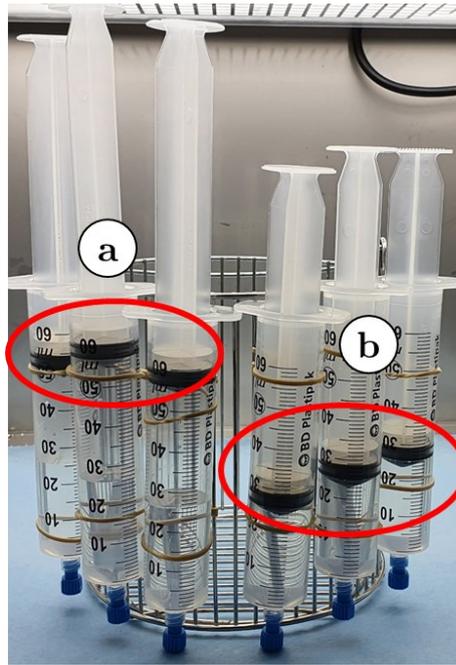


Figure 24 : Photographie du montage expérimental de l'étude statique des seringues. a : Piston relevé, absence de contact entre le joint et le médicament ; b : joint de piston en contact avec le médicament

Les résultats de cette étude complémentaire sont présentés sur la Figure 25.

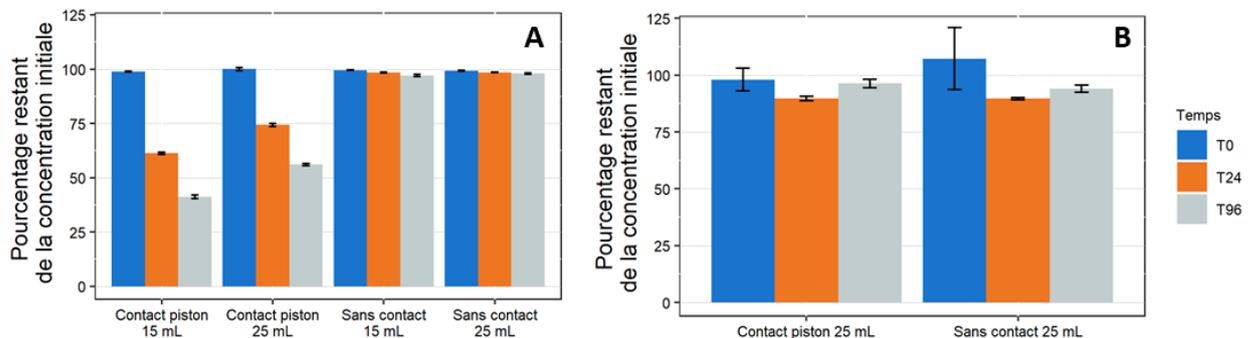


Figure 25 : Évolution de la concentration en diazépam (A) et insuline (B) par rapport à la concentration initiale après contact statique avec des seringues (corps en polypropylène uniquement ou corps en polypropylène + joint de piston en polyisoprène) ($n = 3$, moyenne \pm erreur standard de la moyenne).

La concentration en diazépam a subi une perte de $58,8 \pm 0,8\%$ à T96 au contact du joint de piston avec un volume de remplissage de 15 mL (Figure 25-A). La diminution de la concentration était moins importante pour un volume de remplissage de 25 mL ($43,9 \pm 0,5\%$ à T96). Cependant, lorsque les médicaments n'étaient pas au contact du joint de piston, la concentration en diazépam est restée proche de la concentration initiale (pas de variation de plus de 3%).

Les variations de la concentration en insuline observées en contact ou non avec le joint de piston étaient similaires (Figure 25-B).

b) Dynamique

Lors de la simulation d'une perfusion à l'aide d'un pousse-seringue électrique, la concentration en paracétamol n'était pas différente de la concentration initiale tout au long de la perfusion et pour les deux débits étudiés (Figure 26).

Une diminution de la concentration en diazépam a été observée pour les deux débits étudiés. Mais cette perte était moins importante avec un débit élevé (à T8 : perte de $39,2 \pm 2,3\%$ à 1 mL/h et $11,7 \pm 1,0\%$ à 10 mL/h). Lors du contact avec la solution d'insuline une perte de l'ordre de 20% a été observée dès T0, mais la concentration est ensuite restée stable pour les deux débits étudiés.

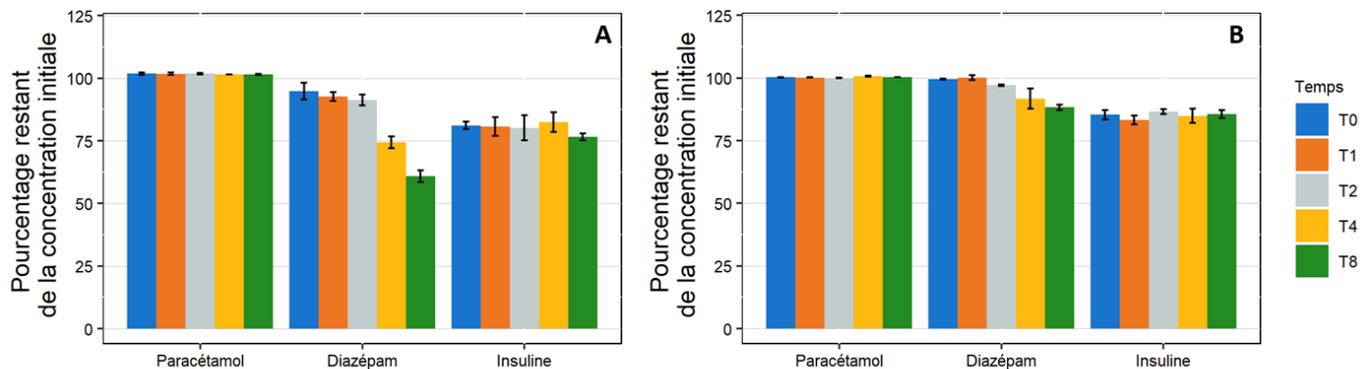


Figure 26 : Évolution de la concentration en paracétamol, diazépam et insuline par rapport à la concentration initiale après contact dynamique à 1 mL/h (A) et 10 mL/h (B) avec des seringues (corps en polypropylène et joint de piston en polyisoprène) ($n = 3$, moyenne \pm erreur standard de la moyenne).

c) Caractérisation des matériaux

- Spectroscopie infrarouge

Le spectre infrarouge de la surface interne des seringues (Figure 27-A) a permis de mettre en évidence des bandes de vibration d'élongation des liaisons C – H (2837 , 2867 , 2917 et 2950 cm^{-1}) et des bandes de vibration de déformation des liaisons C – H (1376 et 1413 cm^{-1}) pouvant être attribuées au polypropylène. Les autres bandes présentes sur le spectre infrarouge de la seringue ont, quant à elles, pu être attribuées à des bandes également présentes dans le spectre de référence d'une huile de silicone (Figure 27-C, provenant de la bibliothèque de spectres « Aldrich Condensed Phased Sample Library »). L'huile de silicone est utilisée comme lubrifiant pour le piston de la seringue, ce qui explique sa présence sur la surface interne du corps de la seringue. Après contact avec les différents médicaments étudiés, aucune variation des spectres FTIR n'a été observée, probablement en raison de la faible sensibilité de la technique.

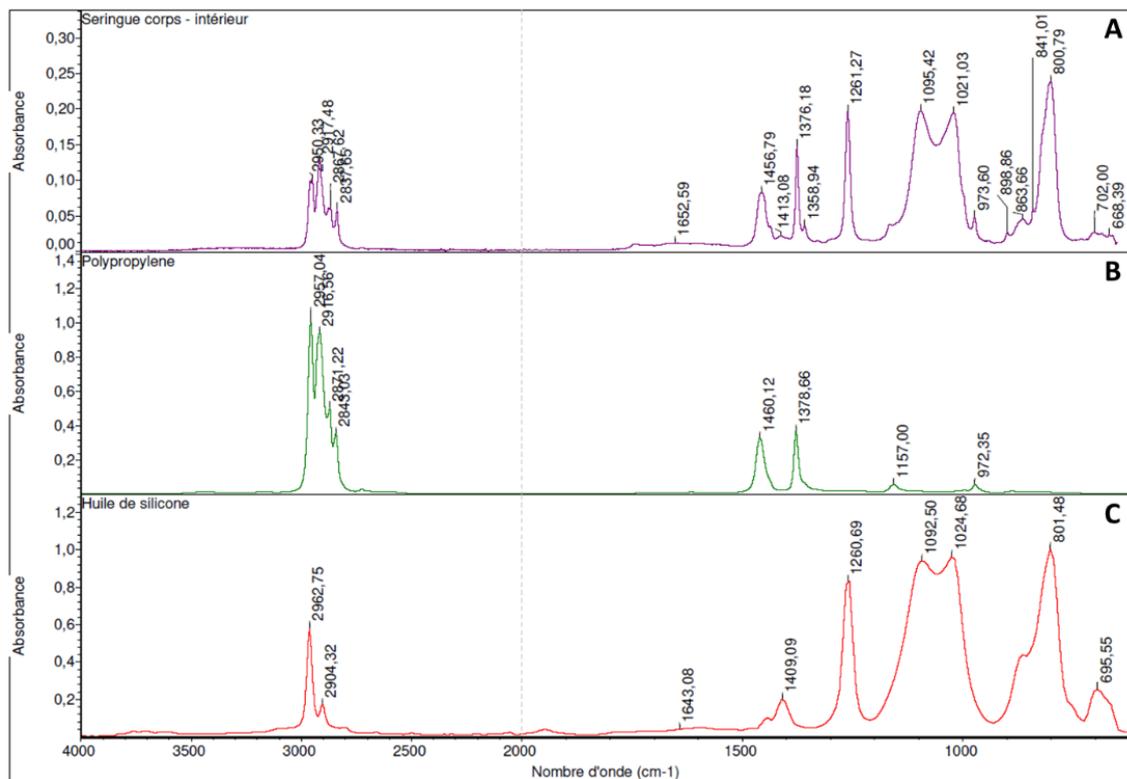


Figure 27 : Spectre infrarouge de la surface interne des seringues (A), de référence du polypropylène (B) et de référence d'une huile de silicone (C)

3.1.2. Prolongateurs

a) Statique

La Figure 28 représente le pourcentage restant de la concentration initiale en principe actif après contact statique avec chacune des tubulures.

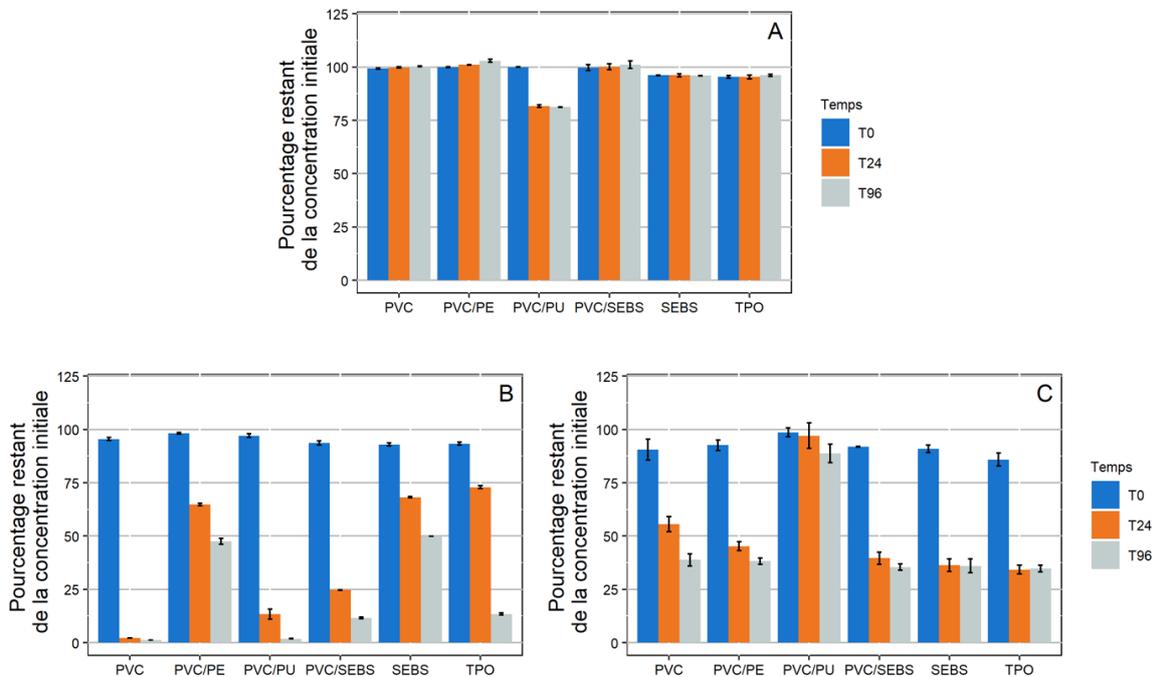


Figure 28 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale après contact statique ($n = 3$, moyenne \pm erreur standard de la moyenne). PVC : polychlorure de vinyle ; PE : polyéthylène ; PU : polyuréthane ; SEBS : styrène-éthylènebutadiène-styrène ; TPO : oléfine thermoplastique.

Aucune perte de paracétamol (Figure 28-A) de plus de 5 % n'a été observée quel que soit le temps d'analyse, sauf pour les tubulures en PVC-PU pour lesquelles une perte de $18,4 \pm 0,6$ % a été retrouvée à T24 et confirmée à T96.

Le contact avec chacune des tubulures a entraîné une perte plus ou moins importante de diazépam. Une perte plus importante a été observée après 96h de contact qu'après 24h (Figure 28-B). Les tubulures en PVC/PE et SEBS monocouche sont celles ayant présenté la perte par sorption la plus faible (respectivement $52,5 \pm 1,5$ % et $50,1 \pm 0,1$ % à T96).

Par ailleurs, une sorption plus importante a été observée pour les tubulures coextrudées PVC/SEBS que pour les tubulures en SEBS monocouche.

Enfin, les prolongateurs PVC/PU ont présenté un pourcentage de perte moins important que les tubulures en PVC à T24 ($97,8 \pm 0,1$ % pour les tubulures en PVC contre $86,6 \pm 2,4$ % pour les tubulures PVC/PU).

En contact statique, toutes les tubulures, sauf celles en PVC/PU, ont présenté un profil similaire au contact de solutions d'insuline. Une perte de l'ordre de 50% de la concentration initiale a été observée à T24 et maintenue approximativement à T96. Pour les prolongateurs en PVC/PU, la concentration aux différents temps d'analyse a faiblement diminué par rapport à la concentration initiale.

b) Dynamique 1 mL/h

La Figure 29 présente l'évolution du pourcentage restant de principe actif lors de la simulation d'une perfusion au débit de 1 mL/h pendant 8h.

Lors de la perfusion de paracétamol la diminution la plus importante a été observée avec les prolongateurs en PVC/PU, qui ont présenté une perte maximale de $4,2 \pm 0,7\%$ à T2 (Figure 29-A).

Comme pour la condition statique, les prolongateurs en PVC/PE et SEBS monocouche ont présenté la perte de diazépam la plus faible (respectivement $14,4 \pm 0,5\%$ et $14,5 \pm 0,2\%$ à T8). En tenant compte de la longueur des tubulures (Annexes : Figure A), les prolongateurs en PVC/PU sont ceux ayant présenté la sorption la plus importante ($9,8 \pm 0,2 \%/cm^2$ à T8 contre $0,6 \pm 0,1 \%/cm^2$ avec les prolongateurs PVC).

Enfin lors de la perfusion d'insuline, les prolongateurs en PVC sont ceux ayant présenté la perte de principe actif la plus faible (Figure 29 – C).

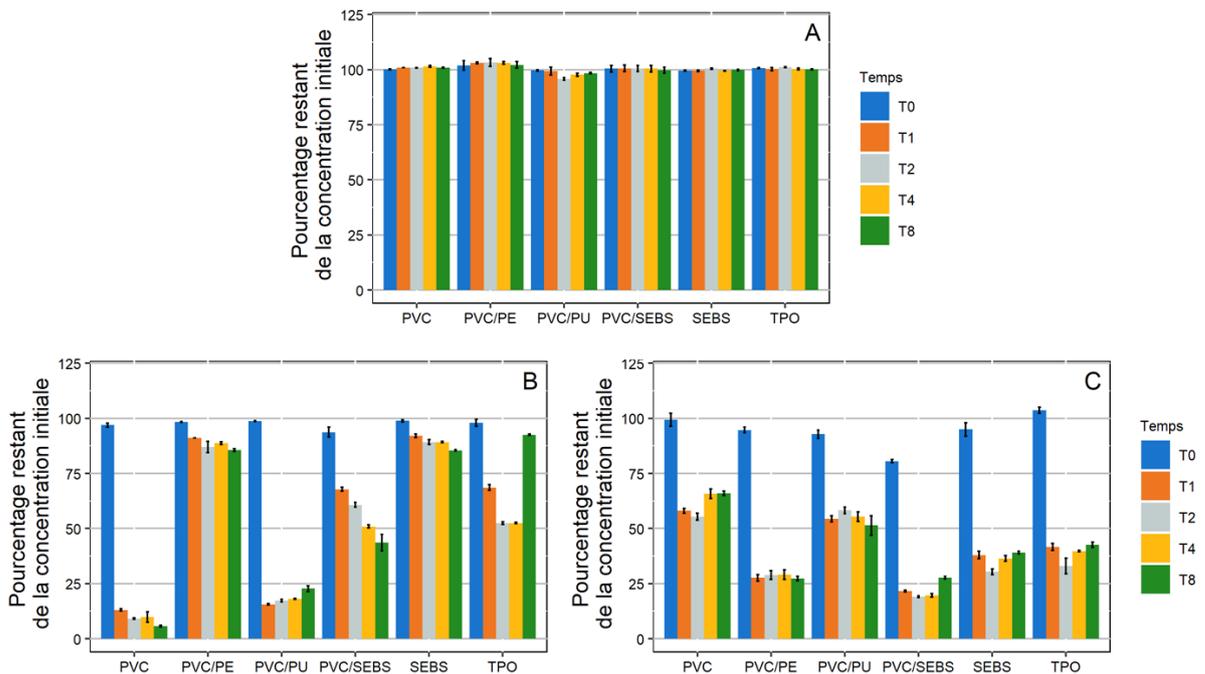


Figure 29 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale en condition dynamique à 1 mL/h ($n = 3$, moyenne \pm erreur standard de la moyenne). PVC : polychlorure de vinyle ; PE : polyéthylène ; PU : polyuréthane ; SEBS : styrène-éthylènebutadiène-styrène ; TPO : oléfine thermoplastique.

c) Dynamique 10 mL/h

L'étude de la concentration en principe actif lors de la perfusion au débit de 10 mL/h a permis globalement de mettre en évidence des pourcentages de perte par sorption plus faibles que lors de la perfusion à 1 mL/h. La concentration en paracétamol est restée proche de la concentration initiale pour chacun des temps d'analyse et pour chacune des tubulures étudiées (variations < 5%). Les concentrations en diazépam pour l'ensemble des tubulures étaient comprises entre 77% et 97%, sauf pour les prolongateurs en PVC où la concentration a atteint un minimum de $17,4 \pm 0,2\%$ à T1.

Lors de la perfusion d'insuline, deux profils de comportement ont été observés. D'un côté les prolongateurs en PVC, PVC/PE, PVC/SEBS et TPO qui ont présenté une perte d'insuline à T1, mais dont la concentration est retournée à des valeurs proches de 100% de la concentration initiale de T2 à T8. De l'autre côté, au contact des prolongateurs en PVC/PU et SEBS, une perte de l'ordre de 20% de la concentration initiale a été observée de T1 à T8.

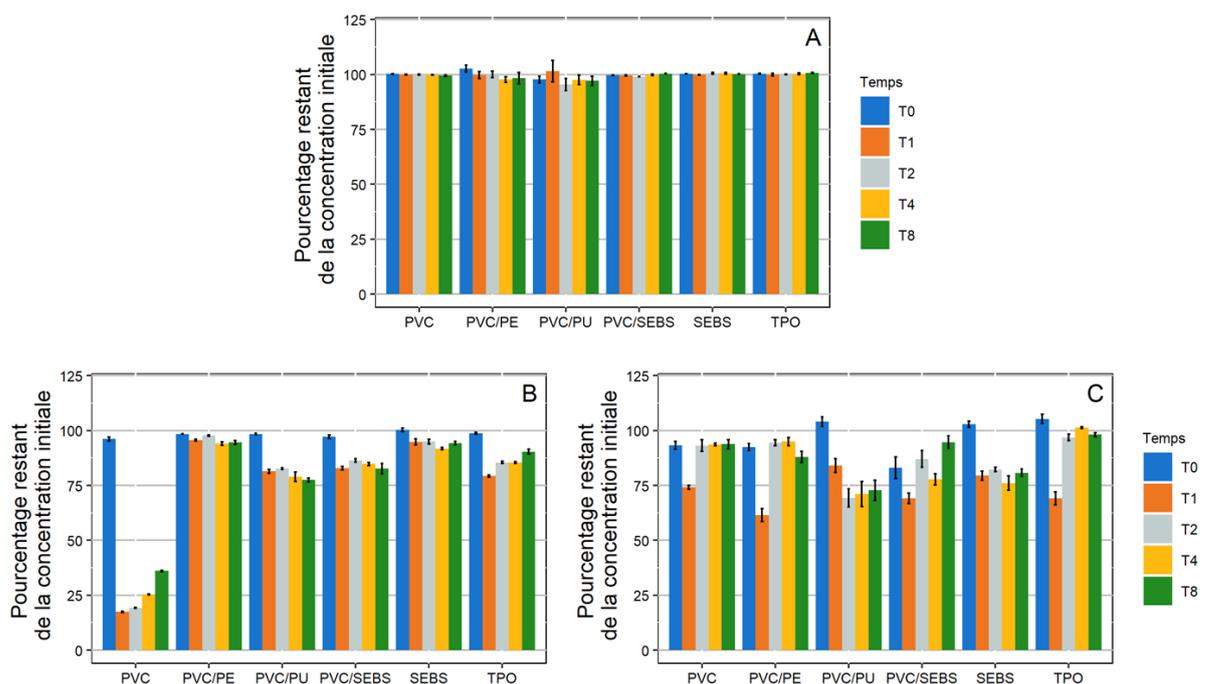


Figure 30 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale en condition dynamique à 10 mL/h ($n = 3$, moyenne \pm erreur standard de la moyenne). PVC : polychlorure de vinyle ; PE : polyéthylène ; PU : polyuréthane ; SEBS : styrène-éthylènebutadiène-styrène ; TPO : oléfine thermoplastique.

Le PVC est le polymère le plus utilisé dans la fabrication des dispositifs médicaux de la perfusion. Le prolongateur en PVC a donc été choisi comme tubulure de référence pour le calcul de la taille d'effet (g). Toutes les autres tubulures ont été comparées à cette référence

au temps d'analyse final (T8). La comparaison des tailles est présentée Figure 31. Une taille d'effet positive sera interprétée comme une perte par sorption significativement plus faible qu'avec une tubulure en PVC au même temps d'analyse. Au contraire, une taille d'effet négative sera interprétée comme une perte significativement plus importante qu'avec une tubulure en PVC.

Pour toutes les molécules, la valeur absolue de la taille d'effet a été diminuée lorsque le débit était augmenté. Lors du contact avec les solutions de paracétamol seules les tubulures en PVC/PU au débit de 1mL/h étaient significativement différentes de 0 ($g = [-6,8 ; -1,0]$), donc différentes des tubulures en PVC. Pour la perfusion de diazépam, seules les tubulures en PVC/PU ont présenté une taille d'effet négative (à 1mL/h et 10 mL/h). Une taille d'effet comprise entre 0,4 et 4,6 a été observée pour les tubulures en PVC/SEBS, ce qui était significativement plus élevé que le PVC mais aussi significativement inférieur au PVC/PE, SEBS et TPO monocouche. Ces trois dernières tubulures ont présenté une taille d'effet positive (moins de sorption) mais n'était pas significativement différentes les unes des autres. Lors de la perfusion d'insuline à 1 mL/h, une taille d'effet négative et significativement différente du PVC a été observée pour toutes les tubulures (indiquant une tendance à la sorption plus forte).

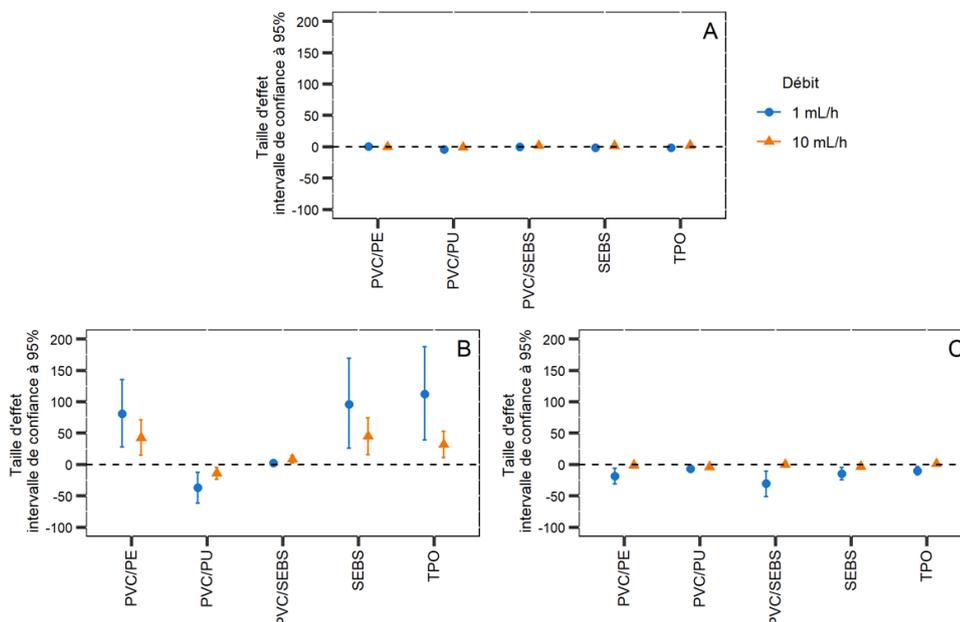


Figure 31 : Taille d'effet de la comparaison entre les prolongateurs en polychlorure de vinyle (PVC) et chacun des autres prolongateurs étudiés après une perfusion de paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) pendant 8h à 1 mL/h et 10 mL/h, (moyenne \pm intervalle de confiance à 95%, $n=3$). PE : polyéthylène ; PU : polyuréthane ; SEBS : styrène-éthylènebutadiène-styrène ; TPO : oléfine thermoplastique.

d) Caractérisation des matériaux

- Spectroscopie infrarouge à Transformée de Fourier

La surface interne de chaque prolongateur a été analysée par spectroscopie FTIR. La Figure 32 présente les spectres des prolongateurs en SEBS monocouche et PVC/SEBS. Comme attendu, les spectres des SEBS des tubulures monocouches et des tubulures coextrudées ont présenté de nombreuses similitudes, en faveur d'une composition chimique qualitative proche. Cependant, des bandes supplémentaires ont été observées sur le SEBS des tubulures coextrudées (1730, 1304, 1282, 1233 et 1114 cm^{-1}). Ces bandes pourraient être attribuées au Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate (TOTM) qui est un plastifiant présent dans la couche externe en PVC. Le spectre de référence du TOTM est présenté Figure 32-C. Ce résultat est en faveur de la présence de TOTM à la surface des tubulures analysées. La présence de TOTM a pu modifier la façon dont le matériau a interagi avec les solutions médicamenteuses, expliquant ainsi les différences de comportement observées entre les tubulures en SEBS monocouche et les tubulures en SEBS coextrudé avec du PVC.

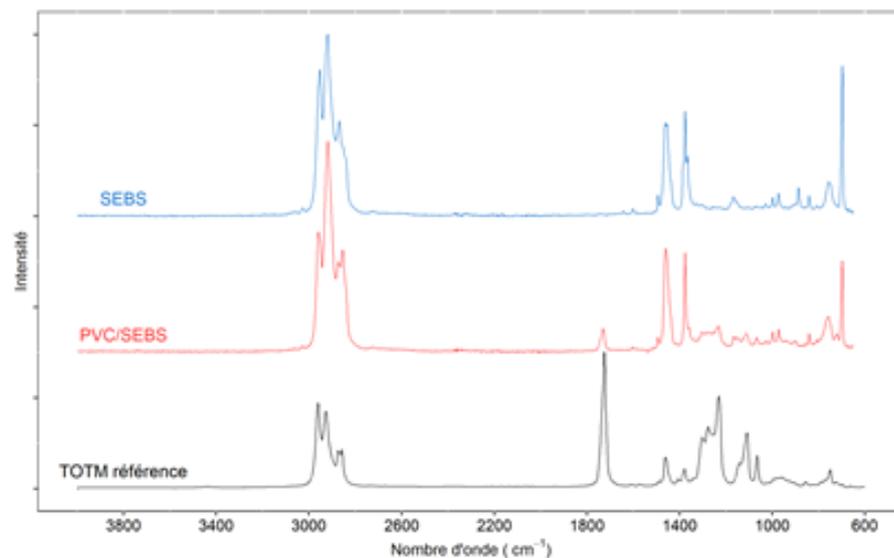


Figure 32 : Comparaison des spectres infrarouges de la surface interne de contact des prolongateurs en SEBS (Bleu) et PVC/SEBS (Rouge) avec le spectre du Tris(2-Ethylhexyl) Trimellitate (noir). PVC : polychlorure de vinyle SEBS : styrène-éthylènebutadiène-styrène.

Les spectres des tubulures en PVC, PVC/PU, PVC/PE et TPO sont présentés en annexe (Figure C) et étaient conformes aux spectres de référence.

L'analyse de surface de tubulures post-exposition au principe actif n'a pas mis évidence de modification du spectre FTIR. Par ailleurs, des essais complémentaires ont été réalisés en mettant en contact statique et du diazépam à 5mg/mL avec des tubulures en PVC afin de se

placer dans les conditions favorisant l'absorption potentielle de la plus grande quantité de diazépam. Aucune modification du spectre obtenu par FTIR en mode ATR n'a été observée dans ces conditions.

- Potentiel zêta

La charge électrique de surface de chacun des prolongateurs a été estimée par la mesure du potentiel zêta de surface (Tableau 6). Seules les tubulures en PVC/PU ont présenté une charge de surface différente des autres tubulures (-9,5 mV). Le potentiel zêta des cinq autres tubulures était compris entre -27,4 mV (PVC) et -39,6 mV (PVC/SEBS).

Tableau 6 : Potentiel zêta (mV) à pH = 5 de la surface interne de contact de chacune des tubulures étudiées. PVC : polychlorure de vinyle ; PE : polyéthylène ; PU : polyuréthane ; SEBS : styrène-éthylènebutadiène-styrène ; TPO : oléfine thermoplastique.

	PVC	PVC/PE	PVC/PU	PVC/SEBS	SEBS	TPO
Classe	Thermoplastique	Thermoplastique	Thermoplastique	Élastomère thermoplastique	Élastomère thermoplastique	Élastomère thermoplastique
pH	5,1	5,0	5,1	5,0	5,0	5,0
Potentiel zêta (mV)	-27,4	-37,0	-9,5	-39,6	-33,1	-30,1

3.1.3. Cathéters

a) Statique

En condition statique, la concentration en principe actif a diminué par rapport à la concentration initiale à T24 et T96 avec tous les cathéters et pour les trois médicaments étudiés (Figure 33). Des pertes similaires en paracétamol ont été observées pour les trois cathéters en PU, alors que la concentration est revenue proche de sa valeur initiale à T96 après une perte à T24 pour les cathéters en silicone (Lifecath®).

Avec les 3 cathéters en PU, la perte du diazépam est quasi-totale (comme pour le prolongateur en PVC/PU). Il en va de même avec le cathéter en silicone. Avec l'insuline, le pourcentage de perte est supérieur à 50% à T24 pour les 4 cathéters puis devient moins important à T96 pour toutes les tubulures sauf Turbo Flo®.

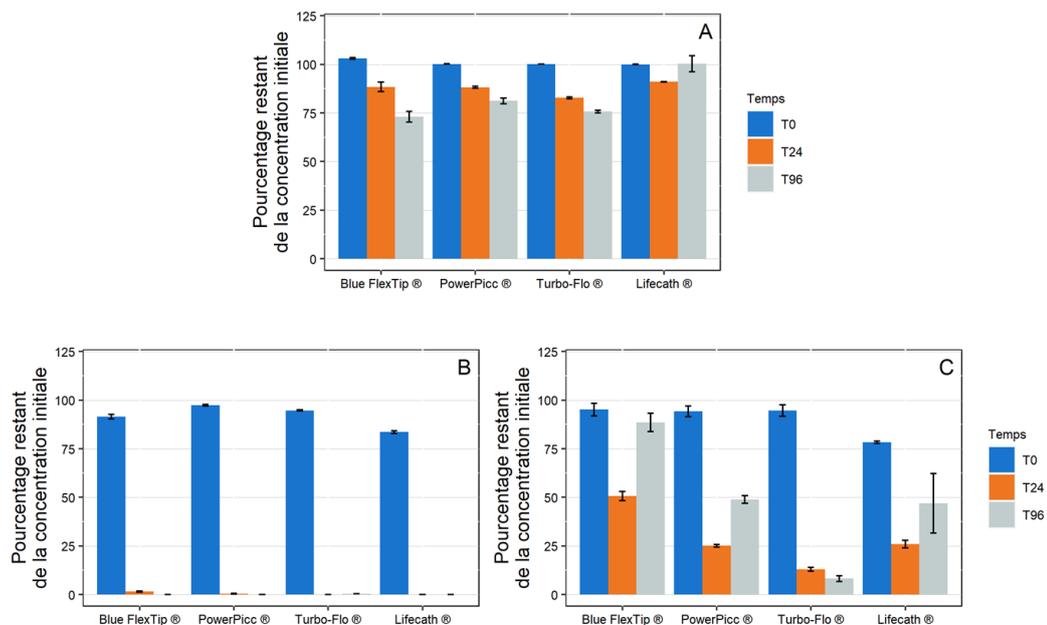


Figure 33 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale après contact statique avec des cathéters en polyuréthane (Blue FlexTip®, PowerPicc® et Turbo-Flo®) et en silicone (Lifecath®), ($n = 3$, moyenne \pm erreur standard de la moyenne).

b) Dynamique 1 mL/h

Lors de la simulation d'une perfusion à 1mL/h (Figure 34), aucune perte significative de paracétamol n'a été observée avec chacun des cathéters étudiés. En revanche, des pertes variables de diazépam ont été mises en évidence (Figure 34-B). Dès T0, la concentration en diazépam a été fortement diminuée (perte > 60%) pour toutes les tubulures sauf les cathéters

PowerPicc®. Le profil de perte était similaire pour toutes les tubulures avec une concentration minimale atteinte à T1. La perte la plus importante a ainsi été observée pour les tubulures en silicone (Lifecath®). Cependant en tenant compte de la surface interne de contact (Annexe, Figure F), les cathéters Blue FlexTip® et Lifecath® ont présenté des taux de sorption respectifs de $8,9 \pm 0,2 \text{ \%/cm}^2$ et $8,4 \pm 0,1 \text{ \%/cm}^2$ à T8 alors que les cathéters PowerPicc® et Turbo-Flo® ont présenté des taux de sorption plus faibles (respectivement $4,9 \pm 0,1 \text{ \%/cm}^2$ et $6,0 \pm 0,1 \text{ \%/cm}^2$).

Lors de la perfusion d'insuline (Figure 34-C), une perte de principe actif d'environ 15% a été observée dès T0 pour tous les cathéters mais plusieurs profils cinétiques ont pu être distingués. Les cathéters Blue FlexTip® et PowerPicc® ont présenté une perte maximale à T1, suivie d'un retour à une concentration proche de T0 puis d'une seconde phase de perte jusqu'à T8 (respectivement $39,7 \pm 9,2\%$ et $31,9 \pm 7,9\%$). Les cathéters Turbo-Flo® ont également présenté une perte maximale à T1, puis la concentration est remontée avant de se stabiliser à une valeur proche de celle à T0 ($28,8 \pm 3,1 \%$ de perte à T8). Enfin, les cathéters en silicone ont eu un profil différent avec une perte d'insuline progressive jusqu'à T8 (perte de $37,0 \pm 8,3\%$).

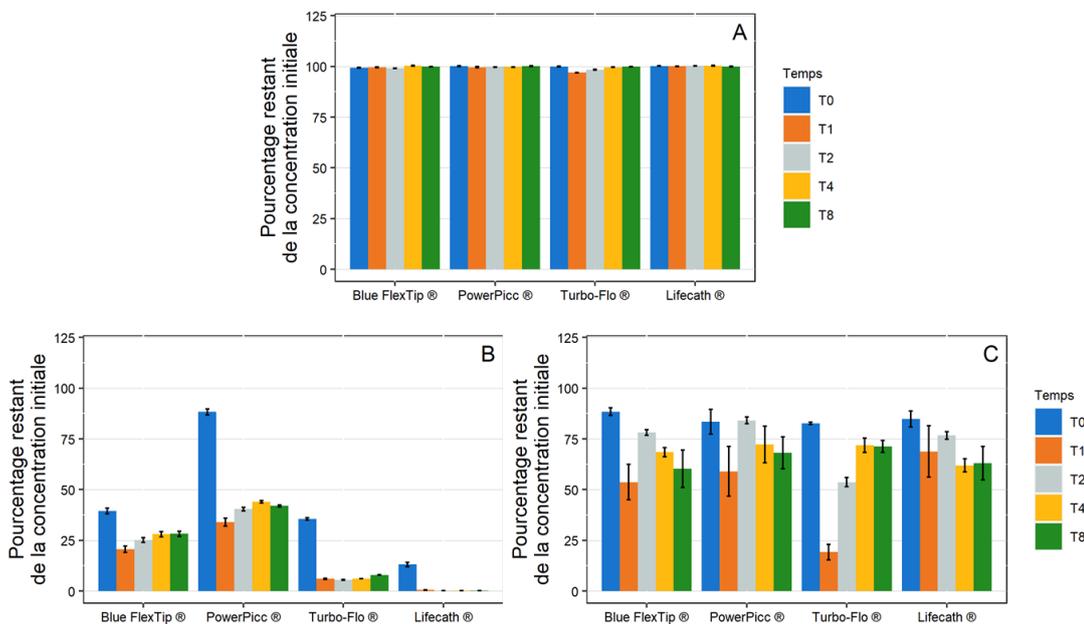


Figure 34 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale après contact dynamique à 1 mL/h avec des cathéters en polyuréthane (Blue FlexTip®, PowerPicc® et Turbo-Flo®) et en silicone (Lifecath®), ($n = 3$, moyenne \pm erreur standard de la moyenne).

c) Dynamique 10 mL/h

En contact dynamique au débit de 10 mL/h (Figure 35), aucune perte de paracétamol n'a été observée. La concentration en diazépam a été diminuée au contact de chacune des tubulures, mais la perte par sorption est restée moins importante que lors de la perfusion à 1 mL/h. De manière analogue, la perte d'insuline par sorption est restée plus faible lors de la perfusion à 10 mL/h qu'à 1 mL/h.

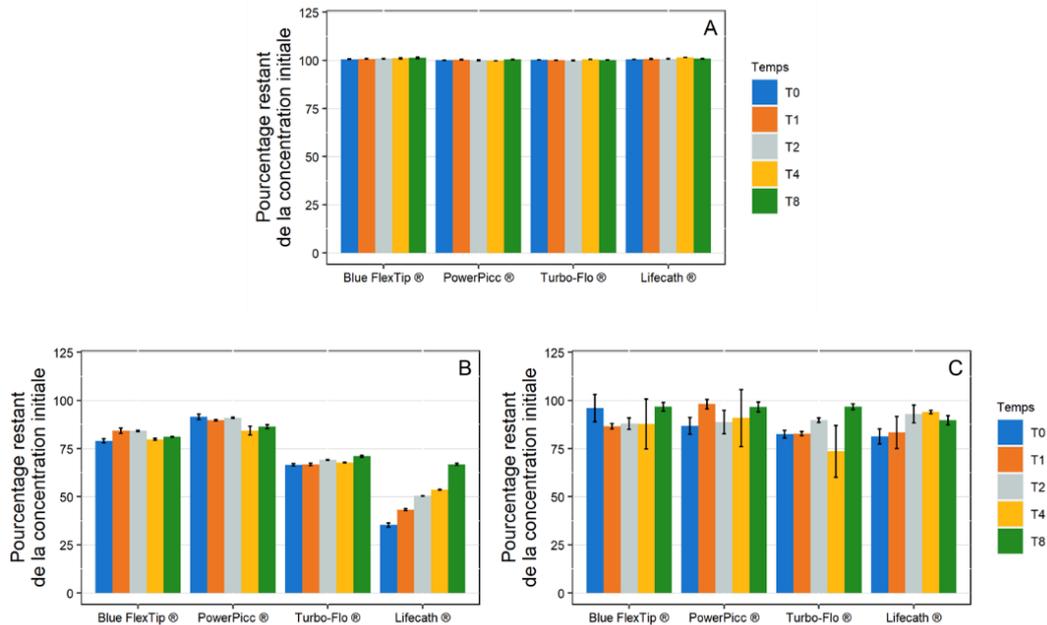


Figure 35 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale après contact dynamique à 10 mL/h avec des cathéters en polyuréthane (Blue FlexTip®, PowerPicc® et Turbo-Flo®) et en silicone (Lifecath®), ($n = 3$, moyenne \pm erreur standard de la moyenne).

La taille d'effet à T8 a été calculée en prenant les cathéters utilisés lors de l'étude des montages complets (Turbo-Flo®) comme tubulure de référence (Figure 36). Le choix de ce cathéter comme référence sera justifié dans le paragraphe 3.2.1 de ce chapitre. Aucune variation significative (intervalle de confiance ES incluant 0) entre tous les cathéters testés n'a été observée après une perfusion de paracétamol et d'insuline à 1 mL/h. Lors de la perfusion de paracétamol à 10 mL/h, les cathéters Lifecath®, PowerPicc® et Blue FlexTip® étaient statistiquement différents du cathéter Turbo-Flo®. Cependant aucune perte significative de paracétamol n'avait été observée dans cette condition, et la différence statistique observée provient de la faible variabilité analytique de chacun des échantillons.

Pour les perfusions de diazépam, la taille de l'effet n'était positive que pour les cathéters PowerPicc® (comprise entre 6,1 et 29,9 à 1 mL/h et entre 1,7 et 9,4 à 10 mL/h). Globalement,

la perte de diazépam par sorption était significativement plus importante avec les cathéters Blue FlexTip® et Lifecath® qu'avec les cathéters Turbo-Flo®, mais moins importante pour les cathéters PowerPicc®.

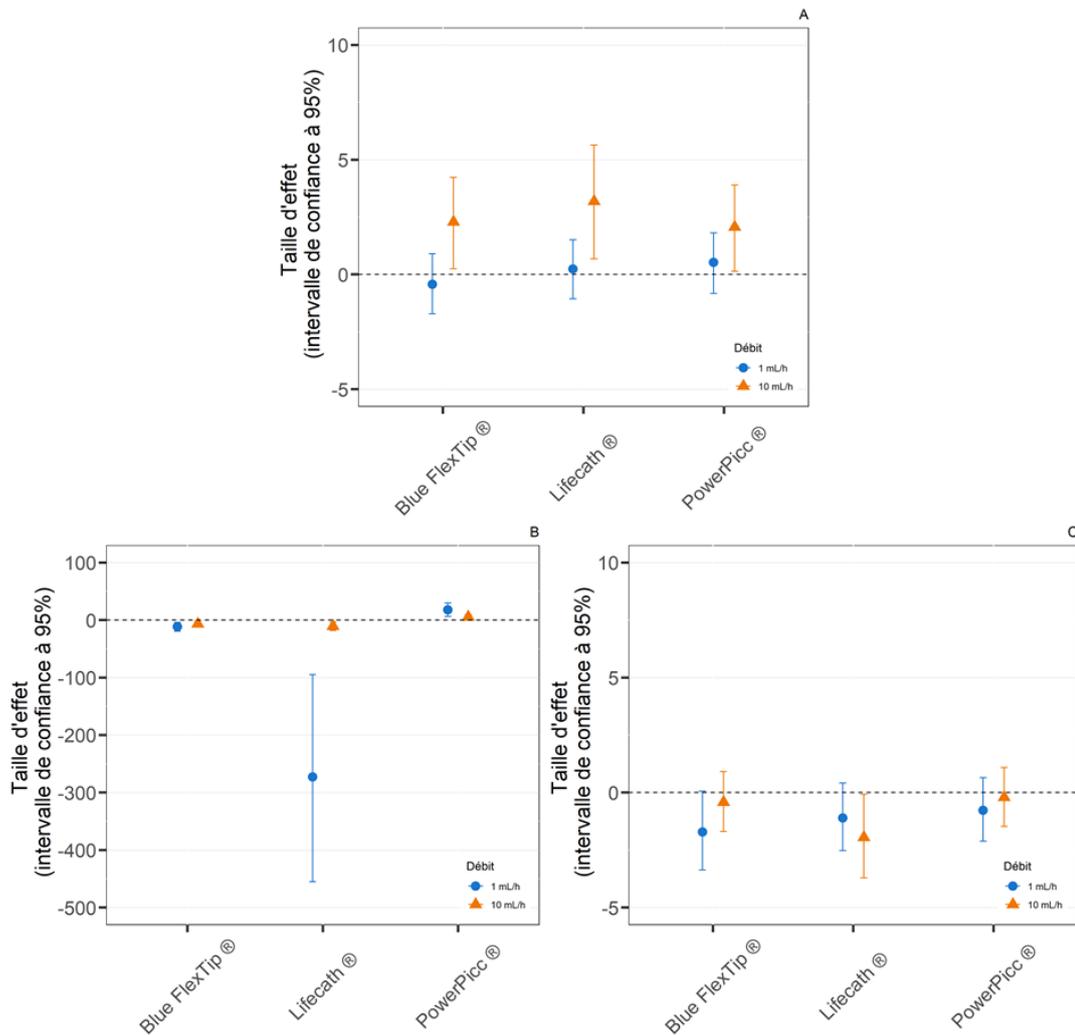


Figure 36 : Taille d'effet de la comparaison entre les cathéters Turbo-Flo® en polyuréthane et chacun des autres cathéters étudiés après une perfusion de paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) pendant 8h à 1 mL/h et 10 mL/h, (moyenne \pm intervalle de confiance à 95%, n=3). (Polyuréthane : PowerPicc® et Blue FlexTip® ; Silicone : Lifecath®)

d) Caractérisation des matériaux

- FTIR

L'analyse de la surface interne des cathéters par spectroscopie infrarouge (Figure 37) a permis de mettre en évidence la différence de composition qualitative entre les cathéters. Les spectres obtenus pour les cathéters Blue FlexTip® et PowerPicc® ont présenté de très nombreuses similitudes, en faveur d'une composition qualitative très proche. En revanche, les

cathéters Turbo-Flo® ont présenté un spectre différent des deux autres cathéters en PU, notamment au niveau des bandes à 1739 cm^{-1} , 1717 cm^{-1} et 1244 cm^{-1} .

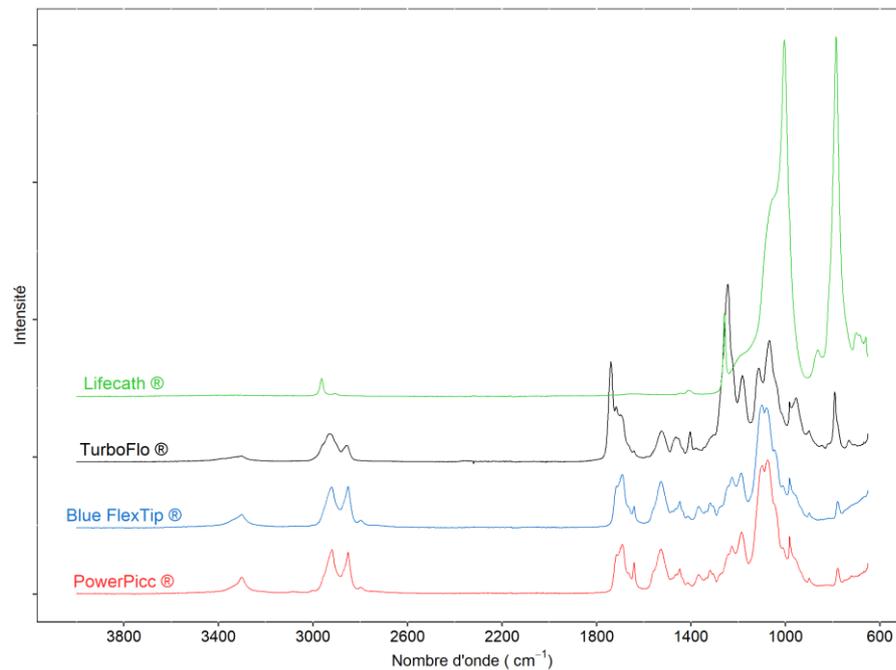


Figure 37 : Comparaison des spectres infrarouge de la surface interne de chacun des cathéters étudiés

Après contact statique avec les différents médicaments étudiés, aucune modification du spectre FTIR n'a été observée.

- Potentiel zêta

L'analyse du potentiel zêta de la surface interne des cathéters est présentée dans le Tableau 7. Au pH d'analyse, les cathéters Blue FlexTip® et PowerPicc® ont présenté des valeurs de potentiel zêta proches en accord avec la composition qualitative similaire qui a été observée par spectroscopie FTIR. Pour les cathéters Turbo-Flo®, un potentiel zêta plus élevé a été observé. De plus, la valeur observée pour les cathéters Turbo-Flo® était proche de celle observée pour les prolongateurs en PVC/PU (-9,5 mV).

Tableau 7 : Potentiel zêta (mV) à pH = 5 de la surface interne de contact de chacun des cathéters étudiés

	Blue FlexTip®	Turbo-Flo®	PowerPICC®	Lifecath®
Matériau	Polyuréthane	Polyuréthane	Polyuréthane	Silicone
pH	5,0	4,9	5,0	5,1
Potentiel zêta (mV)	-30,0	-11,8	-25,2	-32,6

3.1.4. Synthèse des résultats

Les prolongateurs et cathéters étudiés de manière isolée ont été notés à l'aide du barème présenté dans le Tableau 5. Le total des points obtenus par chaque DM permet ainsi d'avoir une vision globale de sa tendance à la sorption. Plus le total est élevé, plus la sorption observée a été importante.

Parmi les prolongateurs, les tubulures en SEBS et TPO monocouches ainsi que celles en PVC/PE présentent le meilleur comportement. Au contraire, les pertes les plus importantes ont été observées avec les tubulures en PU, aussi bien avec les cathéters que les prolongateurs. Les tubulures en PVC et PVC/SEBS ont quant à elles présenté une tendance intermédiaire à la sorption, moins forte que les PU mais plus que les PVC/PE ou les monocouches SEBS et TPO.

Tableau 8 : Notation des dispositifs médicaux (DM) en fonction du pourcentage de perte / cm² pour tous les temps d'analyse lors de la simulation de perfusion de paracétamol, diazépam et insuline. (Barème détaillé dans le Tableau 5).

Débit (mL/h)	Paracétamol		Diazépam		Insuline		Total
	1	10	1	10	1	10	
Prolongateurs							
PVC	0	0	25	22	12	2	61
PVC/PE	0	0	4	0	20	4	28
PVC/SEBS	0	0	18	8	30	9	65
PVC/PU	13	17	401	105	242	133	911
SEBS	0	0	4	1	18	8	31
TPO	0	0	10	5	17	2	34
Cathéters							
TurboFlo®*	4	0	290	106	121	52	573
PowerPicc®*	0	0	215	51	116	35	417
Blue FlexTip®	4	0	444	115	185	57	805
Lifecath®	0	0	409	212	123	51	795

* Cathéters centraux à insertion périphérique

3.2. Étude de sorption avec des montages de perfusion

L'analyse des dispositifs médicaux isolés a permis de mettre en évidence l'impact de chaque dispositif médical sur la sorption de trois principes actifs. En situation d'utilisation clinique, ces dispositifs médicaux ne sont jamais utilisés seuls mais en association avec d'autres dispositifs médicaux. Dans le but de simuler l'impact de plusieurs DM en série, deux montages comprenant une seringue, un prolongateur et un cathéter ont été réalisés.

3.2.1. Choix des montages

Parmi les prolongateurs étudiés, trois prolongateurs ont présenté un bon comportement vis-à-vis des phénomènes de sorption : PVC/PE, SEBS monocouche et TPO monocouche. Les prolongateurs en PVC/PU, PVC et PVC/SEBS, ont quant à eux présenté un mauvais comportement. Les tubulures en PVC/SEBS, SEBS et TPO sont des prototypes en cours de développement en vue d'une mise sur le marché. Le prolongateur en PVC/PU n'est pas utilisable seul dans un montage complet, il s'agit d'un prolongateur multi voies (2 fois 10 cm) servant à connecter plusieurs tubulures du montage. Afin de réaliser un montage représentatif d'une utilisation clinique potentielle, les prolongateurs en PVC et PVC/PE ont été choisis pour l'étude des montages complets.

Parmi les cathéters, les études de sorption n'ont pas réellement permis d'identifier un cathéter moins à risque de sorption, même si les cathéters veineux centraux Blue FlexTip® et les cathéters veineux centraux tunnelisables Lifecath® ont présenté des plus fortes tendances à la sorption que les PICC (Tableau 8). Parmi les PICC, les cathéters Turbo-Flo® sont ceux ayant entraîné le plus de pertes de principe actif. La consommation annuelle de cathéters simple et double lumière, estimée annuellement au sein du groupement d'achat PharmAuvergne est d'environ 2600 PICC, 1350 cathéters veineux centraux et 70 cathéters veineux centraux tunnelisables. Un PICC a donc été sélectionné pour l'utilisation en montage complet, en raison de l'utilisation fréquente de ce type de cathéters en pratique clinique. Les études de sorption n'ayant pas mis en évidence de réelles différences entre les deux PICC étudiés, il a été choisi d'utiliser le même PICC au sein des deux montages.

Ainsi, deux montages ont été isolés :

Montage 1	Montage 2
Seringue en PP	Seringue en PP
Prolongateur PVC (Cair LGL)	Prolongateur PVC/PE (Cair LGL)
Cathéter en PU (Turbo-Flo®)	Cathéter en PU (Turbo-Flo®)

Le montage 1 est constitué des dispositifs médicaux parmi les plus à risques de sorption. Dans le montage 2, le prolongateur a été substitué par un prolongateur moins à risques.

3.2.2. Dynamique – 1 mL/h

La simulation de perfusion à faible débit n'a mis en évidence aucune variation significative de la concentration initiale en paracétamol (Figure 38-A). Lors de la perfusion de diazépam (Figure 38-B), une perte importante de principe actif a été observée pour les deux montages. Dans le cas du montage 1 (intégrant un prolongateur en PVC), la concentration en principe actif a diminué continuellement jusqu'à atteindre une perte maximale à T8 de $96,4 \pm 0,9$ % de la concentration initiale. Dans le cas du montage 2 (intégrant un prolongateur en PVC/PE), la perte est restée approximativement constante de T1 à T8 et était comprise entre 83,4% et 90,9%.

Enfin, la concentration en insuline a également diminué lors de la perfusion via les deux montages testés (Figure 38-C). La perte de principe actif au cours du temps a suivi une cinétique similaire : un minimum atteint à T1 et une concentration stable mais largement inférieure à la concentration initiale de T2 à T8. Cependant, une perte plus importante a été observée avec le montage 2 qu'avec le montage 1, respectivement $66,1 \pm 1,2$ % et $54,0 \pm 5,6$ % à T8.

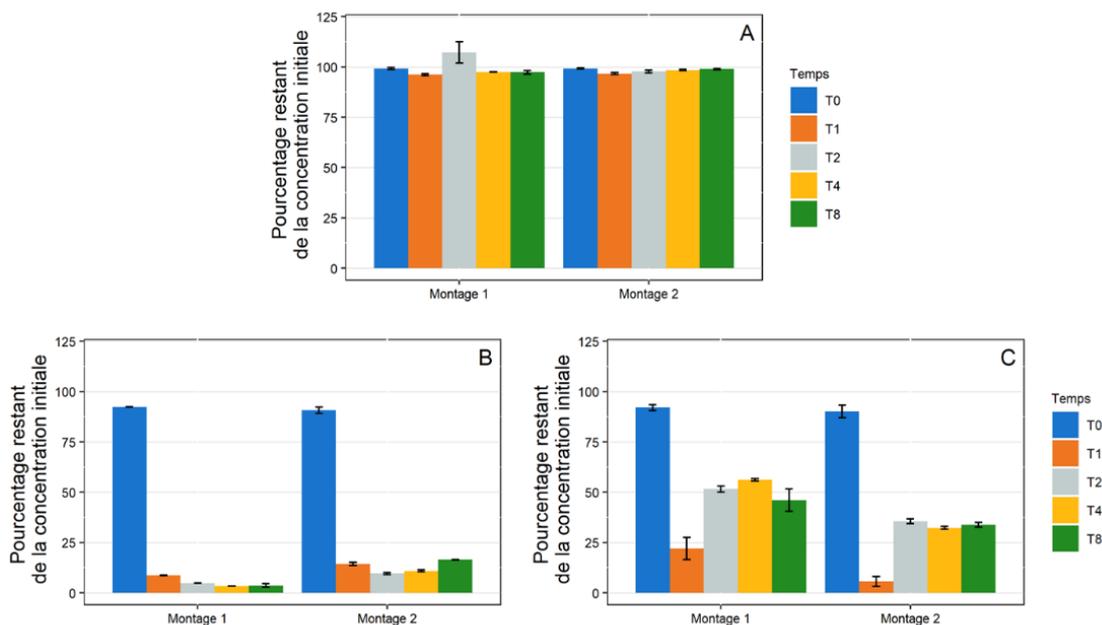


Figure 38 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale après contact dynamique à 1 mL/h avec les deux montages complets étudiés (Montage 1 : seringue en PP + prolongateur en PVC + cathéter Turbo-Flo® en PU ; Montage 2 : seringue en PP + prolongateur en PVC/PE + cathéter Turbo-Flo® en PU), ($n = 3$, moyenne \pm erreur standard de la moyenne). (PVC : polychlorure de vinyle ; PP : polypropylène ; PU : polyuréthane ; PE : polyéthylène)

3.2.3. Dynamique – 10 mL/h

Comme présenté en Figure 39-A, aucune variation de la concentration en paracétamol n'a été observée lors de la perfusion via les deux montages au débit de 10 mL/h.

Par rapport à la perfusion à 1 mL/h, des pertes en diazépam et insuline globalement moins importantes ont été observées lors de la perfusion à 10 mL/h.

Pour le diazépam (Figure 39-B), une perte maximale a été observée à T1 puis la concentration a légèrement augmenté jusqu'à T8. Cependant, la perte en principe actif a été largement diminuée lors de l'utilisation du montage 2. En effet, une perte de diazépam comprise entre 70,4 % et 86,5 % de la concentration initiale a été observée avec le montage 1 alors qu'elle était comprise entre 16,7 % et 31,0 % avec le montage 2.

Dans le cas de l'insuline, pour les deux montages une perte maximale a été atteinte à T1 (27,4 ± 2,7 % pour le montage 1 et 56,0 ± 2,0 % pour le montage 2), puis la concentration est restée stable à une valeur proche de la concentration initiale.

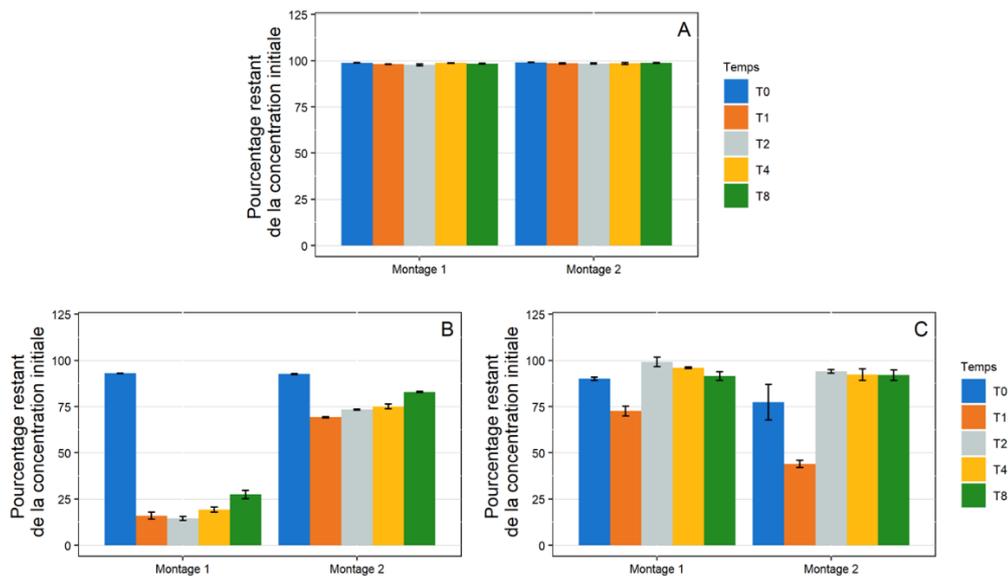


Figure 39 : Évolution de la concentration en paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par rapport à la concentration initiale après contact dynamique à 10 mL/h avec les deux montages étudiés (Montage 1 : seringue en PP + prolongateur en PVC + cathéter Turbo-Flo® en PU ; Montage 2 : seringue en PP + prolongateur en PVC/PE + cathéter Turbo-Flo® en PU), (n = 3, moyenne ± erreur standard de la moyenne). (PVC : polychlorure de vinyle ; PP : polypropylène ; PU : polyuréthane ; PE : polyéthylène)

3.2.4. Comparaison des montages

Les deux montages choisis différaient par le prolongateur utilisé, la seringue et le cathéter étant communs aux deux montages. Ainsi, la comparaison de ces deux montages a permis d'évaluer l'effet du remplacement d'un prolongateur avec un fort potentiel de sorption (montage 1 avec un prolongateur en PVC) par un prolongateur ayant un potentiel plus faible (montage 2 avec un prolongateur PVC/PE).

La Figure 40 présente le pourcentage de principe actif restant lors de l'étude isolée des prolongateurs et cathéters mais également le pourcentage de perte observé avec le montage complet. Ce résultat a permis de mettre en évidence que la perte finale était principalement due au dispositif médical ayant la perte la plus importante (superposition de la courbe orange avec le diagramme le plus bas). Par ailleurs, l'étude du diazépam (Figure 40-B) a montré qu'au débit de 1 mL/h, les montages 1 et 2 avaient des pertes similaires alors que les prolongateurs isolés ont entraîné des pertes de principe actif très différentes. Ce résultat signifie donc que dans le cas du montage 1, la perte est essentiellement due au prolongateur et la perte engendrée par le cathéter n'a pas eu d'impact fort sur la perte finale. En revanche, dans le montage 2, la perte due au prolongateur est beaucoup moins importante, donc la perte finale est principalement due au cathéter. En définitive, le remplacement du cathéter en PVC par un cathéter moins à risque de sorption n'a pas eu d'effet réel sur la perte finale.

Des phénomènes similaires ont également été observés avec le diazépam au débit de 10 mL/h mais aussi avec l'insuline aux deux débits.

Ces résultats sont en faveur d'une perte due au cathéter différente selon qu'il soit isolé ou en montage. La Figure 41 présente la comparaison de la perte imputable au cathéter lorsqu'il est présent en montage ou isolé. Ce résultat a permis de mettre en évidence une perte due au cathéter relativement faible lorsque celui-ci était précédé par un prolongateur ayant une forte tendance à la sorption. En revanche, lorsque le prolongateur a entraîné une plus faible diminution de la concentration, la perte due au cathéter se rapprochait de celle observée avec des cathéters isolés.

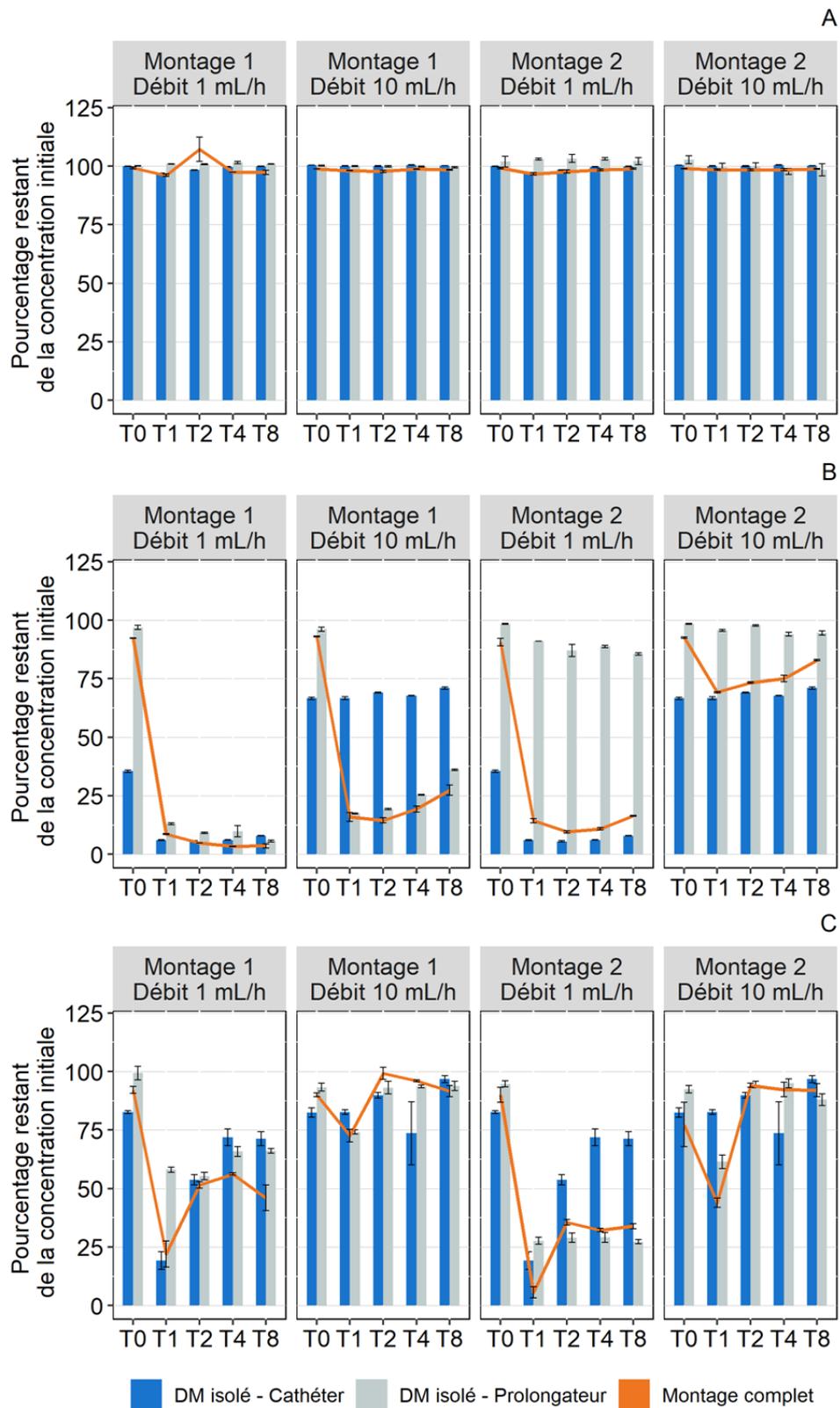


Figure 40 : Comparaison du pourcentage restant de paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) lors du contact dynamique à 1 mL/h et 10 mL/h avec les dispositifs médicaux isolés (Cathéter : bleu ; Prolongateur : gris) ou avec un montage complet (orange). Montage 1 : seringue en PP + prolongateur en PVC + cathéter Turbo-Flo® en PU ; Montage 2 : seringue en PP + prolongateur en PVC/PE + cathéter Turbo-Flo® en PU (PVC : polychlorure de vinyle ; PP : polypropylène ; PU : polyuréthane ; PE : polyéthylène)

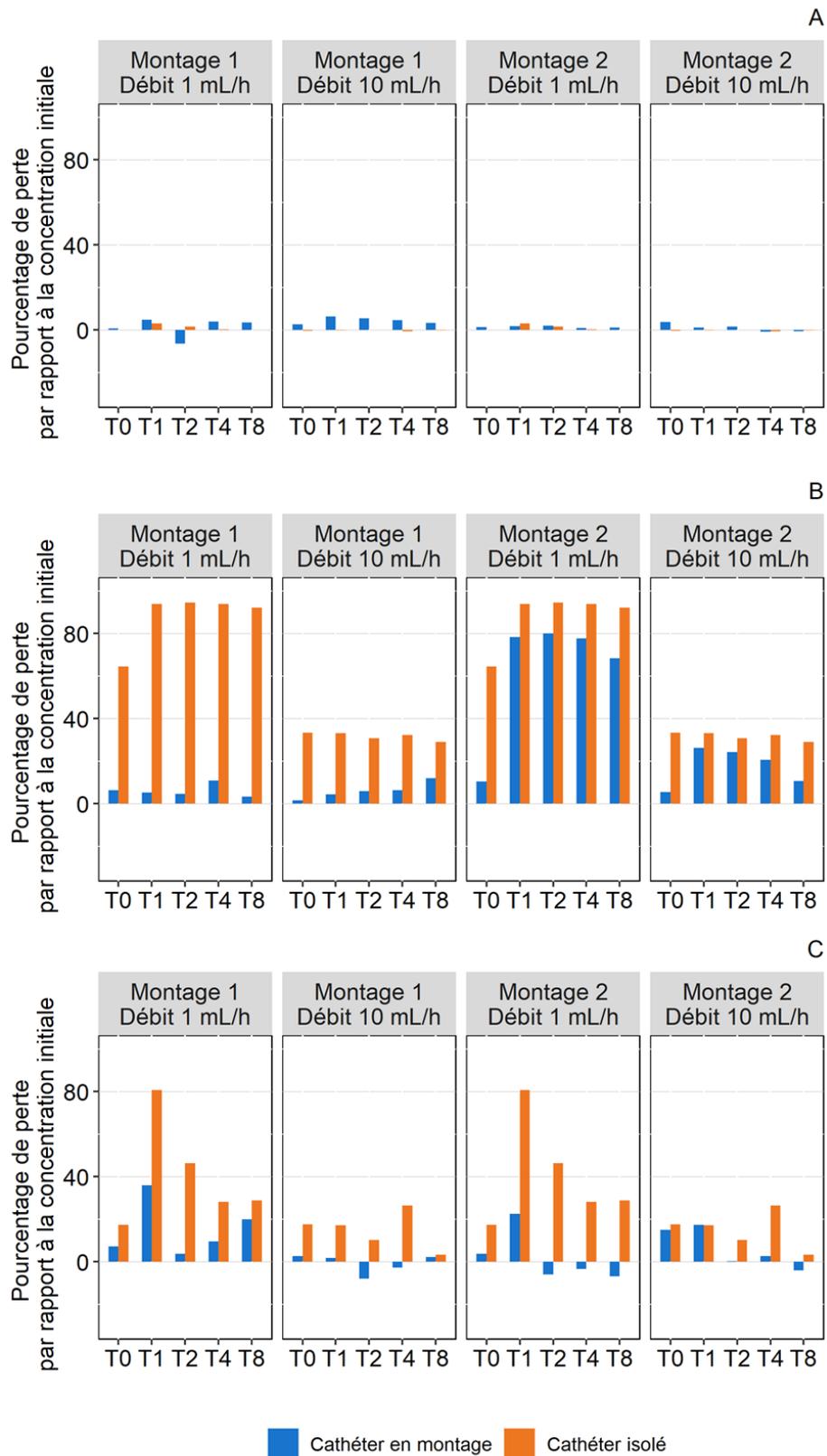


Figure 41 : Comparaison du pourcentage de perte de paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) après perfusion à 1 mL/h ou 10 mL/h via un cathéter en montage (bleu) ou un cathéter isolé (orange). Montage 1 : seringue en PP + prolongateur en PVC + cathéter Turbo-Flo® en PU ; Montage 2 : seringue en PP + prolongateur en PVC/PE + cathéter Turbo-Flo® en PU (PVC : polychlorure de vinyle ; PP : polypropylène ; PU : polyuréthane ; PE : polyéthylène).

4. Discussion

L'approche empirique a permis d'observer une variation de la concentration en principe actif au contact des différents DM étudiés. De plus l'analyse de surface des matériaux a permis d'apporter de nouvelles informations permettant d'identifier des facteurs liés au matériau pouvant impacter la sorption des principes actifs.

Les études expérimentales de sorption ont été réalisées avec des médicaments (composés de principe actif et d'excipients) afin de rester dans des conditions optimales de stabilité lors de la perfusion. Par conséquent, les variations de la concentration en principe actif observées sont dues uniquement à des phénomènes de sorption et non à une dégradation du PA. Cependant, la présence des excipients peut entraîner une compétition entre les différents composants du médicament.

Dispositifs médicaux isolés

L'étude des dispositifs médicaux isolés a mis en évidence de grandes disparités de comportement entre les différents matériaux (comme présenté dans le Tableau 8). En dynamique, la variation de la concentration en PA en fonction du temps a été mesurée par Zahid *et al.* (65) dans le cas de l'insuline et peut être schématisée comme sur la Figure 42.

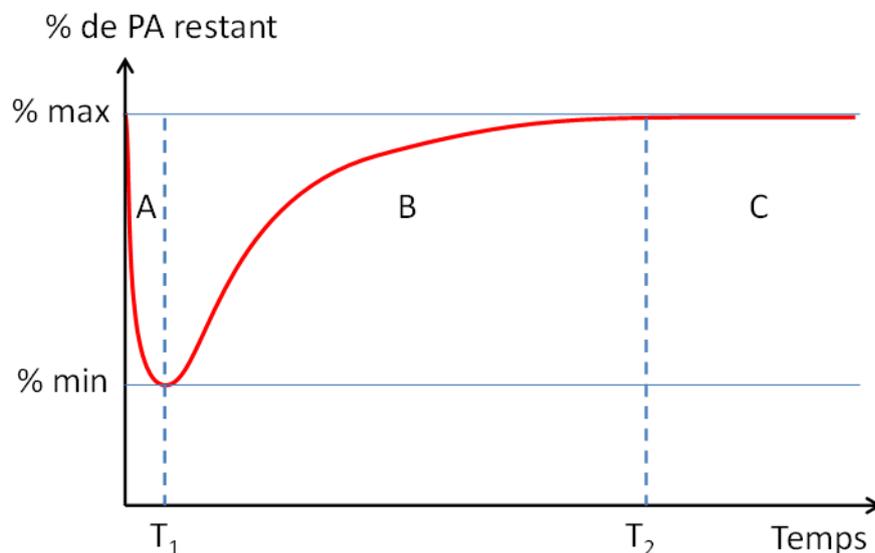


Figure 42 : schématisation du pourcentage de perte du principe actif par adsorption (PA) en fonction du temps à un débit donné (inspiré de la publication de Zahid *et al.*).

Au niveau de la zone A, le PA s'adsorbe à la surface de la tubulure jusqu'à atteindre le pourcentage restant minimal. Ensuite, dans la zone B, le pourcentage restant remonte

progressivement, jusqu'à un palier qui correspond à un pourcentage de PA stationnaire (zone C). Ce palier s'observe lorsque l'équilibre est atteint. En termes de concentration, il peut correspondre à la concentration initiale ou à une valeur inférieure.

Dans leur étude, Zahid *et al.* ont montré que dans le cas de l'insuline, le pourcentage restant se stabilise au bout de 10h environ avec une tubulure en PE et qu'il n'est toujours pas stabilisé au bout de 24h avec une tubulure en PVC (débit de 0,5 mL/min). Les conditions expérimentales de notre étude, choisies pour correspondre aux conditions cliniques, ne nous permettent pas d'évaluer précisément le pourcentage de perte maximal, ni de dire si l'équilibre est atteint. Cependant, les évolutions observées au cours des différents temps d'analyse, dans les cas présentant une perte de PA, vont dans le même sens que celles des figures 30, 34 et 35.

L'étude a donc permis de comparer les dispositifs médicaux dans des conditions données de concentration en PA, de temps et débit de perfusion. L'analyse seule de la diminution de la concentration ne permet pas directement la comparaison des tubulures de longueurs différentes. C'est pourquoi la taille d'effet, en conditions dynamique, a été calculée à partir des taux de sorption exprimés en pourcentage/cm².

Le PU, et le silicone dans une moindre mesure, sont les seuls matériaux ayant entraîné une perte visible de paracétamol. Les tubulures en PVC ont présenté une forte tendance à l'absorption du diazépam et les tubulures en PU ont engendré une perte encore plus importante de diazépam. Enfin les tubulures en PVC/PE et SEBS, et dans une moindre mesure, celles en PVC/SEBS et TPO, ont engendré les plus faibles. En revanche, la tendance est inversée pour l'insuline puisque le PVC et le PU sont les matériaux ayant présenté les pertes les plus faibles.

Le PVC, qui est le polymère le plus utilisé pour les dispositifs destinés à l'administration des médicaments en perfusion, a été choisi comme matériau de référence pour le calcul de la taille d'effet et la comparaison avec les autres matériaux. Les tubulures en PVC sont celles ayant présenté le moins de perte avec l'insuline, modèle de l'adsorption uniquement. Masse *et al.* (6) ont mis en évidence la sorption de phénol et métacrésol, excipients de l'insuline dans la forme commerciale NOVORAPID® (médicament utilisé à la fois dans l'étude de Masse *et al.* et dans ce projet) au contact de tubulures en PVC, mais pas au contact de

tubulaires en PE. L'adsorption des excipients à la surface pourrait donc avoir eu un effet protecteur vis-à-vis de l'adsorption d'insuline. Au contraire, une absence d'interaction des excipients avec le PVC/PE et le SEBS pourrait expliquer la perte d'insuline plus importante observée avec ces tubulaires.

Impact du débit

La condition statique a été étudiée afin de créer une condition "défavorable", dans laquelle le contact entre les drogues et la surface était maximisé. Au contraire, les conditions dynamiques à 1 mL/h et 10 mL/h simulaient une situation d'utilisation clinique. Pour le paracétamol et le diazépam, la perte de principe actif était plus importante dans les conditions statiques que dans les deux conditions dynamiques. D'une manière plus générale, en accord avec d'autres travaux ayant étudié l'impact du débit de perfusion (7,10,39,63), l'augmentation du débit d'administration entraîne des pertes de principe actif par sorption de moins en moins importantes.

Impact des plastifiants

Au vu de ces résultats, le PVC a présenté une tendance forte à l'absorption, mais l'analyse du matériau a permis de mettre en évidence certains facteurs ayant influencé les phénomènes de sorption. L'analyse par spectroscopie infrarouge a notamment mis en évidence la présence de TOTM dans la couche interne en SEBS des tubulaires coextrudées. Celui-ci est le plastifiant contenu dans la couche externe en PVC. Il a déjà été montré que la concentration en plastifiant et la nature de celui-ci pouvait influencer sur les phénomènes de sorption avec le PVC (107). Ainsi, la présence de TOTM pourrait avoir joué un rôle expliquant les différences de sorption observées entre les tubulaires en SEBS monocouche et SEBS coextrudées. De plus, cette étude a été complétée par l'évaluation du relargage de plastifiant et a montré que l'ajout d'une couche coextrudée diminue le relargage de plastifiants, mais ne l'arrête pas (108). La présence de TOTM à la surface de la couche interne en SEBS et le relargage de celui-ci pourrait provenir d'une migration depuis la couche en PVC. Ce phénomène pourrait également être expliqué par des traces de la mise en œuvre de la tubulure, ou bien encore par des microfissures altérant l'intégrité de la surface. Cependant, aucune technique n'a pas permis d'objectiver l'une ou l'autre de ces hypothèses.

Impact de la coextrusion

Les tubulures en PVC/PE et celles en SEBS monocouche sont apparues comme étant les alternatives au PVC les plus intéressantes pour limiter les phénomènes de sorption. L'ajout d'une couche coextrudée en PE permet de diminuer à la fois les risques de sorption et de relargage. Cependant, l'utilisation de ces tubulures coextrudées est actuellement limitée aux prolongateurs. Il n'existe pas à ce jour de perfuseurs avec des tubulures coextrudées PVC/PE en raison des propriétés mécaniques du PE générant des plicatures lors du clampage.

Au vu des résultats, l'utilisation de tubulures monocouches composées d'autres polymères tels que le SEBS pourrait constituer une alternative prometteuse dans la mesure où ce matériau ne nécessite pas d'ajout de plastifiant. Cependant, il conviendrait d'étudier les composés extractibles et relargables liés à l'utilisation de ce matériau avant d'envisager le remplacement des tubulures coextrudées actuelles. Il est probable que les blocs styréniques des SEBS jouent un rôle dans les phénomènes de sorption, en raison de la lipophilie et des interactions π - π liées à la présence de cycles benzéniques. Une optimisation du polymère à ce niveau-là pourrait être une solution envisageable afin d'améliorer le comportement du matériau en termes de sorption.

Cas des polyuréthanes

La tendance à la sorption des tubes PU dans les dispositifs médicaux a été largement démontrée (3,5,15,49,109). Qu'il s'agisse des prolongateurs PVC/PU ou des cathéters, le PU a montré un comportement similaire vis-à-vis des PA. L'étude des cathéters individuellement va dans le même sens et a montré des pertes significatives de diazépam et d'insuline avec tous les cathéters. Sur la base d'une analyse par spectroscopie FTIR, deux des cathéters étaient constitués de polyuréthanes similaires (Blue FlexTip® et PowerPicc®), mais de surface interne différente (en raison d'une longueur et d'un diamètre interne différents). En dynamique, le cathéter Blue Flex Tip® ayant la plus petite surface a provoqué la perte la plus importante. La différence observée entre les cathéters Blue FlexTip® et PowerPicc® pourrait ainsi être due à des formulations de PU différentes, avec la présence d'additifs susceptibles ou non de migrer à la surface ou encore pourrait être expliquée par une mise en œuvre différente ayant pour impact de modifier la surface (utilisation d'agents de mise en œuvre) ou de produire des

tubulaires avec des états de surface interne différents. Le cathéter Turbo-Flo est celui qui présente la perte de principe actif la plus importante. Nous avons vu par infra-rouge que sa composition est différente des deux autres cathéter en PU.

Montages complets

Parmi les DM commerciaux, les études sur les DM isolés ont fait ressortir le prolongateur en PVC comme un prolongateur particulièrement à risque de sorption et celui en PVC/PE comme diminuant ces risques. Ces deux DM ont donc été choisis pour être comparés dans des montages complets. Il a été choisi d'intégrer le même cathéter et la même seringue dans les deux montages afin de pouvoir comparer l'impact du changement de prolongateur.

Les résultats de cette étude, limitée à une durée de 8h, ont permis de montrer que l'impact du cathéter sur les phénomènes de sorption dépendait des dispositifs qui le précèdent dans le montage. En effet, lorsqu'un DM génère de fortes interactions avec un PA en amont du cathéter, ce dernier n'a que peu d'impact sur la sorption de ce même PA. Ce résultat tend à montrer l'absence de saturation de la surface des tubulaires au cours des 8h de perfusion. Dans le cas contraire, lorsque le prolongateur interagit peu avec un PA, le cathéter a un rôle important et est majoritairement responsable de la perte en principe actif. Afin d'optimiser un montage de perfusion en termes de risque pour la sorption, il n'est donc pas suffisant de modifier le prolongateur. Il faut également intervenir sur le cathéter. Cependant, à l'heure actuelle les cathéters disponibles sur le marché sont presque exclusivement fabriqués en PU ou silicone et, comme le montre notre étude sur cathéter isolé ainsi que d'autres travaux (5,22,109), ces cathéters induisent d'importants phénomènes de sorption.

Conséquences cliniques

Les conséquences cliniques de la perte de principe actif par sorption peuvent être très variables et certaines situations peuvent représenter un risque important pour le patient. La conséquence la plus directe est une perte en PA (2,13–15,22,110,111) lors du stockage dans les articles de conditionnement (poche ou flacon) ou lors de l'administration. Cette diminution de la concentration en principe actif administré, due à des phénomènes de sorption, peut entraîner une diminution, voire une perte, de l'efficacité thérapeutique. Un nombre très important de principes actifs peut être potentiellement concerné, des petites molécules organiques aux plus grosses protéines. A l'heure actuelle, cette situation entraîne généralement une augmentation de la posologie du traitement sur la base d'une réponse

clinique du patient. En plus de provoquer une surconsommation de médicament, cette pratique peut être source de risques iatrogènes tel un surdosage en cas de remplacement de tubulures par d'autres présentant un meilleur comportement vis-à-vis de la sorption, sans réadaptation de la posologie. Les protéines à usage thérapeutique sont des molécules présentant des propriétés physico-chimiques différentes des autres molécules. En raison de leur taille importante les phénomènes de sorption avec ces molécules sont notamment limités à de l'adsorption. Ainsi, certains travaux ont montré que l'adsorption de médicaments de nature protéique ou peptidique, comme l'insuline, pouvait être limitée en saturant les tubulures avant la perfusion via une purge (112) ou par de l'albumine bovine (64). Cependant, dans les conditions d'utilisation clinique, la concentration en protéine thérapeutique peut également ne pas être modifiée. Une autre étude récente de notre équipe (113) a montré l'absence de variation de la concentration en bevacizumab (anticorps monoclonal utilisé en oncologie) lors de la perfusion via un montage complet composé d'un perfuseur par gravité en PVC et une chambre implantable équipée d'un cathéter en PU ou silicone.

Il a également été rapporté des erreurs d'adaptations de posologie dues à la sorption d'immunosuppresseurs, d'anticancéreux ou d'antibiotiques (114–117) lors du prélèvement sanguin via des cathéters centraux utilisés préalablement pour administrer le médicament. En effet, après administration du médicament, le principe actif adsorbé sur le cathéter a été relargué lors du prélèvement sanguin via le même abord, ce qui a faussé les dosages plasmatiques réalisés pour adapter la posologie. Par ailleurs, lorsqu'un cathéter veineux central n'est pas utilisé celui-ci reste en place dans le patient. Un verrou est donc utilisé afin de prévenir un reflux sanguin à l'intérieur du cathéter, pouvant entraîner la formation d'une thrombose ou d'un biofilm. Le verrou est constitué d'une solution médicamenteuse ou non. Vercaigne *et al.* (118) ont observé la diminution (jusqu'à 40% de la concentration initiale) de la concentration en antibiotique (cefazoline, ceftazidime, vancomycine et gentamicine) lors de la réalisation de verrous héparine-antibiotique dans des cathéters en PU. Mais ils ont émis l'hypothèse, en se basant sur les travaux de Carratalà *et al.* (119) que cette perte pourrait ne pas diminuer l'efficacité de verrou. Young *et al.* (120) n'ont pas observé d'impact sur les paramètres hémodynamiques lors de la perfusion de dérivés nitrés via des tubulures en PVC et en PE.

Caractérisation des matériaux

La mesure du potentiel zêta est une approche innovante dans l'étude des phénomènes de sorption. Lorsque la surface interne du matériau est chargée négativement, une interaction faible va pouvoir se produire entre les molécules en solution et la surface pouvant favoriser l'adsorption à la surface du matériau. Cette première approche a donné des résultats intéressants puisque les surfaces présentant la charge de surface la plus négative ont montré une tendance forte à la sorption de l'insuline qui est chargée plutôt positivement. En revanche, le diazépam et le paracétamol, qui subissent des phénomènes d'absorption, sont sous forme neutre au pH d'administration et ont montré une moins bonne corrélation avec le potentiel zêta. Lors de l'étude isolée des cathéters, il a été montré que la perte de diazépam était plus importante avec le silicone qu'avec les cathéters en PU.

L'analyse du matériau constitue une autre approche permettant de préciser les mécanismes de sorption. En raison de sa faible sensibilité, la spectroscopie infrarouge ne permet la détection et encore moins la quantification de principe actif en surface des tubulures. Cette technique a cependant permis d'apporter des informations permettant une meilleure compréhension de certains phénomènes. Elle a notamment permis de mettre en évidence la présence de plastifiant à la surface des tubulures coextrudées PVC/SEBS, ce qui pourrait expliquer la différence de comportement avec le SEBS. Un phénomène d'adsorption pourrait être objectivé par la mesure du potentiel zêta après contact avec le médicament. Cependant, la mesure dans les tubulures nécessite la réalisation de multiples rinçages qui pourraient affecter les molécules adsorbées en surface. C'est pourquoi il a été décidé de mesurer le potentiel zêta, selon ce protocole, uniquement avant utilisation. Des tests préliminaires avec un protocole différent, ont permis de mesurer le potentiel zêta après ajouts successifs de principe actif (Annexe 4). Ces tests ont permis de déterminer une concentration à partir de laquelle la surface d'une tubulure en PVC était saturée par un médicament (diazépam, Valium®). Ce nouveau protocole pourrait ainsi constituer une perspective intéressante pour la caractérisation des phénomènes de sorption.

Des essais préliminaires par XPS (Annexe 5) ont également été réalisés sur des tubulures en PVC après contact statique pendant 96 heures avec une solution de diazépam à 5 mg/mL. Ces essais ont permis de mettre en évidence la présence d'azote au niveau de l'extrême surface des tubulures en PVC. L'azote est un atome présent dans le diazépam, mais non

initialement présent dans le PVC (ou dans les substances ajoutées connues) ou dans les excipients du Valium®. Cependant, le signal émis par l'azote en XPS reste faible, alors que la concentration initiale était très importante, donc la sensibilité de la technique reste problématique.

D'autres techniques, comme l'EDS pourraient également permettre de mettre en évidence des atomes non initialement présents dans la composition du matériau. La réalisation d'analyse par EDS dans la tranche d'une tubulure coupée permettrait de montrer qu'il y a eu une migration du composé et pas seulement une interaction en surface.

L'analyse par XPS et EDS nécessite de pouvoir suivre des atomes qui appartiennent uniquement au principe actif étudié, et d'avoir une suffisamment bonne sensibilité de la technique pour l'atome suivi.

Chapitre 3 : Simulations par dynamique moléculaire

Sommaire

1. Introduction	81
2. Méthodologie	82
2.1. Champs de force	82
2.2. Simulation classique	82
2.3. Potentiels de force moyenne.....	83
3. Création des boîtes de simulation	83
3.1. Polyéthylène	83
3.2. Polychlorure de vinyle	85
4. Interactions principe actif / Surface	85
4.1. Paracétamol - polyéthylène.....	86
4.2. Paracétamol - polychlorure de vinyle	88
4.3. Diazépam - polyéthylène	90
4.4. Diazépam – polychlorure de vinyle.....	92
4.5. Synthèse des principaux résultats	94
5. Potentiel de force moyenne	95
5.1. Polyéthylène	95
5.2. Polychlorure de vinyle	97
5.3. Synthèse des principaux résultats	98
6. Discussion	99

1. Introduction

Les études d'interactions contenu-contenant réalisées jusqu'alors se basent sur des résultats empiriques, que ce soit via le dosage de médicaments en solution au contact de matériaux ou bien par l'étude des matériaux. Nous avons souhaité décrire ce qui se passe à l'interface entre le polymère et le principe actif. La dynamique moléculaire permet d'étudier le comportement des molécules à l'interface avec le matériau, via le calcul des forces qui s'exercent et l'analyse des mouvements moléculaires.

La simulation des phénomènes de sorption est faite par dynamique moléculaire à l'aide du logiciel LAMMPS (121). Notre travail a consisté, dans un premier temps, à concevoir des modèles simulant un matériau connu expérimentalement pour interagir de façon importante avec les médicaments, le PVC, et simulant un matériau plus inerte, le PE. Puis, la modélisation de l'eau et des principes actifs (diazépam et paracétamol) a été réalisée afin d'étudier des systèmes polymère/eau/principe actif. Enfin, une étude thermodynamique de l'interaction polymère/principe actif a été réalisée en utilisant les potentiels de force moyenne. Il existe peu de données dans la littérature sur la modélisation de ce type de systèmes. Puisque ce travail a consisté en une approche nouvelle dans l'étude des phénomènes de sorption entre médicaments et dispositifs médicaux, nous avons choisi de représenter des modèles simplifiés des matériaux par rapport à leur état en conditions réelles. Ainsi, nous avons choisi de représenter le PE sous sa forme cristalline et le PVC en forme amorphe et sans plastifiant.

2. Méthodologie

Le cristal de PE a été créé à l'aide du logiciel VESTA® en utilisant les paramètres de maille définis par Mark (88) (se basant sur les travaux de Bunn (24) et Busing (122)). Les chaînes amorphes de PVC ont été créées à l'aide d'un programme développé en interne. La configuration initiale des boîtes de simulation a été générée grâce à l'algorithme *packmol* (123).

2.1. Champs de force

Pour l'eau, le champ de force TIP4P2005 (86) a été utilisé. Les principes actifs (paracétamol et diazépam) ont utilisé le champ de force générique Amber GAFF2 (85), qui est connu pour représenter les molécules organiques.

Pour les matériaux, le champ de force tout atome « *Polymer Consistent Force Field* » (PCFF) a été utilisé pour le PVC. Enfin, le champ de force atome unifié développé par Karayannis (87) a été utilisé pour le PE. Dans ce champ de force, chaque groupement CH₂ est représenté par une seule « bille ».

Le calcul des charges partielles du paracétamol, du diazépam et du PVC a été réalisé grâce au logiciel Gaussian®.

Les paramètres complets des champs de force utilisés sont présentés dans l'Annexe 6.

2.2. Simulation classique

Lors des simulations classiques de dynamique moléculaire, une phase d'équilibration dans un ensemble NVT a été réalisée pendant 1,5 ns. La température a été maintenue constante à 300K en utilisant un thermostat de type Langevin (124). Un rayon de coupure a été défini à 14 Å, et une correction des interactions aux longues distances a été réalisée à l'aide de la méthode « *particle-particle-particle mesh* » (pppm) avec une force d'erreur relative de 10⁻⁵.

Ensuite une phase de production en NPT a été réalisée pendant 10 ns pour les boîtes dans le vide et 20 ns pour les boîtes dans l'eau. La pression était maintenue constante à 1 bar à l'aide d'un barostat de Berendsen (125). Lors de la phase de production, le profil de densité a été réalisé en découpant la boîte de simulation en parties de 0,25 Å selon l'axe z. Une carte de chaleur a été réalisée afin de représenter la fréquence des positions du principe actif selon

les axes x et y au cours de la simulation. L'évolution des coordonnées du centre de masse du principe actif selon l'axe z a également été suivie afin de regarder la position du principe actif par rapport à la surface de matériau. Enfin le déplacement quadratique moyen (*MSD*) selon les axes x, y et z a également été calculé dans le but d'apporter des informations sur la vitesse de déplacement dans chacune des directions.

2.3. Potentiels de force moyenne

Le calcul des potentiels de force moyenne a été réalisé selon la méthode « *Adaptive Biasing Force* » (ABF) en étudiant la variation d'énergie du système en fonction de la distance entre les centres de masse du matériau et du principe actif.

Pendant la phase d'équilibration le principe actif a été amené à une distance selon l'axe Z de 15 Å par rapport au centre de masse du matériau.

Durant la phase de production, les déplacements selon x et y du principe actif ont été contraints dans une colonne de rayon 1,41 Å centrée sur centre de masse du matériau, et la distance selon z (entre les centres de masses respectifs du PA et du matériau) a varié entre 0 et 25 Å. Cette phase a été découpée en deux simulations de 60 ns. Lors de la première simulation la distance selon z a varié entre 0 et 15 Å, et entre 15 et 25 Å lors de la seconde.

3. Création des boîtes de simulation

Les études de dynamique moléculaire ont été réalisées dans des boîtes de simulation contenant une surface de matériau polymère et un PA. Dans un premier temps, les boîtes étaient simulées dans le vide ; c'est-à-dire qu'elles ne contenaient que le polymère et le PA. Lors de la création de la boîte, le PA a été positionné à une distance d'environ 10 Å de la surface de PE selon l'axe z. Dans un second temps, les simulations ont été réalisées dans des boîtes contenant également de l'eau.

3.1. Polyéthylène

Le polyéthylène a été simulé sous forme cristalline (paramètres de maille défini dans le Chapitre 1 :2.1.3). Le cristal était ainsi composé de 48 chaînes de 50 monomères (soit un total de 2400 atomes unifiés). Les chaînes sont orientées et présentent une périodicité selon l'axe y comme montré sur la Figure 43.

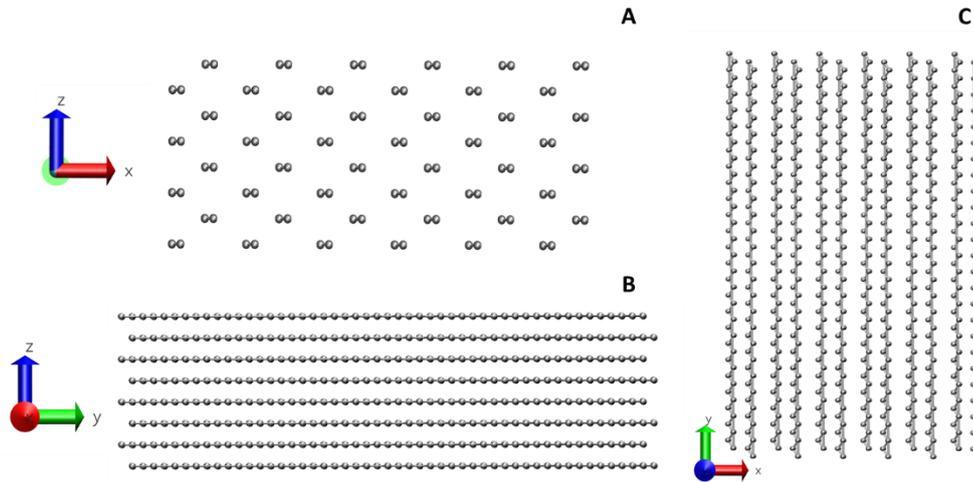


Figure 43 : représentation du polyéthylène cristallin selon le plan xz (A), yz (B) et xy (C)

Après relaxation et équilibration, le cristal de polyéthylène présente les dimensions suivantes :

- Longueur selon x (L_x) = 47,9828 Å
- Longueur selon y (L_y) = 68,6236 Å
- Épaisseur PE = 21,0572 Å

Enfin, la densité du PE après équilibration était de 0,9920, soit une densité proche de la densité attendue pour un cristal pur de PE (1,003).

Enfin, pour les simulations dans l'eau un total de 6000 molécules d'eau a été ajouté au-dessus de la surface afin d'obtenir une boîte telle que représentée dans la Figure 44, portant la longueur de la boîte selon z à 74,0196 Å.

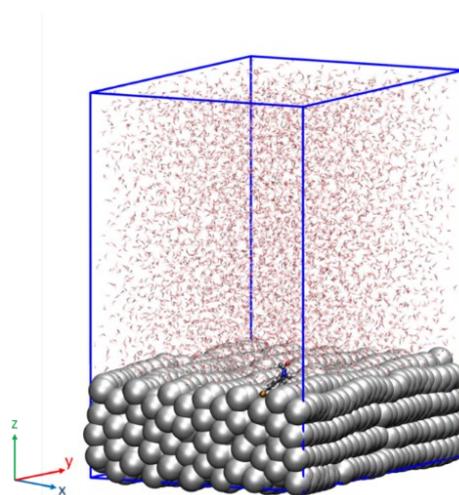


Figure 44 : représentation d'une boîte de Polyéthylène-Diazépam-Eau après équilibration

3.2. Polychlorure de vinyle

Afin de simuler la surface de PVC, une boîte composée de 10 chaînes de 60 monomères, en conformation atactique, a été réalisée (soit un total de 3650 atomes). Les dimensions de cette boîte, après équilibration, étaient de :

- $L_x = 51,8106 \text{ \AA}$
- $L_y = 51,4544 \text{ \AA}$
- Épaisseur PVC = $19,2415 \text{ \AA}$

La densité du bloc de PVC était alors de $1,3174 \text{ \AA}$ après équilibration. Soit une densité légèrement inférieure à celle attendue pour un PVC pur non plastifié (1,4).

La Figure 45 représente la boîte de PVC et diazépam après ajout de 6000 molécules d'eau, portant la longueur de la boîte selon z à $60,7638 \text{ \AA}$.

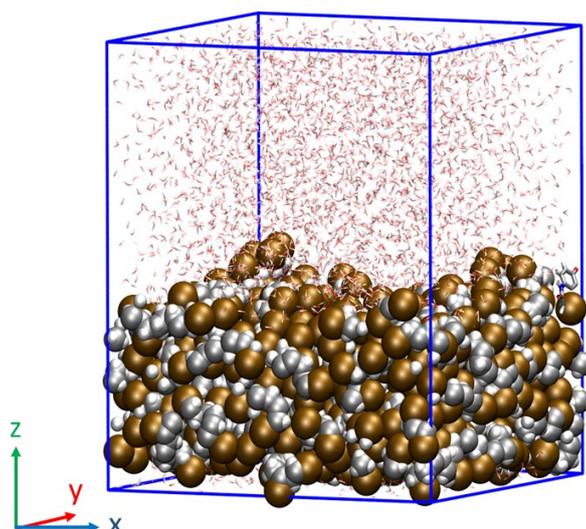


Figure 45 : représentation d'une boîte de polychlorure de vinyle-Diazépam-Eau après équilibration

4. Interactions principe actif / Surface

Des simulations par dynamique moléculaire ont été réalisées. Les paragraphes suivants présentent le profil de densité, le MSD et le déplacement selon les axes x, y et z pour chaque couple PA-polymère dans le vide et dans l'eau.

4.1. Paracétamol - polyéthylène

a) Dans le vide

Le profil de densité (Figure 46-A) a permis de montrer la présence de paracétamol proche de la surface de PE. Le calcul du MSD (Figure 46-B) a mis en évidence que les diffusions selon les trois axes sont différentes. La diffusion selon l'axe y est la plus importante (courbe au-dessus des autres). Au contraire, la diffusion selon l'axe z est la plus faible. La carte de chaleur du déplacement de paracétamol selon les axes x et y (Figure 46-C) a montré un déplacement du paracétamol sur l'ensemble de la surface de PE, sans position préférentielle. Et enfin, la Figure 46-D représente le déplacement selon l'axe z du paracétamol. Ce résultat montre que le paracétamol reste à plus ou moins 1 Å de la surface de PE. La structure cristalline du PE entraîne la formation de sillons orientés selon l'axe y, dans lesquels la molécule de paracétamol se positionne au cours de la simulation. Ce qui explique la présence de paracétamol en dessous de la surface et une diffusion plus importante selon l'axe y.

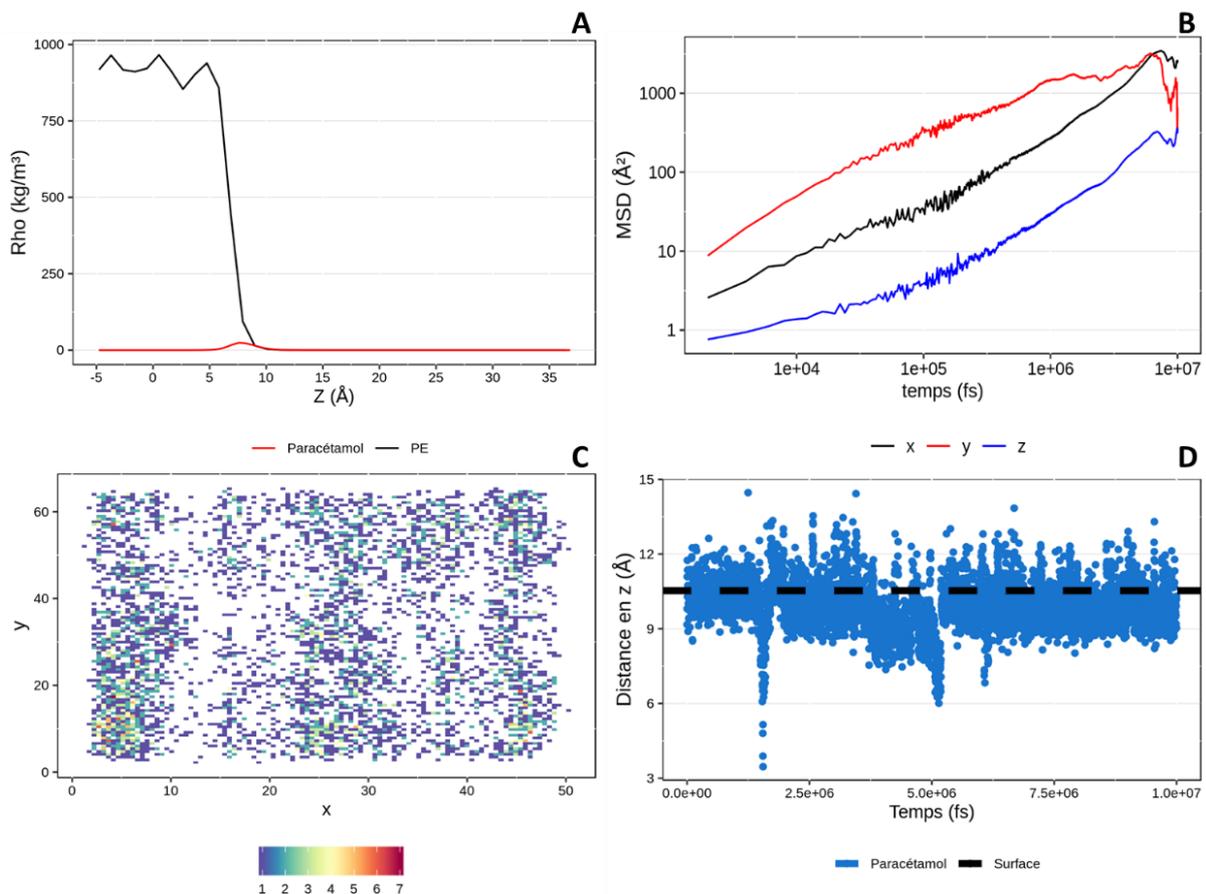


Figure 46 : Simulation de l'interaction entre le paracétamol dans le vide et le polyéthylène (PE) A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur, Déplacement selon les axes x et y ; D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation

b) Dans l'eau

La Figure 47-A représente le profil de densité de la boîte de simulation PE-Paracétamol-Eau et montre la présence du paracétamol à l'interface entre l'eau et le PE. Comme en phase gaz, une diffusion plus importante du paracétamol selon l'axe y a été observée (Figure 47-B). Cependant, un déplacement plus limité sur la surface a été observé (Figure 47-C). Le paracétamol est resté à une distance inférieure à 2 Å de la surface de PE (Figure 47-D). La pénétration dans la surface peut être expliquée par la présence des sillons à la surface du PE.

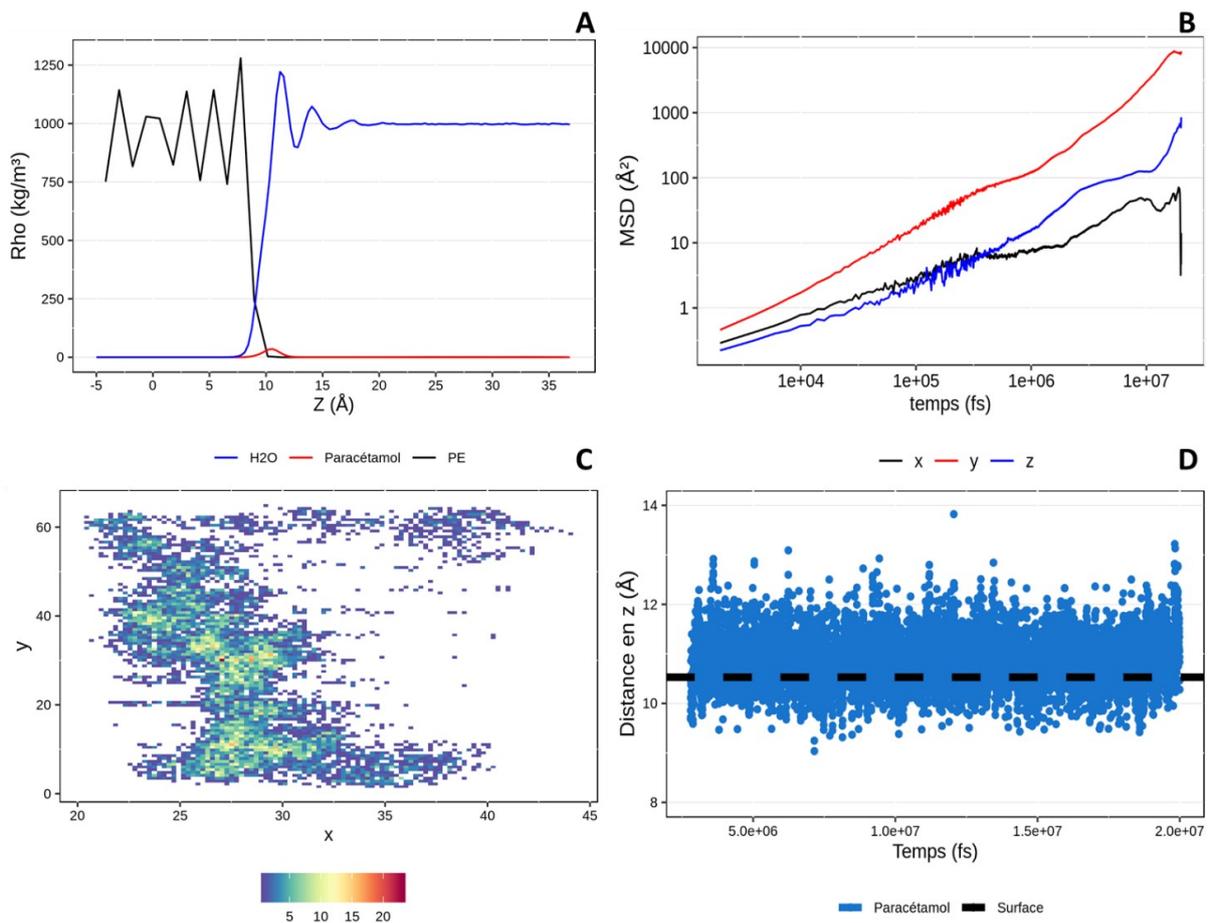


Figure 47 : Simulation de l'interaction entre le paracétamol dans l'eau et le polyéthylène (PE). A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur, Déplacement selon les axes x et y ; D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation

4.2. Paracétamol - polychlorure de vinyle

a) Dans le vide

Le profil de densité de la boîte de Paracétamol-PVC en phase gaz (Figure 48-A) a mis en évidence la présence du paracétamol en surface du polymère. Le calcul du MSD a permis de montrer que contrairement à la simulation avec le PE, la diffusion du paracétamol était similaire selon x et y (Figure 48-B). La diffusion selon l'axe z est quant à elle inférieure à la diffusion dans les autres directions. La carte de chaleur du déplacement en x et y (Figure 48-C) a montré un aspect moins diffus qu'avec le PE. En effet, le paracétamol a semblé rester dans des positions plus localisées sur la surface de PVC. Lors de la création de la boîte, le paracétamol a été placé à une distance selon z d'environ 10 Å de la surface et s'est positionné à l'intérieur du PVC lors de l'équilibration. Cependant, le profil de déplacement selon l'axe z (Figure 48-D) a montré que le paracétamol était positionné plutôt à l'intérieur du matériau avant de se stabiliser en surface.

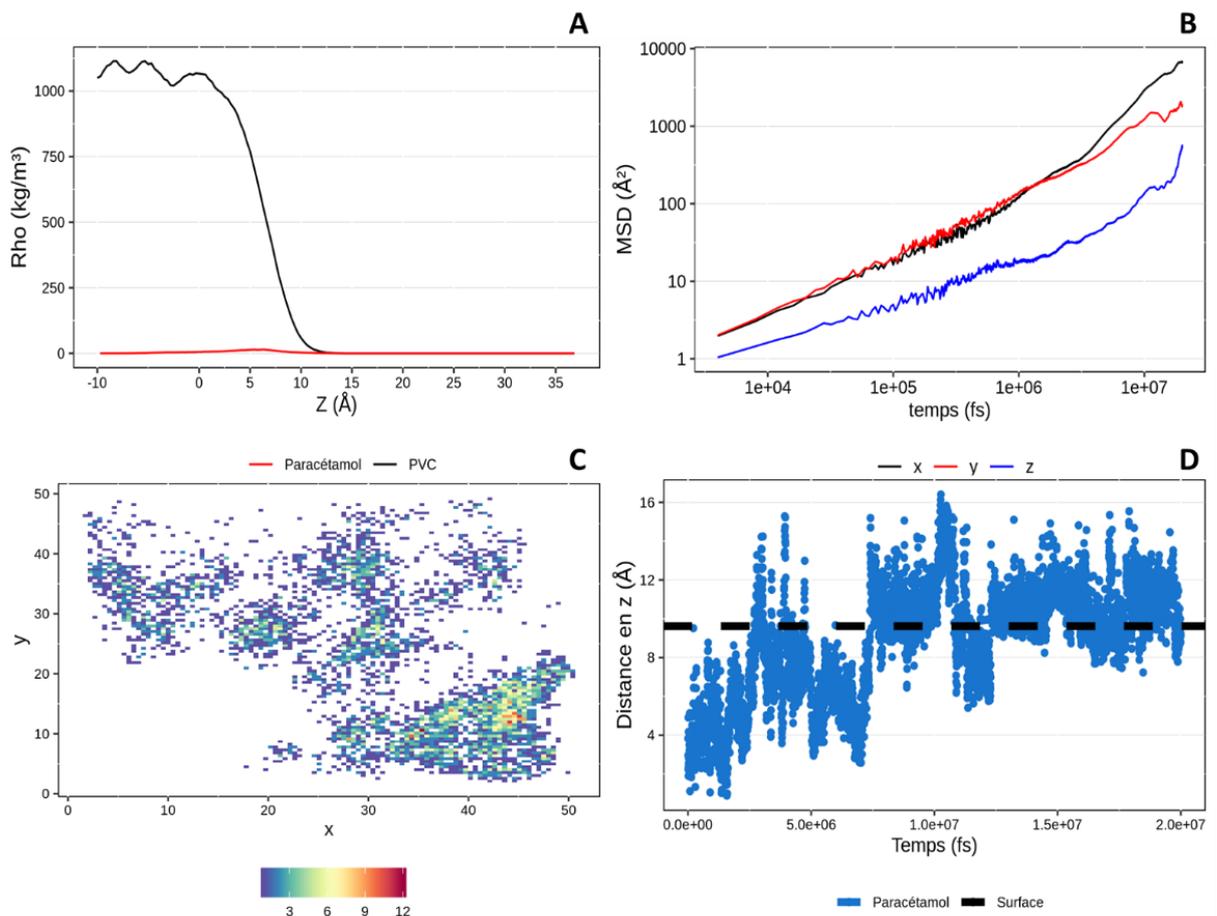


Figure 48 : Simulation de l'interaction entre le paracétamol dans le vide et le polychlorure de vinyle (PVC). A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur, Déplacement selon les axes x et y ; D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation

b) Dans l'eau

Le profil de densité de la boîte Paracétamol-PVC-eau (Figure 49-A) a permis de mettre en évidence une position du paracétamol à l'interface entre le l'eau et le PVC. Comme en phase gaz, la diffusion du paracétamol selon x et y était similaire (Figure 49-B). Malgré, un déplacement du paracétamol sur l'ensemble de la surface, la carte de chaleur (Figure 49-C) a montré une position préférentielle en un point de la surface. Cependant, l'étude de la position selon z du paracétamol (Figure 49-D) montre un positionnement du principe actif à la surface du PVC alors qu'il avait une plus forte tendance à entrer dans le matériau lors de la simulation en phase gaz.

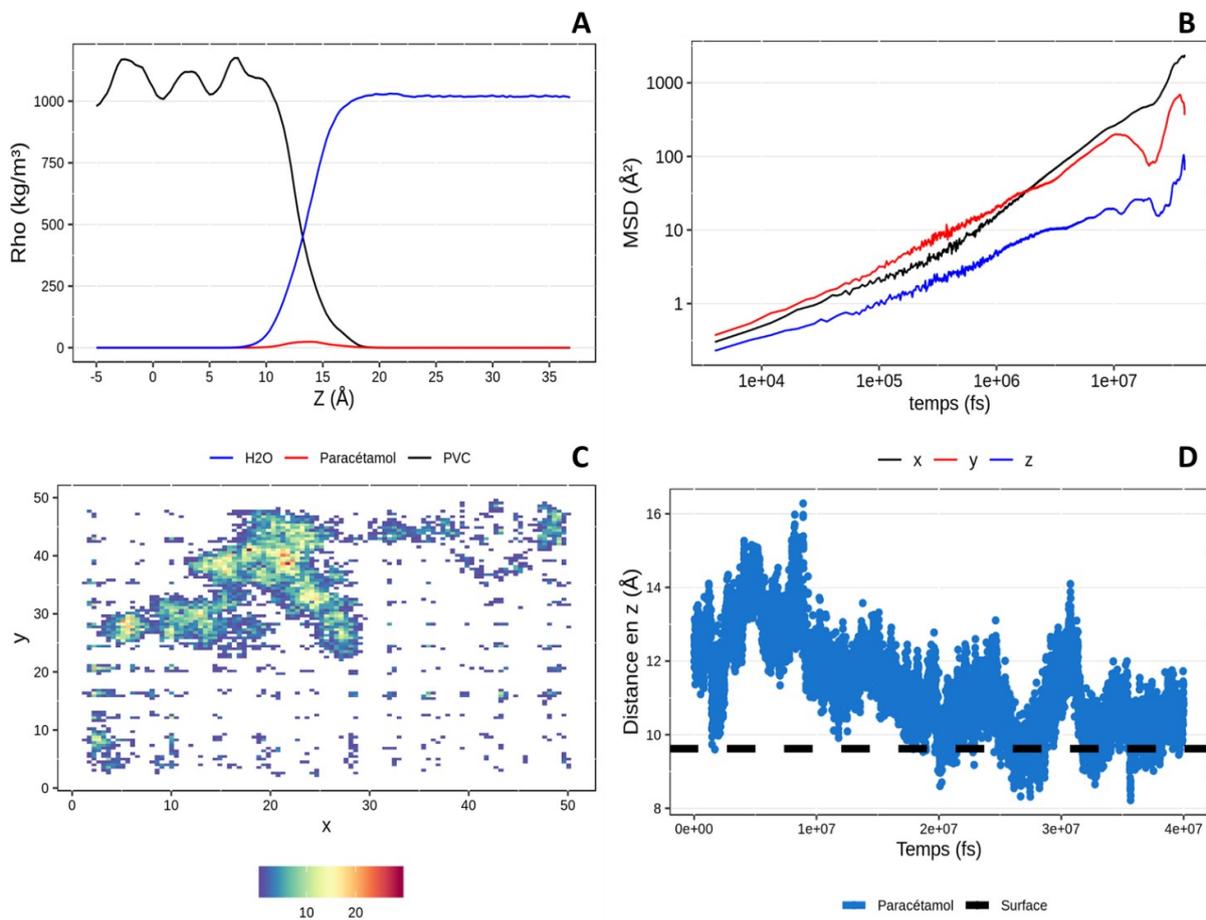


Figure 49 : Simulation de l'interaction entre le paracétamol dans l'eau et le polychlorure de vinyle (PVC). A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur, Déplacement selon les axes x et y ; D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation

4.3. Diazépam - polyéthylène

a) Dans le vide

Lors de la simulation du diazépam avec du PE en phase gaz, le profil de densité (Figure 50-A) a montré la présence du diazépam à la surface du PE. Comme pour les simulations avec le paracétamol, le calcul du MSD a mis en évidence une diffusion plus importante selon l'axe y que selon les autres axes (Figure 50-B). La carte de chaleur des positions selon x, y (Figure 50-C) a révélé que le principe actif s'est déplacé sur l'ensemble de la surface. Cependant, l'évolution de la position en z (Figure 50-D) a permis de montrer un comportement différent du diazépam par rapport au paracétamol. En effet, le diazépam qui a une taille plus importante que le paracétamol ne se déplace pas à l'intérieur des sillons créés par le cristal de PE.

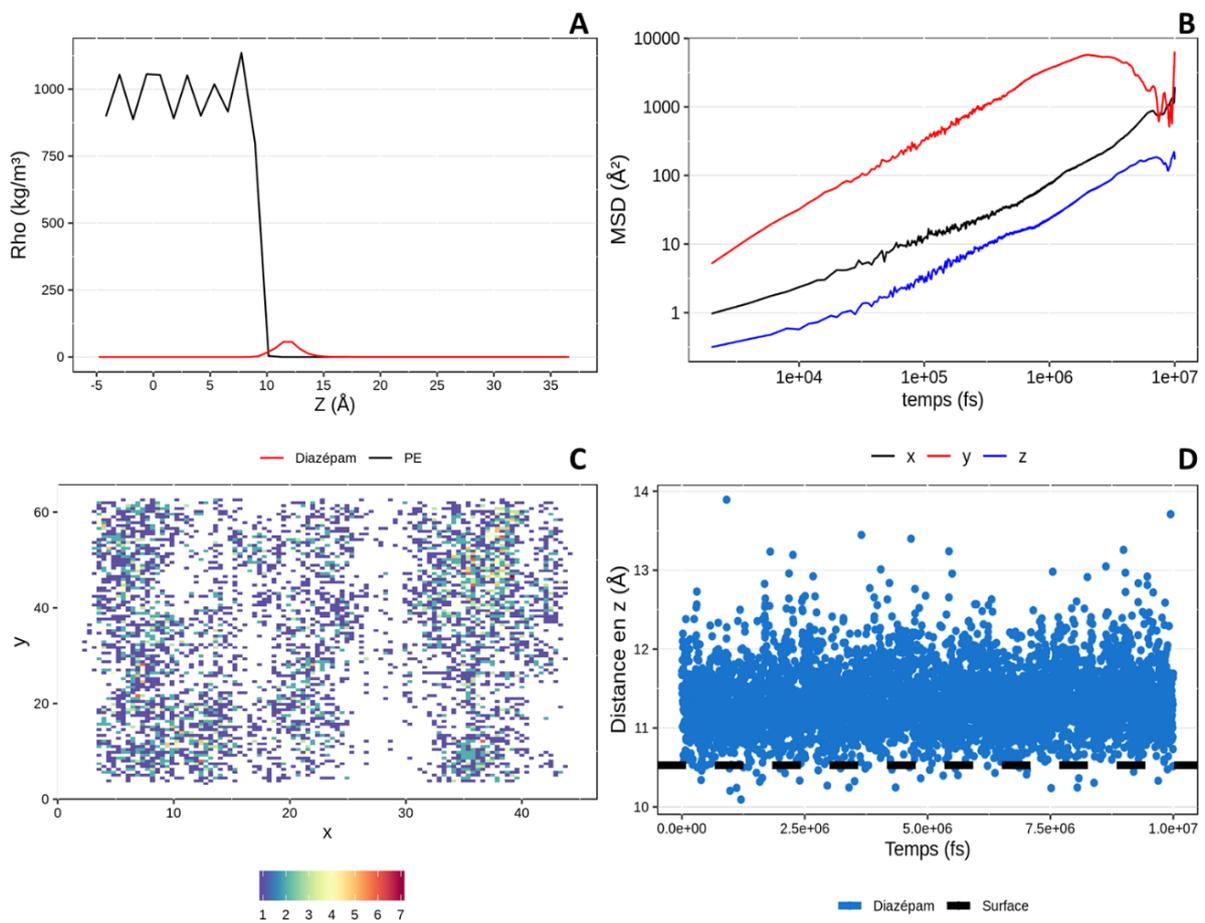


Figure 50 : Simulation de l'interaction entre le diazépam dans le vide et le polyéthylène (PE). A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur, Déplacement selon les axes x et y ; D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation

b) Dans l'eau

Comme pour les précédentes simulations avec le PE, le profil de densité (Figure 51-A) la présence de principe actif à l'interface entre l'eau et le PE et le calcul du MSD étaient en faveur d'une diffusion plus importante selon l'axe y (Figure 51-B). Cependant, la diffusion dans l'eau était moins importante que dans le vide. La carte de chaleur (Figure 51-C) a mis en évidence que l'orientation du déplacement selon l'axe y (lignes verticales visibles) et l'existence de position plus préférentielles. Ce résultat était donc en accord avec une diffusion moins importante dans l'eau que dans le vide. Enfin, le diazépam est resté en surface du PE lors de toute la simulation (Figure 51-D) et n'a pas pu rentrer dans le cristal.

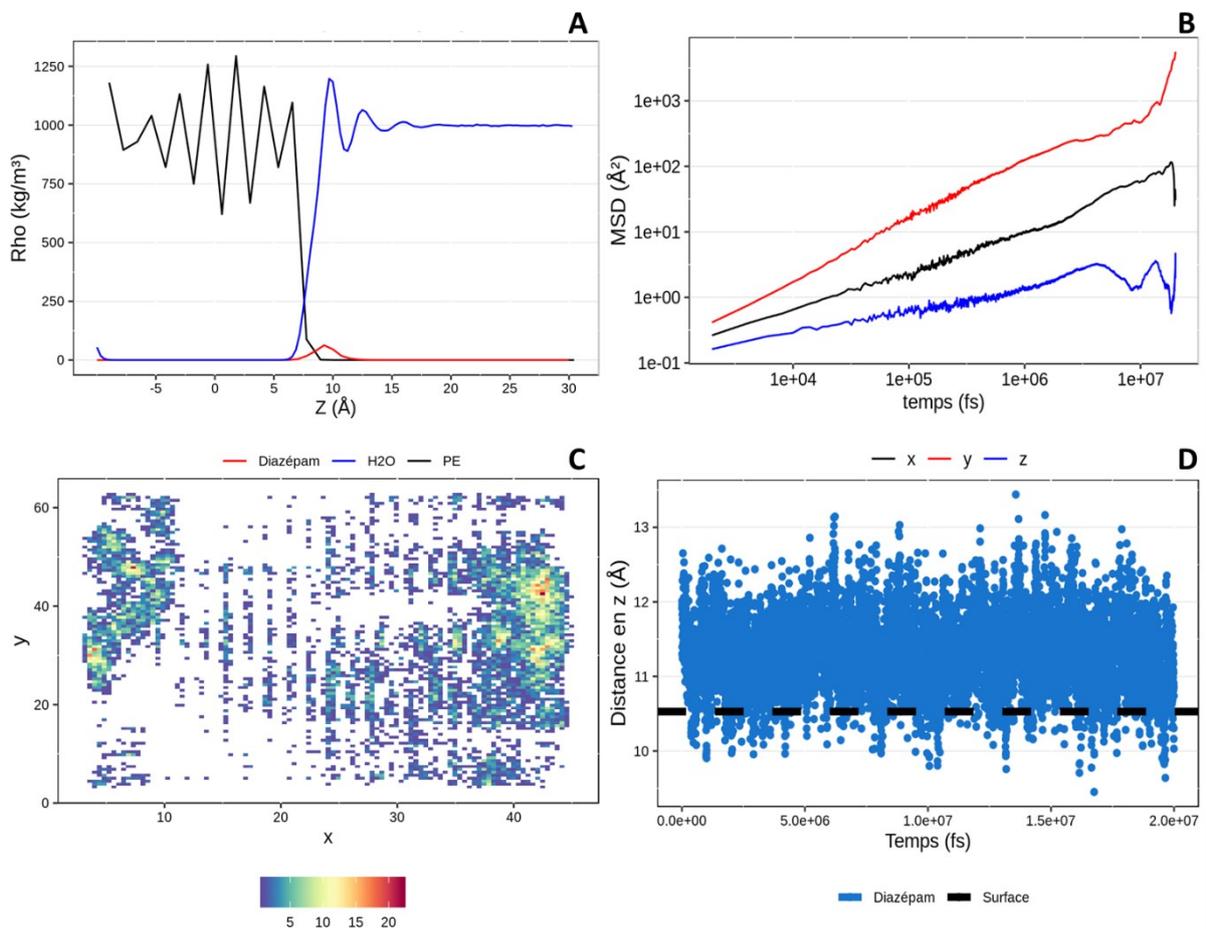


Figure 51 : Simulation de l'interaction entre le diazépam dans l'eau et le polyéthylène (PE). A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur, Déplacement selon les axes x et y ; D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation

4.4. Diazépam – polychlorure de vinyle

a) Dans le vide

Le profil de densité du système diazépam-PVC en phase gaz (Figure 52-A) est en faveur de la présence de diazépam à l'intérieur du matériau, et pas uniquement en surface. Contrairement aux simulations avec le PE ou de paracétamol avec le PVC, le calcul du MSD (Figure 52-B) n'a pas mis en évidence de différence aussi importante entre les différents déplacements même si la diffusion en z a semblé légèrement inférieure. La carte de chaleur (Figure 52-C) a révélé que le principe actif ne se déplace pas sur toute la surface et semble avoir des positions préférentielles. Enfin, au cours de la simulation, au vu de sa position selon z (Figure 52-D) le diazépam est resté sous la surface du matériau.

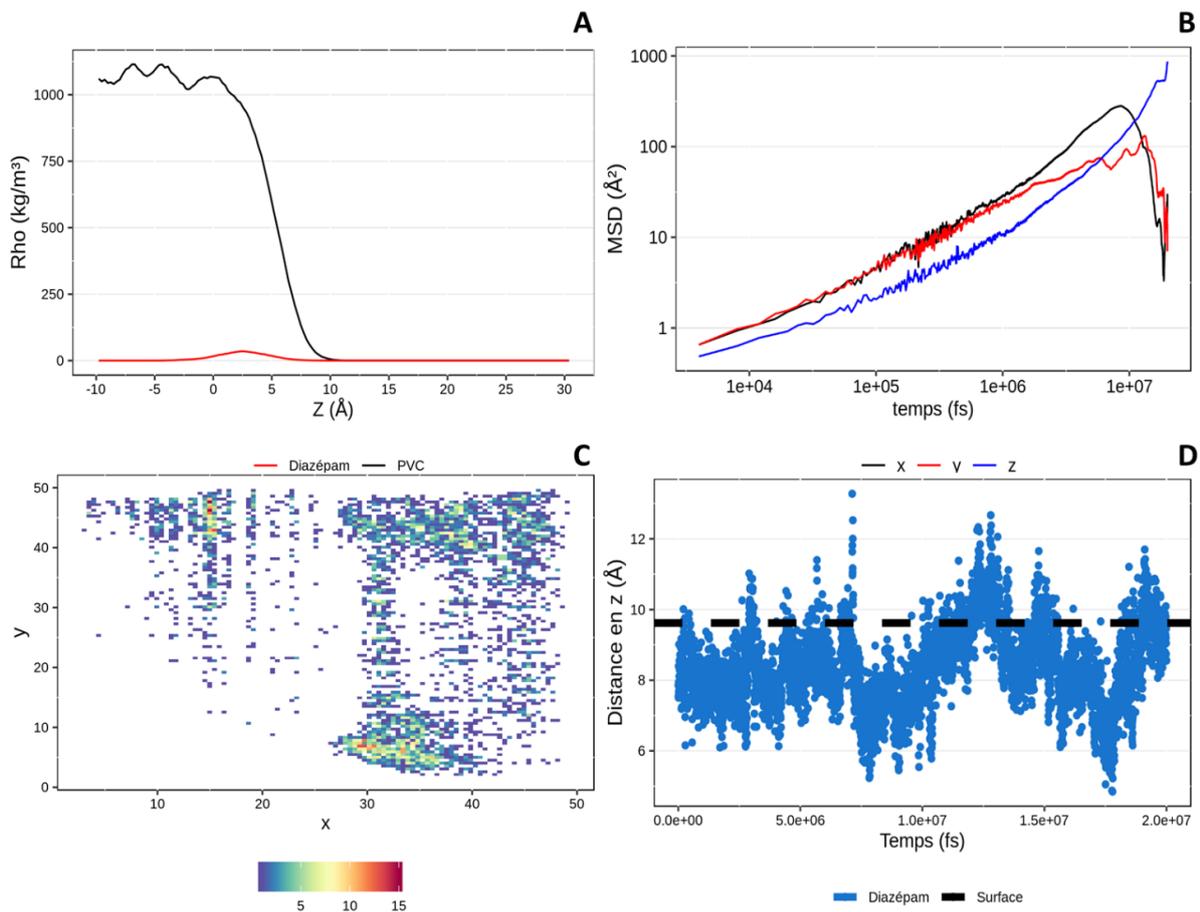


Figure 52 : Simulation de l'interaction entre le diazépam dans le vide et le polychlorure de vinyle (PVC). A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur, Déplacement selon les axes x et y ; D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation

b) Dans l'eau

Comme pour les simulations précédentes, le profil de densité du système diazépam – PVC – eau (Figure 53-A) a mis en évidence la présence du principe actif à l'interface entre l'eau et le polymère. Le calcul du MSD (Figure 53-B) n'a pas montré de différence de diffusion selon les différents axes. En revanche, la carte de chaleur (Figure 53-C) a révélé un phénomène beaucoup plus localisé que lors des précédentes simulations. En effet, le diazépam est resté dans une zone relativement restreinte.

Enfin, l'évolution de la position selon z du diazépam (Figure 53-D) a révélé un positionnement dans la matrice polymère à environ 2 Å de la surface.

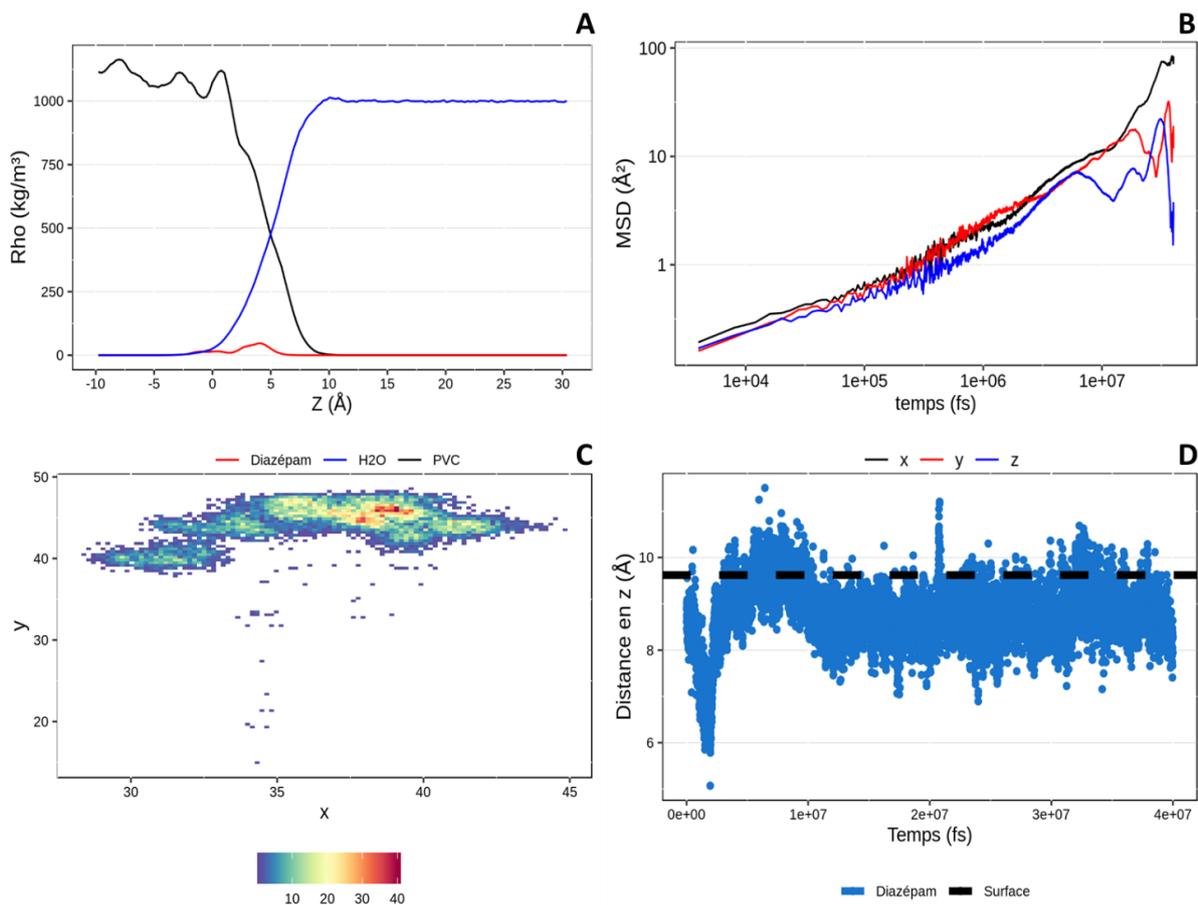


Figure 53 : Simulation de l'interaction entre le diazépam dans l'eau et le polychlorure de vinyle (PVC). A : Profil de densité ; B : Déplacement quadratique moyen (MSD) ; C : Carte de chaleur, Déplacement selon les axes x et y ; D : Déplacement selon l'axe z au cours de la simulation

4.5. Synthèse des principaux résultats

L'ensemble des simulations classiques de dynamique moléculaire ont permis d'apporter des informations sur le déplacement des principes actifs à l'interface avec le matériau.

Les principes actifs étudiés (diazépam et paracétamol) ont présenté un phénomène de surface avec le PE cristallin assimilable à de l'adsorption, alors qu'un phénomène plus en profondeur a été observé avec le PVC. La présence d'eau dans le système a semblé ralentir la diffusion des principes actifs et a entraîné des phénomènes plus localisés (au vu des résultats des cartes de chaleur).

Comme attendu, le diazépam a semblé avoir une affinité spontanément importante pour le PVC. Dans une moindre mesure, le paracétamol a également montré une attirance pour ce matériau.

5. Potentiel de force moyenne

Les résultats précédents ont permis de mettre en évidence qu'à la fois le paracétamol et le diazépam ont présenté une affinité pour le PE et le PVC. Le calcul de PMF a été réalisé afin de comparer la manière dont le paracétamol et le diazépam interagissent avec un même système. La présence d'un puit d'énergie montre une position favorable lors de l'interaction entre le principe actif et la surface.

5.1. Polyéthylène

a) Dans le vide

La comparaison des PMF dans le vide du diazépam et du paracétamol avec une surface de PE est présentée en Figure 54. Le diazépam présente un puit d'énergie à 10,9 Å, soit à proximité immédiate de la surface. Le minimum d'énergie du paracétamol est atteint à 9,45 Å. Cette différence a déjà été observée lors de simulations classiques et correspond à une position du paracétamol dans un sillon du cristal de PE, alors que le diazépam est vraisemblablement trop gros pour s'insérer dans le sillon.

Cependant, le minimum atteint par le diazépam est plus important que celui du paracétamol (respectivement -11,9 kcal/mol contre -5,4 kcal/mol) et montre une affinité plus importante du diazépam pour la surface de PE.

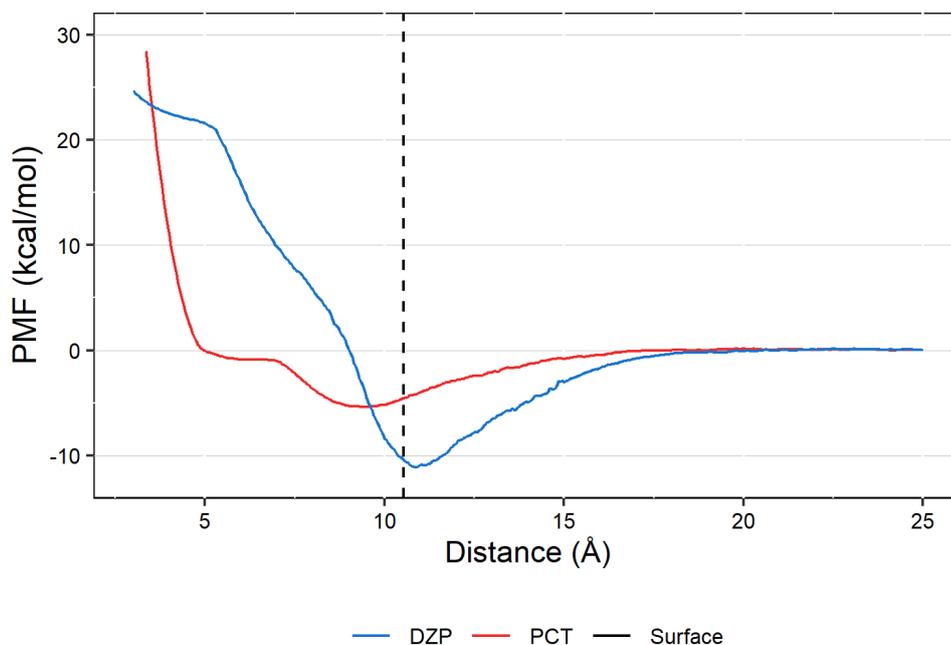


Figure 54 : Potentiel de force moyenne dans le vide du diazépam (DZP) en bleu, du paracétamol (PCT) en rouge par rapport à la surface de polyéthylène

b) Dans l'eau

Le calcul du PMF dans l'eau (Figure 55) a montré un décalage des puits. Les principes actifs ne peuvent donc pas pénétrer à l'intérieur du cristal et restent en surface du PE, en accord avec les observations faites lors des simulations classiques. Le paracétamol se trouve ainsi au niveau de la surface (10,6 Å), alors que le diazépam se trouve dans l'eau à proximité de la surface (14,9 Å). Contrairement aux simulations dans le vide, les molécules d'eau exercent une pression sur la surface de PE. Ainsi, dans le vide on observe une sensible dilatation des chaînes alors que la pression exercée par l'eau entraîne une réduction de l'espace entre les chaînes de PE et pourrait expliquer le décalage des puits vers l'interface matériau/eau.

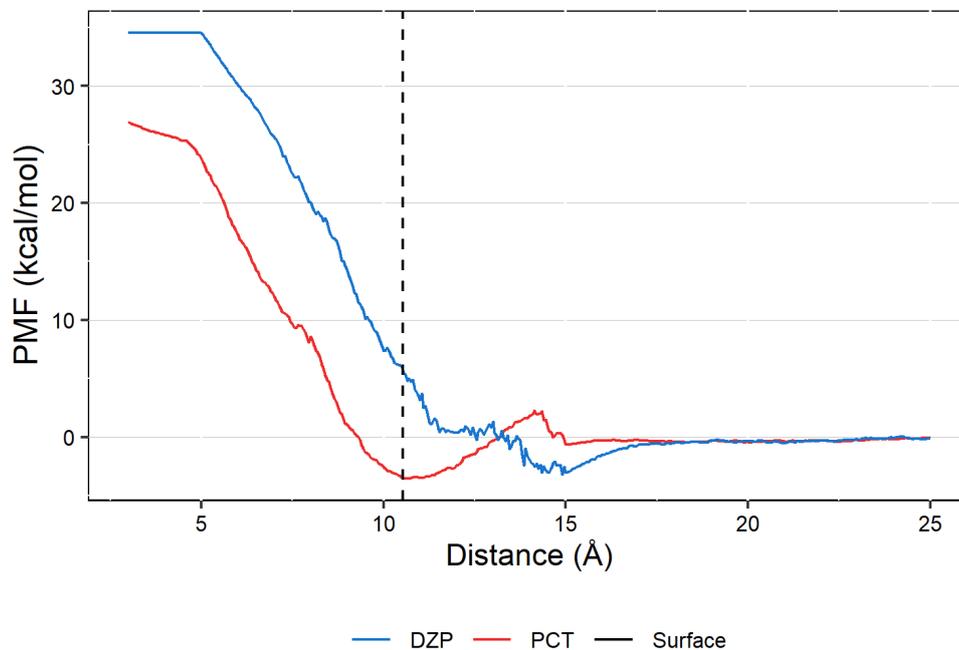


Figure 55 : Potentiel de force moyenne dans l'eau du diazépam (DZP) en bleu, du paracétamol (PCT) en rouge par rapport à la surface de polyéthylène

5.2. Polychlorure de vinyle

a) Dans le vide

Les PMF du diazépam et du paracétamol avec une surface en PVC (Figure 56) ont montré des profils similaires. Aucune barrière énergétique n'a été observée lorsque le PA est positionné à l'intérieur de la surface, au contraire cette position s'est avérée favorable.

Cependant, le minimum d'énergie atteint par le diazépam (-22,4 kcal/mol à 3,0 Å) était inférieur à celui atteint par le paracétamol (-8,0 kcal/mol à 3,0 Å). Ce résultat est en faveur d'une affinité plus importante du diazépam pour le PVC.

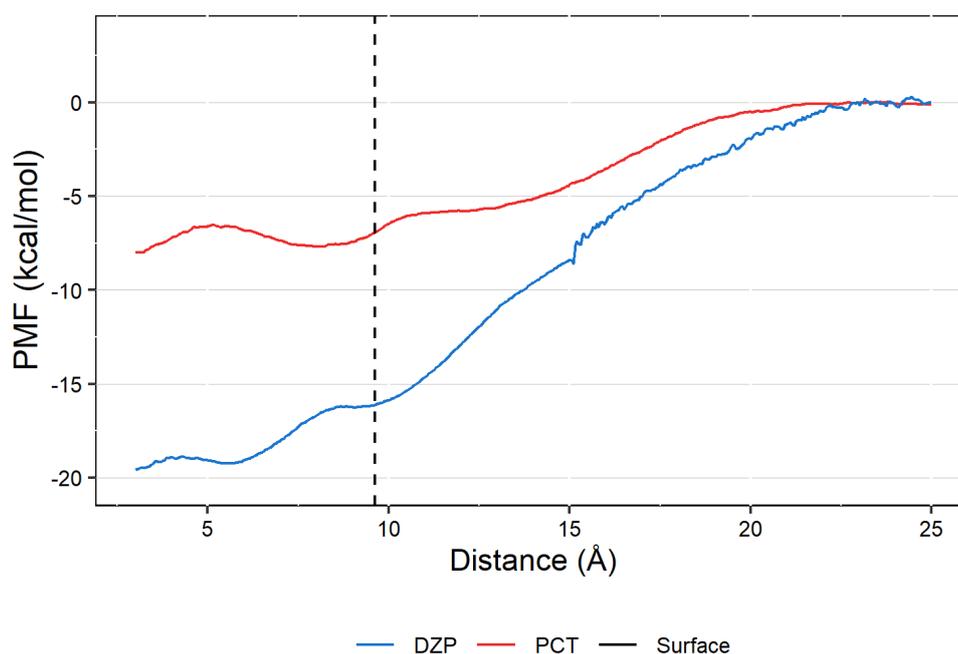


Figure 56 : Potentiel de force moyenne dans le vide du diazépam (DZP) en bleu, du paracétamol (PCT) en rouge par rapport à la surface de polychlorure de vinyle

a) Dans l'eau

Les PMF observés avec le PVC dans l'eau (Figure 57) ont également montré une position plus favorable à l'intérieur du matériau plutôt qu'en surface. Cependant, la présence d'eau a entraîné un décalage du puit énergétique du paracétamol (-10,1 kcal/mol à 8,1 Å). Celui-ci se retrouve ainsi positionné dans le matériau mais à proximité de la surface. En revanche, le diazépam a pénétré plus profondément dans le matériau (-27,5 kcal/mol à 6,2 Å) et a ainsi montré une affinité, encore une fois, plus importante que le diazépam pour le PVC.

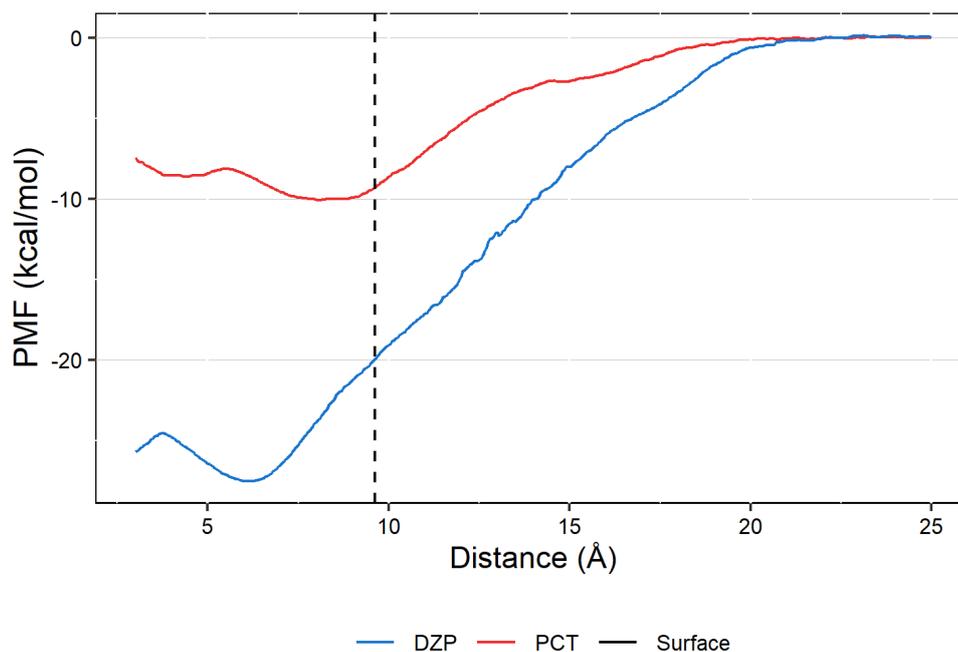


Figure 57 : Potentiel de force moyenne dans l'eau du diazépam (DZP) en bleu, du paracétamol (PCT) en rouge par rapport à la surface de polychlorure de vinyle

5.3. Synthèse des principaux résultats

Le calcul des PMF a permis de mettre en évidence la présence d'un puit énergétique proche de la surface de PE et une barrière énergétique à l'intérieur de la surface, pour les deux principes actifs étudiés. En revanche pour le PVC, les puits énergétiques se trouvaient à l'intérieur du matériau et aucune barrière énergétique n'a été observée. Ainsi ces résultats ont permis de montrer que le PE cristallin est plus favorable à un phénomène de surface, pouvant être assimilé à un phénomène d'adsorption. Le PVC est quant à lui plus favorable à une interaction plus en profondeur, indiquant une tendance possible à l'absorption.

En accord avec les observations expérimentales, le calcul des PMF a également permis de montrer que les puits du paracétamol étaient moins profonds que ceux du diazépam, révélant ainsi une plus faible affinité du paracétamol pour le PE et le PVC que le diazépam.

6. Discussion

L'analyse des interactions entre principe actif et polymères constitutifs des dispositifs médicaux par dynamique moléculaire a permis d'objectiver une tendance à la sorption du diazépam plus forte que celle du paracétamol et a apporté des informations sur les mécanismes d'interactions potentiellement mis en jeu lors des phénomènes de sorption.

Les simulations classiques par dynamique moléculaire ont permis de mettre en évidence des déplacements plus ou moins importants du principe actif à la surface des polymères. Ainsi, le mécanisme de l'adsorption n'entraînerait pas une immobilisation du composé adsorbé sur la surface du polymère, celui-ci pouvant se déplacer en longueur et en largeur mais pas en hauteur. Les principes actifs ont eu tendance à rester au niveau de la surface de PE alors qu'ils ont eu tendance à rentrer dans la matrice de PVC. Mais, l'échelle de temps utilisée en dynamique moléculaire (20 ns) est insuffisante pour différencier le mécanisme de sorption (absorption ou adsorption). Ce type de simulation pourrait avoir un caractère prédictif, via, par exemple, l'approche de Guo et al. (126) qui ont montré une corrélation entre les énergies d'interactions obtenues par dynamique moléculaire et la capacité de sorption de sulfaméthazine avec six polymères.

Le calcul des PMF a permis d'évaluer l'énergie du système en fonction de la position du principe actif par rapport à la surface. Cette technique a permis de montrer qu'à l'approche des surfaces de PE et de PVC, le diazépam et le paracétamol sont attirés par la surface. Pour les surfaces en PE, un puit énergétique a été observé au niveau de la surface, indiquant un état le plus stable dans cette position. Une barrière énergétique a également été observée dans tous les PMF avec le PE, indiquant une incapacité des principes actifs à rentrer à l'intérieur du cristal. Ces résultats sont en faveur d'une tendance à l'adsorption sur les surfaces en PE cristallin. Le PE commercial, est semi-cristallin à température ambiante. Les pertes de diazépam observées expérimentalement au contact de tubulures en PVC/PE pourraient également avoir lieu au niveau de phases amorphes du polymère. Cette étude pourrait donc être complétée par la réalisation d'études de dynamique moléculaire et du calcul de PMF avec une boîte de simulation contenant un PE amorphe. À l'échelle d'une boîte de simulation, il ne serait pas forcément pertinent de représenter un mélange de phase amorphe et de phase cristalline.

Pour les surfaces en PVC, un phénomène différent a été observé. Une attraction du principe actif à proximité de la surface a également eu lieu, mais le puit énergétique a été atteint dans la matrice polymère et aucune barrière énergétique n'a été observée, à la fois pour le diazépam et le paracétamol. Ce résultat est donc en faveur d'un phénomène d'absorption. Le calcul des PMF a cependant permis de mettre en évidence un puit énergétique pour le paracétamol dans le PVC, en faveur d'une absorption possible. Ce phénomène n'a pas été observé expérimentalement, aucune perte de paracétamol n'ayant été observée avec les tubulures en PVC. Cependant, les études expérimentales de sorption ont été réalisées à des concentrations correspondant à l'utilisation clinique, relativement élevées dans le cas du paracétamol. Il est donc possible que la concentration ait masqué une perte par sorption si une faible quantité de principe actif a été absorbée.

Dans le domaine pharmaceutique, la dynamique moléculaire a déjà été employée notamment pour la conception de nouvelles molécules mais représente une approche novatrice dans l'étude des phénomènes de sorption. Feenstra *et al.* ont utilisé cette approche (104,105) pour étudier la migration d'additifs à partir de matériaux destinés à l'industrie pharmaceutique. Ils ont permis de montrer que l'utilisation d'un modèle de l'interaction entre un polymère et un composé « migrant » à l'échelle atomique apporte de meilleurs résultats en termes de prédiction que l'utilisation d'un modèle basé sur le calcul du coefficient de partage octanol-eau (logP) du migrant. Le logP est généralement estimé expérimentalement en utilisant des solutions aqueuses ne contenant que le principe actif d'intérêt. Cependant, dans le cas des médicaments, la formulation galénique a un impact sur l'affinité du principe actif pour une phase ou une autre. La dynamique moléculaire pourrait ainsi constituer une approche intéressante permettant de prédire l'impact de la formulation galénique sur la tendance à la sorption des principes actifs.

Les simulations avec du PVC ont été réalisées avec un PVC pur, sans plastifiant. Cette situation n'est pas représentative des tubulures pour perfusion en PVC, car celles-ci sont systématiquement plastifiées. La simulation de boîtes de PVC plastifié pourrait à terme fournir des informations sur l'influence des plastifiants sur les phénomènes de sorption, qui a par ailleurs déjà été observée expérimentalement (107). La dynamique moléculaire pourrait également permettre de mieux comprendre les interactions entre polymères et plastifiant. *In*

fine, des modèles prédictifs pourraient être développés afin de sélectionner la composition, qualitative et quantitative, en plastifiant la mieux adaptée.

Discussion générale et perspectives

Dans ce travail, le diazépam, l'insuline et le paracétamol ont été utilisés comme molécules de référence pour l'étude de la sorption des médicaments car leurs propriétés physicochimiques suggèrent des comportements différents vis-à-vis des interactions avec les matériaux. Le diazépam a montré une aptitude à l'absorption (3,8,39,62,107), l'insuline à l'adsorption (7,67,68) et le paracétamol n'est pas connu pour présenter des phénomènes de sorption significatifs. Le choix de ces principes actifs a été réalisé de manière à étudier des principes actifs aux comportements différents et permettre ainsi de disposer d'une vue d'ensemble vis-à-vis des dispositifs médicaux étudiés. Cependant, ces trois modèles ne sont pas représentatifs de toutes les classes thérapeutiques. Afin de balayer un éventail plus large de comportements possibles, il pourrait notamment être pertinent d'étudier des protéines de taille plus importante (anticorps monoclonaux). Pour caractériser les interactions entre médicaments et dispositifs médicaux, l'approche basée sur l'expérience a pour but de mettre en évidence la perte de principe actif en solution au contact de dispositifs médicaux. Cette approche a également été complétée par une analyse des matériaux visant à objectiver la présence de PA au niveau du matériau et à expliquer les différences observées entre les matériaux, en particulier lorsque ceux-ci sont de même nature.

Approche empirique

L'analyse empirique des phénomènes de sorption lors de ce travail a fait l'objet de deux publications (Annexe 7 : Publication 1 et Annexe 8 : Publication 2) et a mis en évidence qu'une perte de PA due à la sorption se produisait avec tous les dispositifs médicaux testés. L'étude des montages complets a permis de montrer que sur la durée des tests, il n'y avait pas réellement d'additivité des phénomènes de sorption. De plus, l'utilisation d'un prolongateur ayant un bon comportement vis-à-vis de la sorption n'a pas permis d'améliorer le comportement global du montage en raison du très fort impact des cathéters.

L'étude des prolongateurs a montré que la perte de principe actif par sorption pouvait être diminuée en utilisant des tubulures en PVC coextrudées avec du PE, ou monocouches en SEBS ou TPO. Les résultats ne peuvent pas être transposés directement à d'autres molécules aux propriétés similaires, mais permettent de dégager une tendance de comportement des matériaux. En pratique même si les connaissances scientifiques ont évolué et permis d'obtenir des matériaux moins sujets aux phénomènes de sorption, le PVC plastifié reste cependant très

largement utilisé en milieu hospitalier en raison de son faible coût et des excellentes propriétés physiques (transparence) et mécaniques (souplesse).

Ce travail a montré que le cathéter est le DM le plus à risque de sorption au sein du montage et le remplacement du PU ou du silicone par un autre matériau serait à envisager.

Cependant, le choix des matériaux à disposition des industriels pour la fabrication est plus limité, notamment en raison des critères de biocompatibilité à respecter. La quasi-totalité des cathéters destinés à l'administration de médicaments est fabriqué en PU ou silicone, même si le silicone tend à disparaître au profit du PU. Il existe une référence de cathéter artériel en PTFE. Ce type de cathéter n'est pas destiné à administrer des médicaments, mais sert au monitoring de fonctions physiologiques en réanimation, notamment la pression artérielle, ou la réalisation de prélèvements sanguins. Le PTFE est connu pour son inertie vis-à-vis des phénomènes de sorption et son utilisation pourrait s'avérer intéressante dans le cadre des cathéters veineux. Cependant, le PTFE est un matériau plus rigide (127) et beaucoup plus onéreux que le PU ou le silicone, ce qui complique son utilisation pour la fabrication de cathéter veineux centraux.

Dans le cadre de nos études de sorption, nous avons souhaité nous rapprocher au mieux des conditions d'utilisation clinique des médicaments et dispositifs médicaux testés. Ainsi, les études de sorption ont été réalisées à des concentrations et des débits représentatifs de la réalité clinique. Par ailleurs, les solutions médicamenteuses utilisées étaient composées des spécialités pharmaceutiques, donc composées à la fois de principe actif et d'excipients. Des études complémentaires intégrant des études de sorption sans excipient pourraient permettre d'apporter des informations complémentaires concernant les mécanismes des phénomènes de sorption et l'influence de la formulation galénique des médicaments. Les études ont été menées à température ambiante ce qui représente une limite pour les cathéters. En effet, ceux-ci sont implantés chez le patient et une grande partie du dispositif est donc à 37°C. Or, l'augmentation de la température au niveau du cathéter engendre une agitation thermique plus importante, potentiellement favorable à une majoration des pertes par sorption.

Par ailleurs, chaque DM utilisé lors des études sorption était neuf, et n'a été utilisé qu'une seule fois. Cette situation correspond généralement bien à l'utilisation qui est faite des seringues, perfuseurs et prolongateurs en milieu hospitalier, même si certains prolongateurs peuvent être utilisés plusieurs fois. En revanche, les cathéters centraux sont des DM destinés à être implantés pendant des durées relativement longues, et permettent au cours de leur cycle d'utilisation les administrations répétées de nombreux médicaments. De plus, les nombreux rinçages effectués sur les cathéters pourraient entraîner la désorption de composés adsorbés. Il en va de même pour certains prolongateurs qui peuvent être maintenus plusieurs jours sur la ligne de perfusion, bénéficiant également de l'administration conjointe et répétée de plusieurs médicaments et de rinçages successifs. Ceux-ci restent cependant limités à quelques jours alors que pour les cathéters la situation dure de plusieurs semaines à plusieurs mois. Ainsi les études de sorption sur les cathéters pourraient être optimisées afin de mieux simuler leur utilisation.

Dans ce travail, tous les dispositifs médicaux étudiés ont été stérilisés à l'oxyde d'éthylène pouvant entraîner une oxydation de la surface (sauf les tubulures en TPO et SEBS monocouches qui étaient non stériles). Mais la stérilisation des dispositifs médicaux par des rayons gamma pourrait aussi modifier le comportement des polymères vis-à-vis de la sorption. En effet, les rayons gamma peuvent provoquer la réticulation des polymères (128–132). Maiguy-Foinard *et al.* (4) ont souligné le potentiel impact de la réticulation sur la sorption de tubulures en PU. Mais l'irradiation des polymères constitutifs des DM peut également entraîner la rupture des chaînes, une oxydation ou modifier la rugosité ou l'hydrophobie de surface (133). Des études de sorption de médicaments avec des matériaux stérilisés pourraient apporter des informations sur l'impact du mode de stérilisation.

Les études *in vitro* réalisées ont permis d'objectiver la perte de principe actif avec divers matériaux. Mais afin de permettre le développement de nouveaux matériaux, exempts ou générant peu d'interactions avec les médicaments, il est nécessaire d'apporter une meilleure compréhension de ces phénomènes. Un certain nombre de paramètres ont pu être identifiés comme ayant une influence sur la sorption, cependant il n'existe pas à l'heure actuelle de technique permettant de déterminer le mécanisme (absorption ou adsorption) ayant eu lieu lors du contact entre un médicament et une tubulure. L'analyse des composés en solution permet d'évaluer la variation de la concentration et donc d'extrapoler une perte par sorption.

Afin d'objectiver un phénomène de sorption, il est donc nécessaire de mettre en œuvre des analyses sur le matériau lui-même et montrer la présence de principe actif ou d'excipient à l'intérieur du matériau ou en surface uniquement. Ce type d'analyses nécessite de pouvoir suivre la concentration d'un élément spécifique du composé étudié. Ce travail a montré que les spectroscopies FTIR et XPS n'ont pas permis d'objectiver la présence de principe actif en surface. La spectroscopie FTIR en mode ATR est très peu sensible et ne permet pas la détection du principe actif en surface du matériau. L'utilisation de la spectroscopie FTIR en mode transmission permettrait d'obtenir une meilleure sensibilité, mais l'analyse d'échantillons sous forme de tubulure n'est pas possible avec cette technique. Sa mise en œuvre nécessiterait une modification de l'échantillon (création d'un film après dissolution ou fusion). La spectroscopie XPS est une méthode très sensible, mais n'a pas permis d'obtenir de bons résultats en raison du nombre limité d'atomes qu'il est possible d'étudier (atome présent dans le composé adsorbé mais pas dans le matériau). De plus, la spectroscopie XPS permet d'apporter des informations précises sur les liaisons covalentes établies par un atome, via le déplacement de l'énergie de liaison, mais dans le cas des phénomènes de sorption les interactions entre composés adsorbés et matériaux sont des liaisons de faible niveau énergétique.

L'analyse de la surface extrême nécessite également de solutionner certains défis techniques. En effet, la réalisation d'études de la surface du matériau après contact avec un médicament nécessite de retirer la solution médicamenteuse. Cette étape de rinçage doit, en théorie, retirer l'ensemble du liquide au contact et laisser en surface les composés ayant interagit avec le polymère. Un rinçage trop fort entrainerait le relargage des composés adsorbés, au contraire un rinçage trop faible ne permettrait pas d'évacuer toute la solution et donc l'analyse de surface serait en réalité l'analyse de dépôts secs de principes actifs et/ou excipients. Ainsi l'analyse de surface apparait comme étant relativement complexe à mettre en œuvre. Des analyses en profondeur du matériau pourraient également apporter des informations permettant de différencier absorption et adsorption. Des études dans la tranche du matériau pourraient permettre d'apporter des informations sur les composés présents après contact. Ce type d'étude nécessiterait donc une technique permettant l'analyse d'une zone précise, en raison de la faible taille de la section d'une tubulure (notamment des cathéters). Ainsi, des analyses complémentaires par EDS pourraient être menées. En effet, cette technique analytique permet de suivre des éléments spécifiques du composé adsorbé si

ceux-ci ne sont pas présents dans le matériau et la résolution spatiale très fine est compatible avec l'analyse de la section d'une tubulure. Contrairement à la XPS, l'analyse par EDS pourrait mettre en évidence des atomes présentant des interactions faibles avec le matériau. L'apport de l'analyse des matériaux dans la caractérisation des phénomènes de sorption pourrait être très important, mais de nombreux problèmes liés aux conditions expérimentales restent encore à résoudre. Les méthodes de simulation numérique représentent ainsi une approche alternative permettant de fournir des informations difficilement obtenues expérimentalement.

Approche par simulation moléculaire

La seconde partie de ce travail constitue une approche innovante dans l'étude des phénomènes de sorption avec des dispositifs médicaux. Comme nous l'avons vu précédemment, l'analyse des matériaux est une approche permettant d'obtenir des informations sur les mécanismes mis en jeu lors des phénomènes de sorption. Cependant, ceux-ci sont complexes à mettre en œuvre et nécessitent d'être couplées les unes aux autres afin d'avoir une vision globale du phénomène. Ce travail a donc tout d'abord permis de montrer la faisabilité de simulations numériques de ces phénomènes, à l'aide des techniques de dynamique moléculaire. De plus, les résultats obtenus ont permis d'apporter des informations nouvelles sur le déplacement des principes actifs à l'interface polymère/eau et sur l'aspect thermodynamique de ces interactions.

L'échelle de temps utilisée lors d'une simulation classique par dynamique moléculaire (de l'ordre d'une dizaine de ns) permet d'observer l'adsorption en surface des principes actifs, mais elle est vraisemblablement trop courte pour étudier précisément l'absorption (diffusion depuis la surface vers le matériau). Le calcul des PMF a permis d'apporter plus d'informations à ce niveau. En effet, la barrière énergétique observée au niveau du matériau a semblé en faveur d'un phénomène d'adsorption uniquement (PE cristallin). Au contraire, la présence de puits d'énergie au niveau du polymère avec le PVC était en faveur d'une absorption possible du principe actif. Ainsi, le calcul des PMF a permis d'objectiver une différence entre adsorption et absorption qui était difficilement accessible par l'expérience seule.

La présence de très nombreux atomes dans les systèmes étudiés rend les temps de calculs très longs. Ces méthodes doivent donc être optimisées pour permettre l'ajout d'autres molécules, notamment les plastifiants ou bien des excipients des médicaments. L'ajout

d'autres composés pourrait ainsi permettre de réaliser des modèles plus précis et d'avoir une meilleure représentation des phénomènes en condition réelle d'utilisation des DM. Afin d'augmenter l'échelle de la simulation, notamment la modélisation de protéines (telle que l'insuline), il est pourrait également être nécessaire de développer des modèles dits « gros grains ». Dans lesquels, des groupements d'atomes sont représentés par une seule entité. Cette approximation permet ainsi de diminuer le temps de calcul pour un système donné. Cependant, il n'est pas envisageable de simuler des interactions sur une échelle de temps aussi importante que celle réalisée expérimentalement. Par ailleurs, la simulation permet d'étudier le comportement d'un système donné, mais ne permet pas de remplacer complètement l'expérience. D'une part, les modèles de simulation doivent être validés en obtenant un résultat similaire empiriquement et par simulation. D'autre part, certaines situations, comme l'impact du rinçage ou les perfusions répétées de différents médicaments, sont particulièrement complexes à évaluer par simulation.

Perspectives

La qualité des tubulures utilisées en dehors du patient (perfuseurs, prolongateurs) a été grandement améliorée ces dernières années et certaines d'entre elles permettent maintenant de réduire considérablement les risques de perte par sorption. Cependant, un travail similaire devrait encore être effectué sur les cathéters et nécessiterait certainement le développement de nouveaux matériaux. Les attentes des hospitaliers, pour le développement de nouveaux DM sont à la fois simples et extrêmement compliquées. En effet, du point de vue théorique, il s'agit simplement de disposer de matériaux présentant des propriétés physiques et mécaniques adaptées à la fonctionnalité des DM actuels, tout en réduisant les interactions (sorption et relargage). Du point de vue pratique, il est complexe de répondre simultanément à l'ensemble de ces exigences. Le développement d'un tel matériau représente déjà un défi en soit, mais afin de pouvoir être largement utilisé en milieu hospitalier la notion de coût entre également en jeu. Ainsi, le développement de DM trop onéreux ne permettra pas une large utilisation en milieu hospitalier.

Le nouveau règlement européen relatif aux dispositifs médicaux (59), applicable au 26 mai 2020, précise que « Les dispositifs médicaux sont conçus et fabriqués de manière à éliminer ou à réduire autant que possible [...] tout risque de pénétration accidentelle de substances dans le dispositif ». L'évaluation des interactions entre médicaments et polymères

constitutifs des dispositifs médicaux représente donc un enjeu pour les industriels, mais il est inenvisageable de tester chaque DM avec tous les médicaments qu'il est susceptible d'administrer. Il n'existe actuellement aucune norme ou consensus concernant l'évaluation des phénomènes de sorption dans le domaine médical. Le développement de modèles, dans des conditions standardisées, apparaît donc comme nécessaire afin de pouvoir évaluer le potentiel de sorption d'un matériau et de pouvoir mener des études comparables les unes aux autres. Lors d'études des phénomènes d'interactions entre médicaments et polymères menées dans un cadre industriel, seuls les DM isolés sont étudiés et ne tiennent pas compte de la multiplicité des DM utilisés dans un montage. Une meilleure connaissance des interactions couplée à des études standardisées pourrait permettre d'anticiper la tendance générale à la sorption de médicaments dans le cadre d'un montage de perfusion.

La simulation numérique par dynamique moléculaire, pourrait, à terme, permettre de développer des modèles ayant un caractère prédictif lors du développement de nouveaux matériaux. Même si le temps de calcul est important, le temps nécessaire pour étudier le comportement, d'un nombre important de PA au contact d'un matériau, est nettement inférieur par simulation numérique par rapport à une détermination par l'expérience.

Conclusions

Dans ce travail deux approches ont été utilisées afin d'étudier les interactions entre médicaments et dispositifs médicaux de la perfusion. Une approche basée sur l'expérience, visant à mettre en évidence la perte de principes actifs en solution et leur présence éventuelle au niveau des dispositifs médicaux. Cette approche empirique a été confrontée à une approche plus fondamentale, visant à étudier les interactions à l'échelle de l'atome grâce à des méthodes de simulation numérique.

L'étude du comportement de trois principes actifs en contact avec des dispositifs médicaux pris isolément, a d'abord montré des tendances à la sorption différentes selon les DM étudiés. En effet, les DM en PVC et en polyuréthanes sont apparus comme particulièrement à risque de sorption, entraînant notamment des pertes importantes de diazépam, alors que les tubulures coextrudées PVC/PE et SEBS monocouches ont montré un meilleur comportement. Ensuite, la comparaison des pertes observées avec des tubulures isolées et des montages complets a permis de mettre en évidence qu'il n'était pas suffisant d'utiliser des prolongateurs présentant un bon comportement vis-à-vis de la sorption, étant donné les pertes induites par les cathéters. Enfin, l'analyse centrée sur le matériau est apparue comme essentielle pour expliquer les mécanismes impliqués lors de la sorption entre médicaments et dispositifs médicaux. Cette étude des matériaux a notamment permis d'objectiver la présence de plastifiants au niveau de la couche interne en SEBS de tubulures coextrudées PVC/SEBS ayant pu modifier les interactions de ces tubulures avec les médicaments. La mesure du potentiel zêta a également constitué une approche inédite pour la caractérisation des dispositifs médicaux de la perfusion en apportant des éléments nouveaux pour la compréhension des phénomènes de sorption. Cependant, l'analyse du processus de sorption est rendue complexe par la multiplicité des paramètres qui influence celle-ci.

Les méthodes de simulation numérique prennent une place de plus en plus importante dans de nombreux domaines scientifiques et ont ici permis d'apporter une meilleure compréhension des phénomènes de sorption au niveau moléculaire. Cette méthode a permis de visualiser que les interactions moléculaires se limitaient à une adsorption avec le polyéthylène cristallin alors que le PVC amorphe était propice à l'absorption. Elle a également permis de montrer que le diazépam avait une tendance plus importante que le paracétamol

à agir avec les polymères étudiés. Ce travail a ainsi montré que cette approche est possible et permettrait une approche alternative et complémentaire à l'expérimentation.

En définitive, la qualité des tubulures utilisées en dehors du patient (perfuseurs, prolongateurs) a été grandement améliorée ces dernières années et certaines d'entre elles permettent maintenant de réduire considérablement les risques de perte par sorption. Un travail similaire doit encore être effectué sur les cathéters et nécessitera certainement le développement de nouveaux matériaux. Il apparaît comme nécessaire de développer des modèles pour l'étude des phénomènes de sorption, afin de fournir à la fois aux industriels et aux hospitaliers des données sur la tendance à la sorption des dispositifs médicaux. Dans cette optique, l'apport des méthodes de simulation numérique pourrait être important dans le développement de nouveaux matériaux, alors que l'approche empirique permet une évaluation des phénomènes en conditions réelles d'utilisation.

Annexe 1 : Prolongateurs

Dynamique 1 mL/h

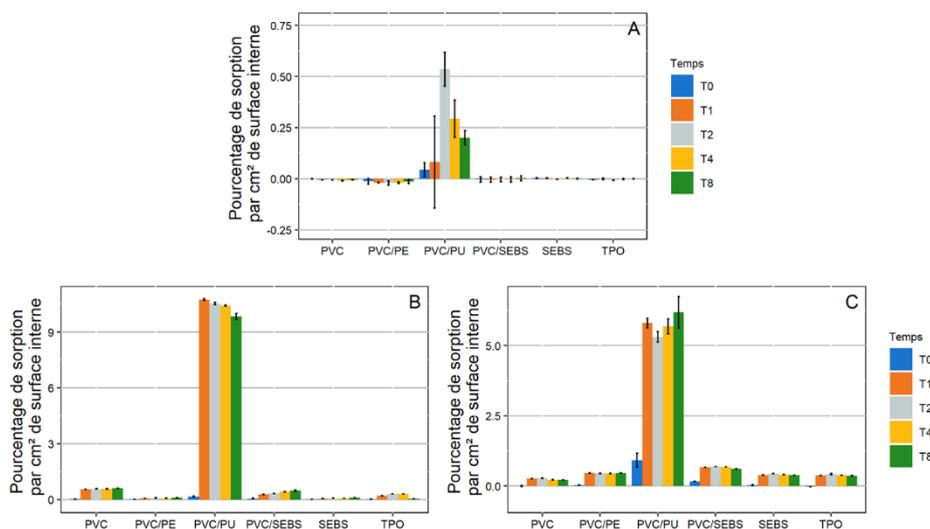


Figure A : Évolution du pourcentage de perte de paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par cm² de surface interne de contact en condition dynamique à 1 mL/h= 3, moyenne \pm erreur standard de la moyenne). PVC : polychlorure de vinyle ; PE : polyéthylène ; PU : polyuréthane ; SEBS : styrène-éthylènebutadiène-styrène ; TPO : oléfine thermoplastique.

Dynamique 10 mL/h

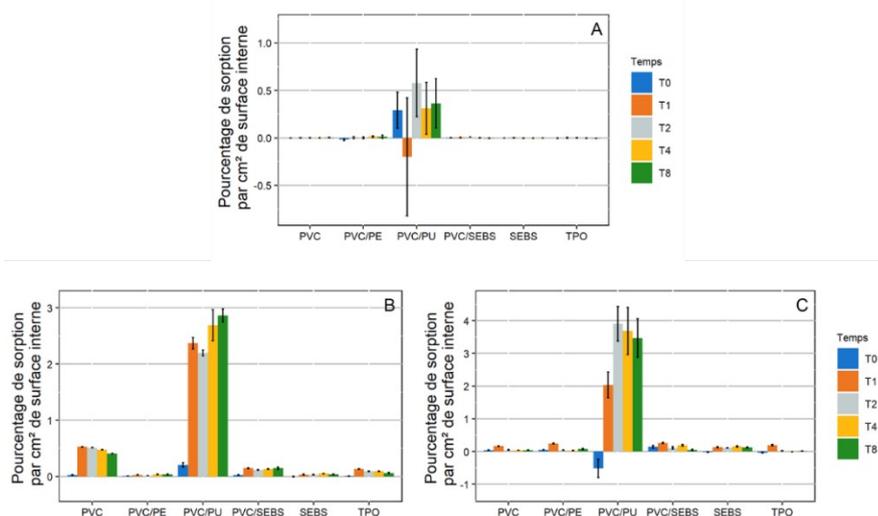


Figure B : Évolution du pourcentage de perte de paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par cm² de surface interne de contact en condition dynamique à 10 mL/h= 3, moyenne \pm erreur standard de la moyenne). PVC : polychlorure de vinyle ; PE : polyéthylène ; PU : polyuréthane ; SEBS : styrène-éthylènebutadiène-styrène ; TPO : oléfine thermoplastique.

Caractérisation des matériaux

- FTIR

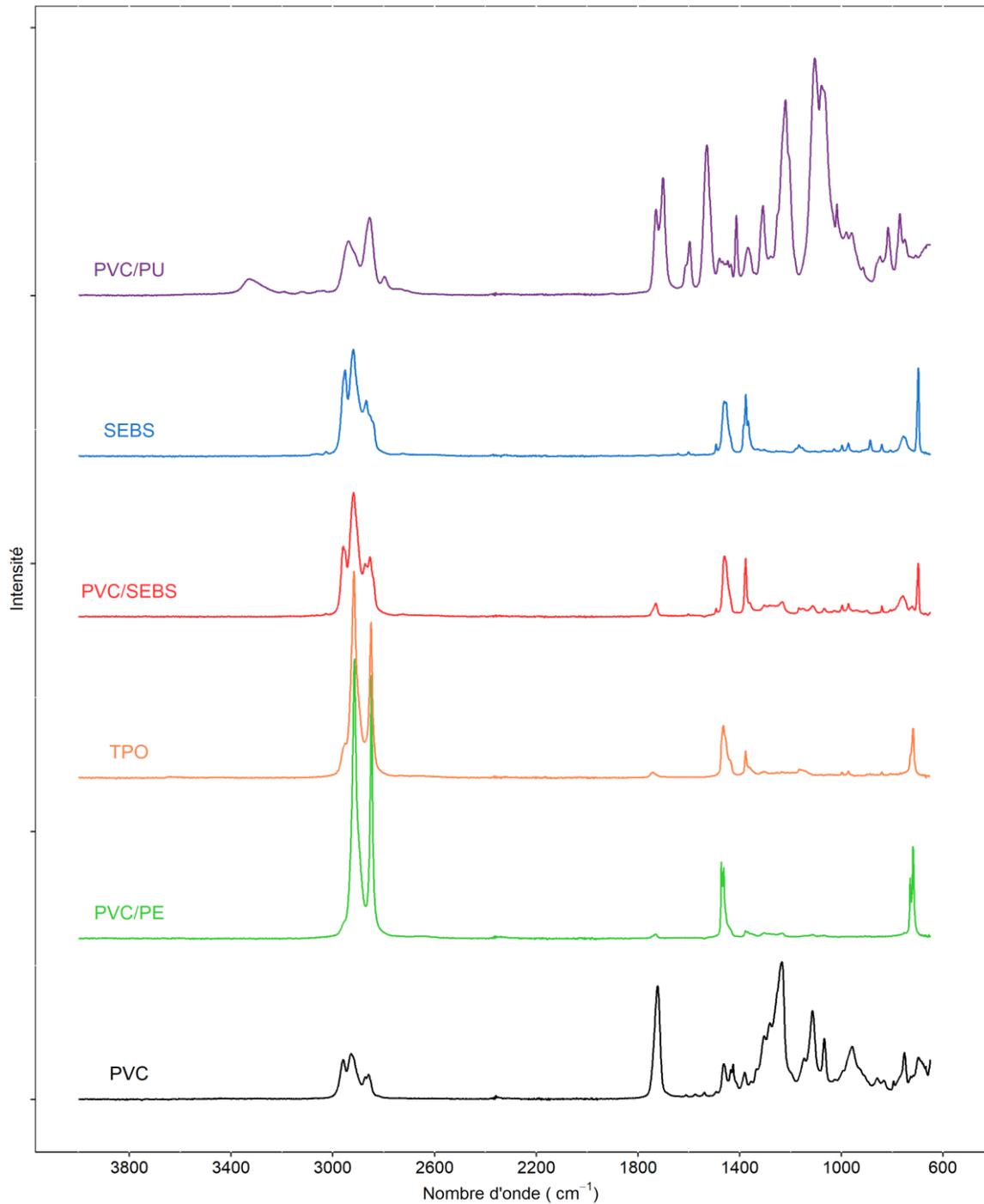


Figure C : Analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier de la surface interne de contact des prolongateurs en PVC (noir), PVC/Polyéthylène (vert), PVC/Polyuréthane (violet), PVC/SEBS (rouge), SEBS (bleu), TPO (orange). PVC : polychlorure de vinyle ; PE : polyéthylène ; PU : polyuréthane ; SEBS : styrène-éthylènebutadiène-styrène ; TPO : oléfine thermoplastique.

Annexe 2 : Cathéters

Dynamique 1 mL/h

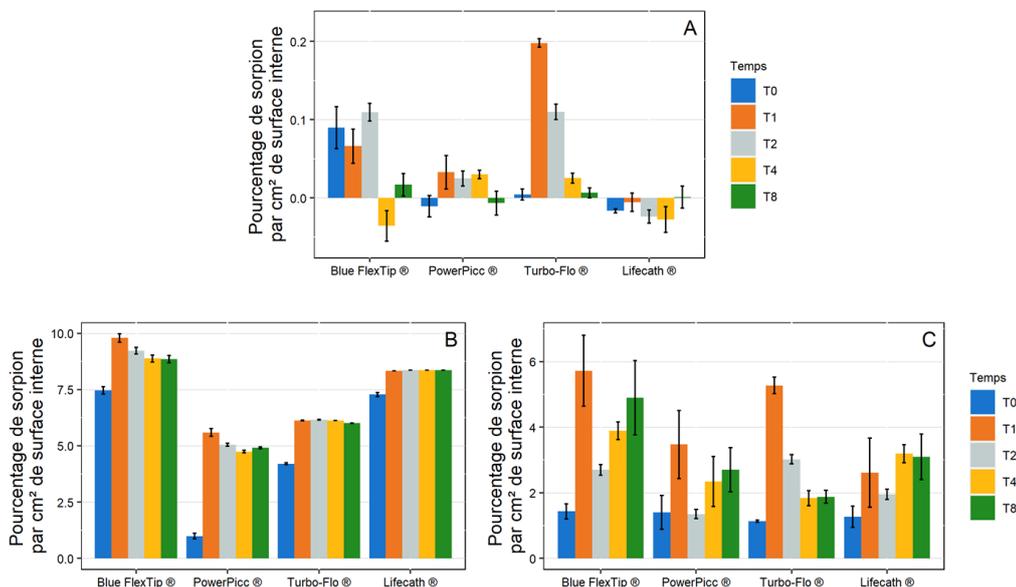


Figure D : Évolution du pourcentage de perte de paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par cm² de surface interne de contact après contact dynamique à 1 mL/h avec des cathéters en polyuréthane (Blue FlexTip®, PowerPicc® et Turbo-Flo®) et en silicone (Lifecath®), (n = 3, moyenne ± erreur standard de la moyenne).

Dynamique 10 mL/h

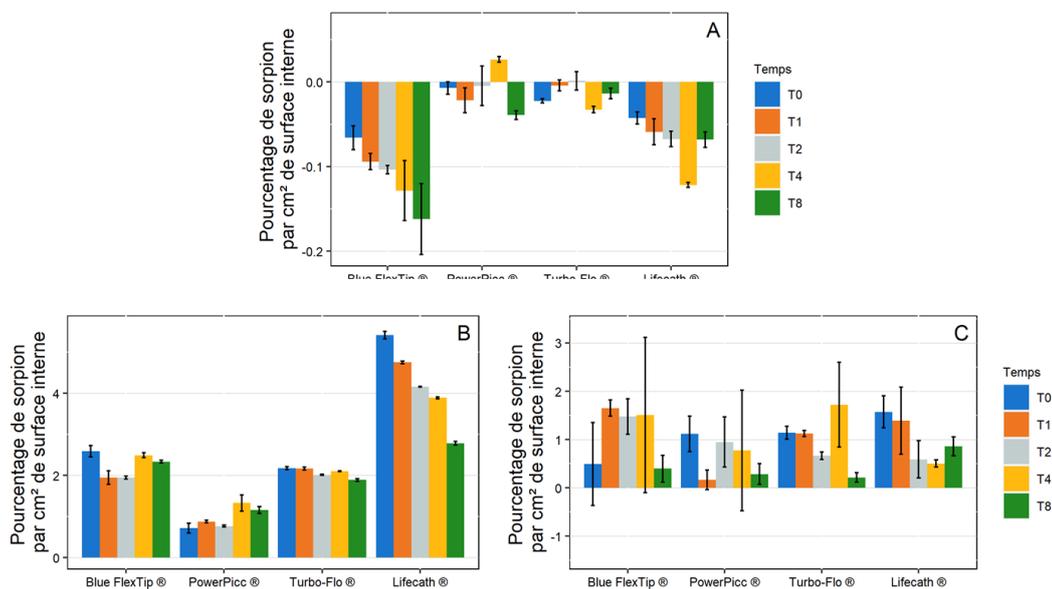


Figure E : Évolution du pourcentage de perte de paracétamol (A), diazépam (B) et insuline (C) par cm² de surface interne de contact après contact dynamique à 10 mL/h avec des cathéters en polyuréthane (Blue FlexTip®, PowerPicc® et Turbo-Flo®) et en silicone (Lifecath®), (n = 3, moyenne ± erreur standard de la moyenne).

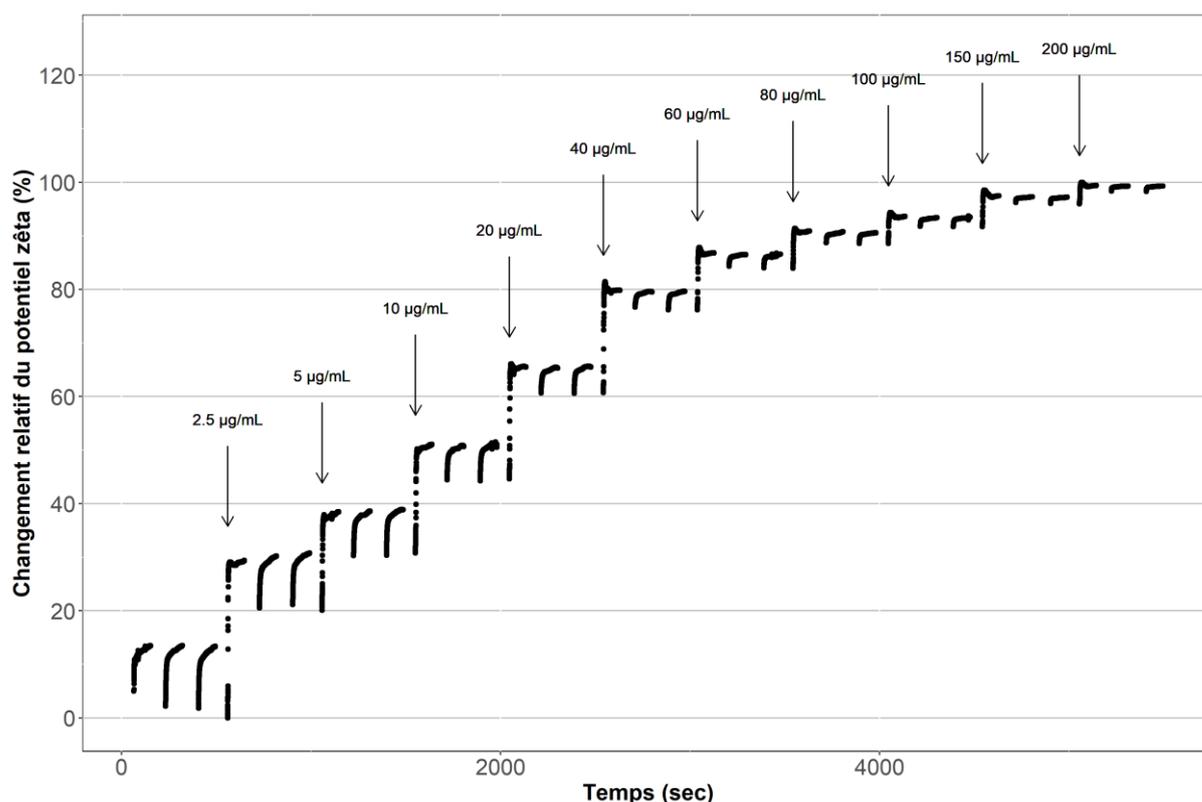
Annexe 3 : Pourcentages de perte / cm²

Prolongateurs	Temps	Paracétamol		Diazépam		Insuline	
		1	10	1	10	1	10
PVC	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
PVC	1	0.0	0.0	0.6	0.5	0.3	0.2
PVC	2	0.0	0.0	0.6	0.5	0.3	0.0
PVC	4	0.0	0.0	0.6	0.5	0.2	0.0
PVC	8	0.0	0.0	0.6	0.4	0.2	0.0
PVC/PE	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
PVC/PE	1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.5	0.2
PVC/PE	2	0.0	0.0	0.1	0.0	0.5	0.0
PVC/PE	4	0.0	0.0	0.1	0.0	0.5	0.0
PVC/PE	8	0.0	0.0	0.1	0.0	0.5	0.1
PVC/PU	0	0.0	0.3	0.2	0.2	0.9	-0.5
PVC/PU	1	0.1	-0.2	10.7	2.4	5.8	2.0
PVC/PU	2	0.5	0.6	10.5	2.2	5.3	3.9
PVC/PU	4	0.3	0.3	10.4	2.7	5.7	3.7
PVC/PU	8	0.2	0.4	9.8	2.9	6.2	3.5
PVC/SEBS	0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.2	0.1
PVC/SEBS	1	0.0	0.0	0.3	0.1	0.7	0.3
PVC/SEBS	2	0.0	0.0	0.3	0.1	0.7	0.1
PVC/SEBS	4	0.0	0.0	0.4	0.1	0.7	0.2
PVC/SEBS	8	0.0	0.0	0.5	0.1	0.6	0.0
SEBS	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
SEBS	1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1
SEBS	2	0.0	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1
SEBS	4	0.0	0.0	0.1	0.1	0.4	0.2
SEBS	8	0.0	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1
TPO	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
TPO	1	0.0	0.0	0.2	0.1	0.4	0.2
TPO	2	0.0	0.0	0.3	0.1	0.4	0.0
TPO	4	0.0	0.0	0.3	0.1	0.4	0.0
TPO	8	0.0	0.0	0.0	0.1	0.4	0.0
Cathéters							
TurboFlo®	0	0.0	0.0	4.2	2.2	1.1	1.1
TurboFlo®	1	0.2	0.0	6.1	2.2	4.0	1.1
TurboFlo®	2	0.1	0.0	6.2	2.0	3.0	0.7
TurboFlo®	4	0.0	0.0	6.1	2.1	1.8	1.7
TurboFlo®	8	0.0	0.0	6.0	1.9	1.9	0.2
PowerPicc®	0	0.0	0.0	1.0	0.7	1.4	1.1
PowerPicc®	1	0.0	0.0	5.6	0.9	3.5	0.2
PowerPicc®	2	0.0	0.0	5.0	0.8	1.3	1.0
PowerPicc®	4	0.0	0.0	4.7	1.3	2.3	0.8
PowerPicc®	8	0.0	0.0	4.9	1.2	2.7	0.3
Blue FlexTip®	0	0.1	-0.1	7.5	2.6	1.4	0.5
Blue FlexTip®	1	0.1	-0.1	9.8	1.9	5.5	1.7
Blue FlexTip®	2	0.1	-0.1	9.2	1.9	2.7	1.5
Blue FlexTip®	4	0.0	-0.1	8.9	2.5	3.9	1.5
Blue FlexTip®	8	0.0	-0.2	8.9	2.3	4.9	0.4
Lifecath®	0	0.0	0.0	7.3	5.4	1.3	1.6
Lifecath®	1	0.0	-0.1	8.3	4.7	2.6	1.4
Lifecath®	2	0.0	-0.1	8.3	4.2	1.9	0.6
Lifecath®	4	0.0	-0.1	8.3	3.9	3.2	0.5
Lifecath®	8	0.0	-0.1	8.3	2.8	3.1	0.9

Annexe 4 : Potentiel zêta

Des ajouts successifs de diazépam (à 5 mg/mL) ont été réalisés dans la solution d'électrolytes, au contact d'une tubulure en PVC, pour atteindre une concentration finale de 200 µg/mL.

Dans la figure ci-dessous, 0% correspond au potentiel zêta avec une solution d'électrolytes sans diazépam (-64,5 mV à pH = 5,7) et 100% au potentiel zêta maximal (-3,6 mV à pH = 5,3) mesuré avec une solution d'électrolytes et diazépam à 200 µg/mL.

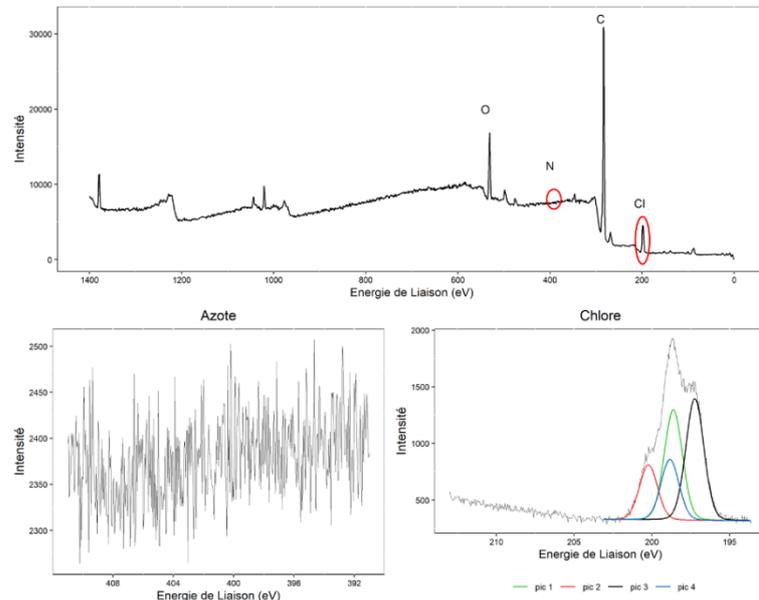


Évolution du changement relatif du potentiel zêta lors d'ajouts successifs de diazépam (Valium®) au contact d'une tubulure en polychlorure de vinyle

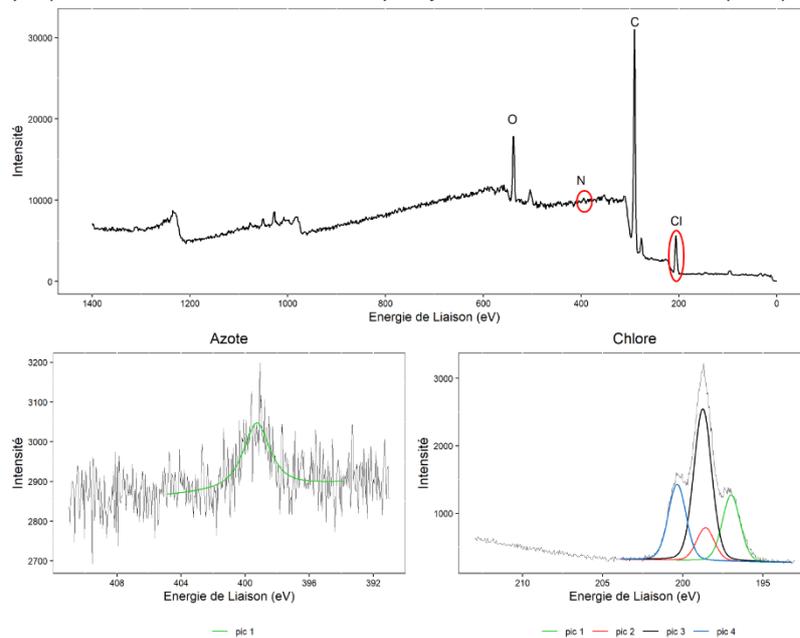
Cette méthode a permis de mettre en évidence qu'à partir de 100 µg/mL, le potentiel zêta atteint son maximum. Le plateau du potentiel zêta observé pourrait correspondre à la saturation de la surface de la tubulure en PVC par le diazépam (ou ses excipients) en solution.

Annexe 5 : XPS

Une solution de Valium® sans dilution (5 mg/mL) a été mise en contact statique pendant 168h avec une tubulure en PVC. Une analyse de la surface par XPS a été réalisée.



Analyse par XPS d'une tubulure en PVC n'ayant jamais été en contact avec un principe actif



Analyse par XPS d'une tubulure en PVC après contact statique pendant 168h avec du diazépam à 5mg/mL

Une faible quantité d'azote a pu être mise en évidence, provenant uniquement du diazépam a pu être mise en évidence. Le signal du chlore, a pu être décomposé en plusieurs pics. En effet, le chlore est un élément présent à la fois dans le PVC et dans le diazépam.

Annexe 6 : Champs de forces

Tableau 1 : Champ de forces de l'eau (TIP4P2005)

Atome	m (g.mol ⁻¹)	q (e)	6 – 12 LJ	
			σ (Å)	ϵ (kJ.mol ⁻¹)
O _w	15,999	-1,1128	3,159	0,7754
H _w	1,008	0,5564	0,000	0,0000
	r_{bonds} (Å)	k_{bonds} (kJ.mol ⁻¹ .Å ⁻²)	a_{angle} (°)	k_{angle} (kJ.mol ⁻¹ .rad ⁻²)
	0,9572	4331,54	104,52	317,57

Tableau 2 : Champ de forces du Polyéthylène atome unifié (Karayannis (87))

Atome	Type	m (g.mol ⁻¹)	q (e)	6 – 12 LJ										
				σ (Å)	ϵ (kJ.mol ⁻¹)	k_{bonds} (kJ.mol ⁻¹ .Å ⁻²)			k_{angle} (kJ.mol ⁻¹ .rad ⁻²)					
C	C	14,0266	0,0	3,95	0,382									
	Liaison					R (Å)			k_{bonds} (kJ.mol ⁻¹ .Å ⁻²)					
	C-C					1,540	2244,716							
	Angle					θ (°)			k_{angle} (kJ.mol ⁻¹ .rad ⁻²)					
	C-C-C					114,000	124,200							
	Torsion					A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9
	C-C-C-C	1,989	-4,233	-0,602	7,718	4,426	-3,907	-8,921	3,450	5,598				

Tableau 3 : Champ de forces du Polychlorure de vinyle

						6 - 12 U									
Atome	Type	m (g.mol-1)	q (e)	σ (Å)	ϵ (kJ.mol-1)										
Ct	C	12,01	-0,1590	4,010	0,2259										
Ht	H	1,01	0,0530	2,995	0,0837										
Cm	C	12,01	-0,1060	4,010	0,2259										
Hm	H	1,01	0,0530	2,995	0,0837										
Cc	C	12,01	0,1310	4,010	0,2259										
Hc	H	1,01	0,0530	2,995	0,0837										
Cl	Cl	35,45	-0,1840	3,920	0,9401										
<i>Liaison - Classe 2</i>															
Liaison	R (Å)	K2	K3	K4											
C-H	1,101	345	-691,89	844,6											
C-C	1,530	299,67	-501,77	679,81											
C-Cl	1,790	194,319	0	0											
Classe 2															
Angle															
Angle	θ (°)	K2	K3	K4	M										
H-C-H	120,020	-12,921	-2,432	5,332	5,332	18,103	18,103								
C-C-H	119,900	-10,604	5,129	3,387	3,387	20,754	11,421								
C-C-C	108,580	-7,443	-9,558	0,000	0,000	8,016	0,000								
C-C-Cl	119,880	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000								
Cl-C-H	120,190	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000								
Classe 2															
Dihèdre															
Torsion	K1	Phi1	K2	Phi2	K3	Phi3	Torsion milieu de liaison		Torsion fin de liaison						
H-C-C-H	-0,143	0,000	0,062	0,000	-0,108	0,000	-14,261	-0,532	-0,486	0,213	0,312	0,078	0,213	0,312	0,078
C-C-C-H	0,000	0,000	0,032	0,000	-0,168	0,000	14,879	-3,658	-0,314	0,249	0,242	-0,093	0,081	0,059	0,222
C-C-C-C	0,000	0,000	0,051	0,000	-0,143	0,000	-17,787	-7,188	0,000	-0,073	0,000	0,000	-0,073	0,000	0,000
C-C-C-Cl	0,000	0,000	0,000	0,000	0,150	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Cl-C-C-H	0,000	0,000	0,000	0,000	-0,100	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Angle - torsion															
Angle - angle															
Impropre															
Impropres	K	X0	M1	M2	M3										
H-H-C-H	0,000	0,000	-0,316	-0,316	-0,316										
C-H-C-H	0,000	0,000	0,274	-0,483	0,274										
C-C-C-C	0,000	0,000	-0,173	-0,173	-0,173										
C-C-C-H	0,000	0,000	-1,320	-1,320	-1,320										

Tableau 4 : Champ de force du Diazépam (Gaff2)

Atome	Type	m (g.mol ⁻¹)	q (e)	6 - 12 LJ		Angle	θ (°)	k _{angle} (kJ.mol ⁻¹ .rad ⁻²)	
				σ (Å)	ε (kJ.mol ⁻¹)				
C1	Ca	12,01	0,085	3,315	0,413	cl-ca-ca	119,390	603,433	
C2	Ca	12,01	0,019	3,315	0,413	ca-ca-ca	120,020	575,442	
C3	Ca	12,01	-0,065	3,315	0,413	ha-ca-ca	119,880	407,354	
C4	Ca	12,01	0,064	3,315	0,413	ca-ca-n	120,190	716,543	
C5	Ca	12,01	-0,126	3,315	0,413	ca-n-c3	119,830	542,255	
C6	Ca	12,01	-0,170	3,315	0,413	ca-n-c	123,710	549,727	
C7	Ce	12,01	0,264	3,315	0,413	o-c-n	123,050	952,370	
C8	Ca	12,01	-0,040	3,315	0,413	o-c-c3	123,200	707,531	
C9	Ca	12,01	-0,062	3,315	0,413	h1-c3-n2	109,810	511,561	
C10	Ca	12,01	-0,135	3,315	0,413	h1-c3-c	108,220	397,739	
C11	Ca	12,01	-0,109	3,315	0,413	c-c3-n2	109,670	704,544	
C12	Ca	12,01	-0,129	3,315	0,413	c3-n2-c2	115,300	573,350	
C13	Ca	12,01	-0,049	3,315	0,413	n2-ce-ca	120,720	720,351	
N14	n2	14,010	-0,473	3,384	0,394	ca-ce-ca	117,830	550,121	
C15	c3	12,010	0,262	3,398	0,451	h1-c3-n	107,990	525,853	
C16	c	12,01	0,430	3,315	0,413	ca-ca-ce	120,820	557,175	
N17	n	14,010	-0,205	3,181	0,685	ce-n2-c3	118,670	564,313	
O18	o	16,000	-0,457	3,048	0,304	c3-c-n	115,180	705,138	
Cl	cl	35,450	-0,151	3,466	1,104	c-n-c3	120,690	546,029	
H1	ha	1,008	0,101	2,626	0,067	h1-c3-h1	108,460	324,695	
H2	ha	1,008	0,152	2,626	0,067	Torsion	v1 (kJ.mol⁻¹)	v2	v3 (°)
H3	ha	1,008	0,148	2,626	0,067	ca-ca-ca-ca	15,167	2	180,000
H4	ha	1,008	0,060	2,626	0,067	ca-ca-ca-cl	4,602	2	180,000
H5	ha	1,008	0,127	2,626	0,067	ca-ca-ca-ha	4,602	2	180,000
H6	ha	1,008	0,117	2,626	0,067	cl-ca-ca-ha	15,167	2	180,000
H7	ha	1,008	0,123	2,626	0,067	ca-ca-ca-n	15,167	2	180,000
H8	ha	1,008	0,083	2,626	0,067	ca-n-c-c3	3,138	2	180,000
H9	h1	1,008	-0,010	2,626	0,087	ca-ca-n-c	3,975	2	180,000
H10	h1	1,008	-0,010	2,626	0,087	ha-ca-ca-n	15,167	2	180,000
C16	c3	12,01	-0,119	3,398	0,451	ca-n-c3-h1	0,000	2	0,000
H11	h1	1,008	0,092	2,626	0,087	h1-c3-n-c	0,000	2	0,000
H12	h1	1,008	0,092	2,626	0,087	c3-n-c-o	10,460	2	180,000
H13	h1	1,008	0,092	2,626	0,087	c3-n-c-c3	1,088	2	180,000
						n-c-c3-h1	0,000	2	180,000
						n-c-c3-n2	0,000	2	180,000
						o-c-c3-n2	0,000	2	180,000
						o-c-c3-h1	0,000	2	180,000
						c-c3-n2-ce	0,000	3	0,000
						h1-c3-n2-ce	0,000	3	0,000
						c3-n2-ce-ca	3,347	2	180,000
						n2-ce-ca-ca	15,167	2	180,000
						ce-ca-ca-ca	15,167	2	180,000
						ce-ca-ca-ha	15,167	2	180,000
						ce-ca-ca-n	15,167	2	180,000
						ca-ca-ce-ca	15,167	2	180,000
						ca-n-c-o	10,460	2	180,000
						ca-ca-n-c3	1,883	2	180,000
						ha-ca-ca-ha	15,167	2	180,000

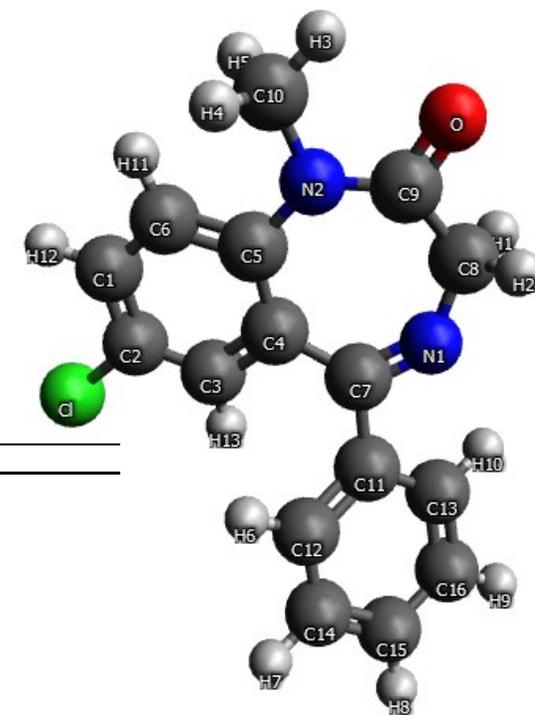


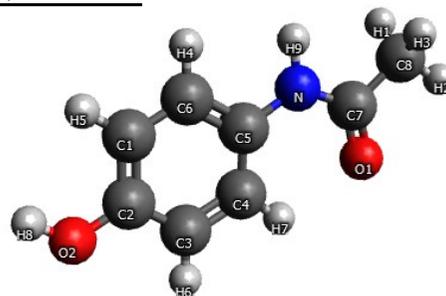
Tableau 5 : Champ de force du paracétamol (Gaff2)

Atome	Type	m (g.mol ⁻¹)	q (e)	6 – 12 LJ	
				σ (Å)	ϵ (kJ.mol ⁻¹)
c1	ca	12,010	-0,236	3,315	0,413
c2	ca	12,010	0,397	3,315	0,413
c3	ca	12,010	-0,345	3,315	0,413
c4	ca	12,010	-0,189	3,315	0,413
c5	ca	12,010	0,348	3,315	0,413
c6	ca	12,010	-0,280	3,315	0,413
c7	c	12,010	0,752	3,315	0,413
c8	c3	12,010	-0,454	3,315	0,413
n	n	14,010	-0,711	3,181	0,685
o1	o	16,000	-0,533	3,048	0,612
o2	oh	16,000	-0,595	3,048	0,304
h12	hc	1,008	0,123	2,626	0,067
h13	hc	1,008	0,123	2,626	0,067
h14	hc	1,008	0,123	2,626	0,067
h15	ha	1,008	0,190	2,626	0,067
h16	ha	1,008	0,159	2,626	0,067
h17	ho	1,008	0,429	0,538	0,020
h18	ha	1,008	0,173	2,626	0,067
h19	ha	1,008	0,156	2,626	0,067
h20	hn	1,008	0,371	1,116	0,042

Liaison	R (Å)	k _{bonds} (kJ.mol ⁻¹ .Å ⁻²)
ca-ca	1,398	3167,874
ca-ha	1,086	3311,218
ca-oh	1,364	3057,667
oh-ho	0,973	4715,368
ca-n	1,412	2637,594
n-hn	1,013	4412,446
c-n	1,379	2980,682
c-o	1,218	5460,957
c3-c	1,524	2035,098
c3-hc	1,097	3145,531

Angle	θ (°)	k _{angle} (kJ.mol ⁻¹ .rad ⁻²)
ca-ca-ca	120,020	575,442
ca-ca-oh	119,900	729,690
ca-oh-ho	108,580	424,258
ca-ca-ha	119,880	407,522
ca-ca-n	120,190	716,301
ca-n-hn	116,000	401,664
c3-n-hn	117,680	385,765
o-c-n	123,050	952,278
n-c-c3	115,180	705,422
o-c-c3	123,200	707,933
c-c3-hc	108,770	396,643
ca-n-c	123,710	549,778
c-n-hn	117,550	407,522
hc-c3-hc	107,580	326,352

Torsion	v1 (kJ.mol ⁻¹)	v2	v3 (°)
ca-ca-ca-ca	15,2	2,0	180,00
ca-ca-oh-ho	3,5	2,0	180,00
oh-ca-ca-ha	15,2	2,0	180,00
ha-ca-ca-ha	15,2	2,0	180,00
ha-ca-ca-n	15,2	2,0	180,00
ca-ca-n-hn	1,9	2,0	180,00
ca-n-c-o	10,5	2,0	180,00
hn-n-c-o	10,5	1,0	180,00
o-c-c3-hc	0,2	3,0	180,00
hn-n-c-c3	10,5	2,0	180,00
ca-ca-ca-ha	15,2	2,0	180,00
ca-ca-ca-n	15,2	2,0	180,00
ca-ca-n-c	4,0	2,0	180,00
ca-n-c-c3	3,1	3,0	0,00
n-c-c3-hc	0,0	2,0	180,00
ca-ca-ca-oh	15,2	2,0	180,00



Annexe 7 : Publication 1

Impact of alternative materials to plasticized PVC infusion tubings on drug sorption and plasticizer release

N. TOKHADZE¹, P. CHENNEL^{1*}, L. BERNARD¹, C. LAMBERT², B. PEREIRA², B. MAILHOT-JENSEN³, V. SAUTOU¹

¹ UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE, CHU CLERMONT-FERRAND, CNRS, SIGMA CLERMONT, ICCF, F-63000 CLERMONT-FERRAND, France

² UNITÉ DE BIOSTATISTIQUES (DÉLÉGATION À LA RECHERCHE CLINIQUE ET À L'INNOVATION), CHU DE CLERMONT-FERRAND, 63000 CLERMONT-FERRAND, France

³ UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE, CNRS, SIGMA CLERMONT, ICCF, F-63000 CLERMONT-FERRAND, France

*: corresponding author: pchennell@chu-clermontferrand.fr

DOI : 10.1038/s41598-019-55113-x

Abstract:

Medical tubings in plasticized polyvinylchloride (PVC) are widely used for the infusion of medications but are known in some cases to cause content-container interactions (drug sorption and plasticizer release). The aim of this study was to assess interactions between drugs and five alternative materials to a reference plasticized PVC intravenous (IV) infusion tubing: three were PVC coextruded with polyethylene (PE), polyurethane (PU) or a thermoplastic elastomer (Styrene-EthyleneButadiene-Styrene (SEBS)) and two were SEBS or thermoplastic olefin (TPO) monolayer tubings. Diazepam and insulin were chosen as respective reference of absorption and adsorption while paracetamol acted as a negative control. The concentration of each drug was quantified with liquid chromatography to evaluate a potential loss after a static contact condition and simulated infusion at 1mL/h and 10 mL/h dynamic condition by an electric syringe pump. A characterization of each material's surface was performed by Fourier transform infrared spectroscopy in attenuated total reflection mode (ATR-FTIR) and by measurement of surface zeta potential. Plasticizer release was quantified by gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS). For all tubings except PVC/PU, no loss of paracetamol was observed in any condition. Diazepam

sorption appeared to be less important with PVC/PE, PVC/SEBS, SEBS and TPO tubings than with PVC, but was more important when using PVC/PU tubings. PVC tubings induced the least loss of insulin amongst all the studied materials. Surface analysis by ATR-FTIR highlighted the presence of a plasticizer (that could be attributed to Tris (2-Ethylhexyl) Trimellitate (TOTM)) in the coextruded SEBS layer of PVC/SEBS, which could have influenced drug sorption, probably as a consequence of a migration from the PVC layer. Coextruded PVC/SEBS and PVC/PE presented the lowest zeta potential of all studied materials with respective values of -39 mV and -36 mV and were related to the highest sorption of insulin while PVC/PU with the highest zeta potential (about -9 mV) presented the highest absorption of diazepam. Coextruded layered materials appeared to have a lower plasticizer release than PVC alone. As a conclusion, PVC/PE and thermoplastic elastomers alone or coextruded with PVC could be interesting alternatives to PVC tubings with regards to sorption phenomena and plasticizer release.

Keywords:

Content-container interactions; infusion tubings; medical devices; polymer characterization; drug analysis; Sorption

1. INTRODUCTION

Because of its good mechanical properties combined with a low cost of fabrication, PVC has been widely used for the manufacture of IV tubings. Yet this material is not completely inert when infusing drug solutions. It can affect drug solutions by releasing compounds into the infusate or by retaining the drug (sorption) thus potentially affecting infusion safety and effectiveness. Sorption phenomena can cause a loss of active pharmaceutical ingredient (API)^{1,2} or protective excipients³ and are mediated by different physicochemical parameters/properties⁴⁻⁶ that are still incorrectly evaluated. The phenomena can be detailed in two steps: adsorption then absorption. Adsorption is the result of a weak interaction between a compound in solution and a surface. This phenomenon is fast and reversible. Absorption corresponds to the diffusion of a molecule inside the material. It is slower and comes after adsorption. As Peterfreund *et al.* reported⁷, sorption related loss of drug is underappreciated. This issue was reported with PVC bags and tubings from the 80's⁴ with different drugs such as diazepam^{8,9}, amiodarone¹⁰, isosorbide dinitrate¹¹, insulin^{12,13}. More recently, many studies also highlighted losses of drug during administration with PVC but also

with non-PVC based catheters or IV tubings ^{2,14-17}. Even though the sorption issue has been known for a long time, the mechanisms involved during this phenomenon are not completely elucidated.

Moreover when using PVC based IV tubings, plasticizer leaching is a major concern. Plasticizers are compounds added to the PVC to make it more flexible, and these products can be released into the infused medication and then in the bloodstream. Until about ten years ago, the most used plasticizer was the Di(ethylhexyl)phthalate (DEHP) which was regulated because of its toxicity. Alternative plasticizers like Diisononyl Phtalate (DINP), Di-(2-Ethylhexyl) Phtalate (DEHT), 1,2-cyclohexane dicarboxylic acid diisononyl ester (DINCH) or Tris(2-Ethylhexyl) trimellitate (TOTM) were then used in the manufacturing of medical devices ¹⁸, yet all those alternatives plasticizers can potentially migrate from the PVC matrix. Recently, our research team has shown that the addition of a coextruded inner layer of polyethylene (PE) in PVC infusion tubings appears to reduce plasticizer release ¹⁹, but the effect of other coextruded materials like polyurethane on plasticizer release has not yet been studied. In addition to their potential toxic effects, plasticizers have also been shown to have an influence on drug sorption ^{20,21}

Factors affecting sorption are related to the physicochemical properties of the drug itself (lipophilicity, pKa, isoelectric point, steric hindrance, concentration), but are also related to the excipient composition, infusing parameters (flowrate, medical devices length) and the physicochemical properties of the polymer constituting the IV tubings. Identifying and evaluating material related factors appears as a challenging way to provide information to better understand drug sorption, and could help identify at-risk situations and select the best material for IV-tubings, and thus improve the control of the administered dose to the patient.

The aim of this study was to assess the sorption in conditions simulating the clinical use of three drugs with PVC and 5 alternative materials (co-extruded with an inner layer of polyethylene (PE), polyurethane (PU) and styrene-ethylenebutadiene-styrene block copolymer (SEBS), bulk SEBS and a bulk thermoplastic olefin (TPO)). For each material, the influence of surface physicochemical properties in the sorption process was investigated. The three molecules that were studied were diazepam which is an API that has been known for many years to absorb into medical tubings ^{20,22}, insulin which is subject to adsorption only ^{13,17} and paracetamol which was used as a negative control (not reported to be sensitive to

sorption phenomena). In order to provide additional information about mechanisms involved in the sorption process, the inner surface of each IV tubings was also characterized. The majority plasticizer migration potential was also evaluated to assess the impact of the coextruded layer on plasticizer migration.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Materials

2.1.1. Medical devices

The tubings used are described in Table 1.

Table 1 : Description of IV-tubings (PVC: Polyvinylchloride; PE: Polyethylene; PU: Polyurethane; SEBS: Styrene-Ethylenebutadiene-Styrene; TPO: Thermoplastic olefin)

Inner surface material	PVC	PE	PU	SEBS	SEBS*	TPO*
Coextrusion with	/	PVC	PVC	PVC	/	/
Reference	PN10318-1	RPB5320	PY2301NCM	PT050117	Cawiton tubing	Cawiton tubing
Batch/Grade	118D06-TE	16F27	17F06-T	17B03-TE	grade PR13816	grade PR13997
Manufacturer	Cair LGL, France	Cair LGL, France	Cair LGL, France	Cair LGL, France	Wittenburg, The Netherlands	Wittenburg, The Netherlands
Length (cm)	200	200	10	150	200	200
Internal/external Diameter (mm)	2.5/4.1	2.5/4.1	2.5/4.1	2.5/4.1	2.5/4.1	2.5/4.1
Inner Surface Area (cm ²)	157.08	157.08	7.85	117.81	157.08	157.08

* SEBS and TPO tubings were of medical grade but not obtained from commercialized extension sets.

For PVC, PVC/PE, PVC/PU and PVC/SEBS, the PVC matrix was plasticized with plasticizer tris(2-ethylhexyl) trimellitate (TOTM) (manufacturer information).

50 mL Luer Lock polypropylene syringes (BD Plastipak[®], reference 300865 (Becton Dickinson, France), batches 1712226 and 1701265P, expiring respectively 11/2022 and 12/2021)) were also used as storage container during infusion simulation.

2.1.2. Medications

The following marketed medications were used:

- VALIUM[®] (Diazepam) 10 mg/2mL (Roche, Rosny-sous-Bois, France; batch F1126F01, expiring 09/2020).
- NOVORAPID[®] (Insulin aspart) 100 UI/mL (Novo Nordisk, Courbevoie, France; batch HS65E14, expiring 01/2020). Insulin aspart will henceforth be referred to as insulin.
- Paracetamol B BRAUN[®] (paracetamol) 10 mg/mL (B. Braun, Saint Cloud, France; batch 18105452, expiring 02/2020 and 18141450, expiring 03/2020).

Physicochemical properties, and Van der Waals volume, of each API were obtained from Chemicalize®²³. For diazepam, insulin and paracetamol, partition coefficient (logP) were respectively of 3.08, -18.85 and 0.91 and Van der Waals volume were respectively of 242.85Å³, 3123.51Å³ and 138.08Å³.

2.1.3. Reagents

The following reagents were used for chromatographic separation: acetonitrile (ACN) 99% purity (Fisher Chemical, United Kingdom); methanol 99% purity (Fisher Chemical, United Kingdom); formic acid 98% purity (Fluka, Germany), trifluoroacetic acid (TFA) (Sigma-Aldrich, Germany); monobasic potassium phosphate (Sigma-Aldrich, Germany). All reagents were of certified HPLC grade.

2.2. Methods

2.2.1. Study design

Sorption phenomena were evaluated by quantification of the API after static and dynamic contact between all medications and IV tubings. Static condition simulated a worst-case scenario in which drugs and materials were put in contact during 96 hours without renewal of the solution. Dynamic contact aimed to simulate an 8 hours infusion at two different flowrates.

Each analysis was performed in triplicate. All devices and equipment used for the preparation of the drugs, the conditioning and the sample withdrawal were chosen so as to avoid any kind of content-container interactions, and the physicochemical inertia relative to the sorption phenomena was preliminarily checked.

2.2.2. Sample preparation

The studied solutions were prepared as follow, by dilution from the commercial medications and in accordance with the summary of product recommendations:

- Paracetamol: diluted to 1 mg/mL in a 0.9% sodium chloride solution Versylene® (Fresenius Kabi, France)
- Diazepam: diluted to 0.2 mg/mL in a 5% glucose solution B. Braun® solution (B.Braun, Germany)
- Insulin: diluted to 0.1 UI/mL in a 0.9% sodium chloride solution Versylene® (Fresenius Kabi, France)

The final concentrations were chosen to be representative of clinically used concentrations.

2.2.3. *Static study*

For each condition, the IV-tubings were filled with each drug at the studied concentration. After filling, the tubings were clamped and stored in standardized conditions in a validated climate chamber (Binder, model KBF240, GmbH Tuttligen, Germany) at $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ and 60% humidity, in the dark.

For each sample, in the syringe before tubing filling (initial time T_i), then from the tubings right after filling and purge (T_0) and after 24 and 96 hours of contact (further referred to as T_0 , T_{24} and T_{96}) a visual control and API quantification was performed. For each analytical time, three different tubings ($n=3$) were used: the tubings were fully emptied and discarded after analysis. Thus, for the static study a total of 9 units were used.

2.2.4. *Dynamic study*

A simulation of an IV infusion using an electric syringe pump (Orchestra® DPS modules, Fresenius, France) was performed at two different flowrates: 1mL/h and 10 mL/h, which are flowrates commonly used for IV drug infusion. The experimental setup is presented in Figure 1.

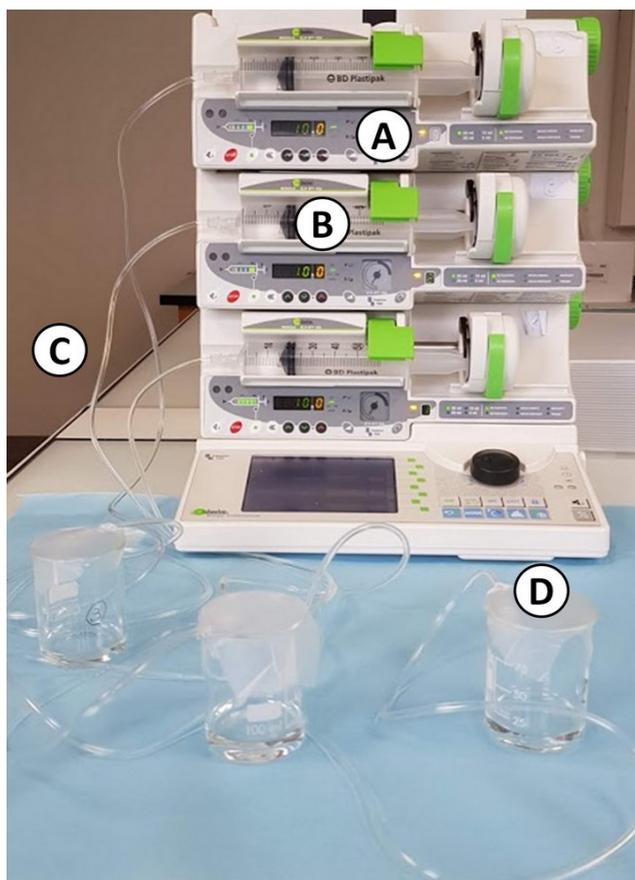


Figure 1 : picture of the experimental setup in dynamic condition (A: electric syringe pump; B : 50 mL syringe; C : infusion tubing ; D : withdrawing site at the tip of the tube)

For each condition, a sample of the drug solution was collected from the tip of the syringe before contact with the tubing (Ti), then at T0 at the tip of the tubing, after purging. Other samples were collected at the tip of the tubing without stopping the infusion, after 1, 2, 4 and 8 hours of simulated infusion. An approximate volume of 150 μ L was collected for each analysis time (minimum volume needed to perform the quantitative analysis) and thus the sampling time was dependent of the flowrate (about 1 min and 10 min respectively for the 10 mL/h and 1 mL/h condition). Visual control and API quantification were performed on the samples.

2.3. Analyses

After preparation, visual examination of diluted solutions was performed and pH was measured. For all analytical time, API was quantified after separation by HPLC.

Evaluation of the physicochemical properties of the tubings inner surface was performed by ATR-FTIR spectroscopy and zeta potential measurement.

For PVC or coextruded PVC tubings, the released plasticizer was identified and its migration quantified.

2.3.1. Visual examination and pH measurement

Each collected sample was visually controlled and compared to a freshly prepared sample. Immediately after preparation pH was measured using a SevenMulti™ pH-meter with an InLab MicroPro glass electrode (Mettler-Toledo, Viroflay, France).

2.3.2. API Quantification

At each analytical time, API was quantified using one of the following high-pressure liquid chromatography systems and integrated data treatment software:

- AS4150 autosampler, PU4180 pump, CO-4061 oven, and MD-2018 diode array detector (Jasco, Bouguenay, France)
- LC-2010HT compact system (Shimadzu, France)

The in-house chromatography methods used for the quantification of the API are presented in Table 2.

Table 2: Chromatography methods used for quantification of paracetamol, diazepam and insulin. TFA: trifluoroacetic acid

API	Chromatography column	Mobile Phase	Mode	Flow rate (mL/min)	Oven Temperature (°C)	Detection wavelength (nm)	Injection volume (μ L)
Paracetamol	Gemini C18 3 μ m, 150 x 4,6 mm Precolumn Gemini C18 5 μ m, 0,04 x 0,03 cm (Phenomenex, France)	<u>Phase A :</u> Water adjusted to pH 2.75 with formic acid 98%	Gradient (% Phase A): 0-3 min: 90% 3-7 min: 90% to 40% 7-10 min: 40%	1.3	40	243	10
		<u>Phase B :</u> Acetonitrile					
Diazepam	Nucleodur C18 HTEC 5 μ m, 125 x 4,6 mm (Macherey- Nagel, France)	v/v/v 22% Acetonitrile 34% Methanol 44% phosphate buffer (3.4g/L, pH=5.0)	isocratic	1.0	30	254	20
Insulin	Nucleodur C18 ec 5 μ m, 250 x 4,6 mm (Macherey Nagel, France)	<u>Phase A :</u> TFA/water 0,1% (v/v)	Gradient (% Phase A): 0-15 min: 80% to 35% 15-17 min: 35% 17-20 min: 35% to 80%	1.3	25	280	20
		<u>Phase B :</u> TFA/acetonitrile 0,08% (v/v)					

The linearity of the method was verified through the analysis of 3 independent calibration ranges performed on solutions for each API on 3 different days. The mean accuracy, the repeatability and the intermediate precision were calculated through repeated quantitative analysis of 6 independent solutions, repeated on 3 different days. For this study, the limit of detection was validated as the lowest point of the calibration curve, except for insulin for which an optimized quantification limit was researched.

All samples were diluted to within theoretical calibration curve range, and if beneath quantification limit the samples were reanalyzed after adapting the dilution.

a) Expression of the results of API quantification

For all three tested API, the results were expressed as the percentage of the initial concentration (measured at T_i). Error bars expressed the 95% confidence interval of the mean value.

In order to make the results of API quantification comparable from one molecule to one another and from one tubing to one another, the percentage of the initial concentration was divided by the surface contact area of the tubings. Sorption rates were calculated with Equation 1, and expressed as a percentage of sorption per square centimeter of tubing.

Equation 1: Calculation of the sorption rate standardized by area of contact between drug solution and tubings inner material

$$\text{Sorption} = \frac{C_i - C_f}{C_i} \times \frac{1}{S} \times 100$$

C_i : initial concentration (mM)

C_f : final concentration (mM)

S : inner surface area (cm²)

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using Stata statistical software (version 13, StataCorp, College Station, US). The tests were two-sided, with a type I error set at 5%. Continuous parameters were expressed as mean \pm standard-error of mean (SEM) according to statistical distribution (assumption of normality studied using Shapiro-Wilk's test).

To study longitudinal evolution, correlated repeated data were analyzed using linear mixed models. This approach seems more relevant rather than usual statistical tests because assumption concerning independence of data is not met. The (fixed) effects group, time-point evaluation and their interactions time x flow rate were studied. The normality of residuals from these models has been studied using the Shapiro-Wilk test. When appropriate, a logarithmic transformation was proposed to achieve the normality of dependent data. A Sidak's correction of the type I error was applied to take into account multiple comparisons. Finally, Bayesian Information Criterion (BIC) was estimated to determine the most appropriate model, notably concerning the covariance structure for the random-effects due to repeated measures across the time and consequently to the autocorrelation.

Concerning comparisons involving non-repeated data, the quantitative variables were compared between independent groups by ANOVA or Student t-test. The assumptions of ANOVA and t-test were evaluated. More precisely, the homoscedasticity was analyzed using the Bartlett test. Furthermore, when appropriate, post-hoc tests were performed to take into account multiple comparisons (Tukey-Kramer post ANOVA and Dunn after Kruskal-Wallis). Hedges' g effect sizes (ES)²⁴, calculated as presented in Equation 2, and 95% confidence intervals (CI) were calculated at T8 between PVC and each alternative tubings. Effect size can be interpreted according to Cohen's recommendations²⁵. A negative effect size is indicative of the material inducing a higher sorption rate than the PVC reference material, whilst a

positive effect size was indicative of a lower tendency to promote sorption of the tested material compared to PVC tubings. Forest-plots were used to represent graphically these results.

Equation 2: Hedge's effect sizes calculation

$$ES = \frac{m_1 - m_2}{SD_{pooled}} = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}}$$

m_1 and m_2 : mean at T8 for PVC (m_1) and alternative tubing (m_2)
 n_1 and n_2 : sample sizes
 s_1 and s_2 : standard deviations

2.3.3. FTIR

ATR-FTIR spectra of the inner surface of each tubing were acquired with a spectrum 100 spectrometer (PerkinElmer) equipped with an ATR diamond crystal. All spectra were acquired from 3500 to 650 cm^{-1} , using 16 scans with a 2 cm^{-1} resolution.

2.3.4. Surface Zeta potential measurements

In contact with an aqueous solution, a solid surface assumes a surface charge. The Zeta potential (or electrokinetic potential) describes the charging behavior at interfaces. Surface Zeta potential is representative of the electric charge at the shear plane between the diffuse layer and the immobile layer of a material. The surface Zeta potential of the inner surface (before any drug administration) of all tested IV-tubings was assessed by measuring the streaming potential with a Surpass 3 (Anton Paar, France) equipped with a tubing cell analysis system, in a 1 mmol/L potassium chloride solution at pH 5 before analysis in order to standardize the conditions.

2.3.5. Plasticizer quantification

The amount of the plasticizer in the PVC matrix (for the PVC containing tubings) was quantified by gas chromatography coupled to a mass spectrometer (GC-MS) with the chromatographic method and extraction process developed by Bourdeaux *et al.* ²⁶. The plasticizer migration was assessed following the model published by Bernard *et al.* ²⁷.

3. RESULTS

3.1. Validation of API quantification

The analytical method validation data of each API is presented in Table 3.

Table 3 : Analytical method validation data. CV: coefficient of variation

API	Calibration curve	Slope of the regression line	Intercept of the regression line	Coefficient of determination (r^2)	Mean repeatability CV (%)	Mean intermediate precision (%)	Relative mean trueness bias (%)
Paracetamol	60 – 140 µg/mL	28742342.0	-40415.1	0.996	0.50	4.70	0.58
Diazepam	1 – 40 µg/mL	64074.1	-13506.0	0.986	2.80	3.90	0.27
Insulin	0.06 – 0.14 U/mL	27308.3	-1991.1	0.984	6.40	6.40	1.04

The mean coefficients of variation are under 5%, and mean coefficients of determination above 0.99 for paracetamol and diazepam. A slightly more important variability was noted for insulin. The methods can therefore be considered as linear, accurate, true and repeatable for the tested conditions.

The limit of quantification of insulin was fixed at 0.03 UI/mL, limit at which the mean coefficients of repeatability, intermediate precision and relative trueness bias were of 4.08%, 8.31% and 12.27%, respectively. Insulin concentrations between 0.03 and 0.06 UI/mL were taken into account for their indicative value only.

3.2. API quantification

3.2.1. Paracetamol

At the initial time of every studied condition, paracetamol concentrations in solution were comprised between 0.913 mg/mL and 1.045 mg/mL and pH was of 5.30. Paracetamol percentages of initial concentrations measured after static or dynamic contract with IV-tubings are presented in Figure 2.

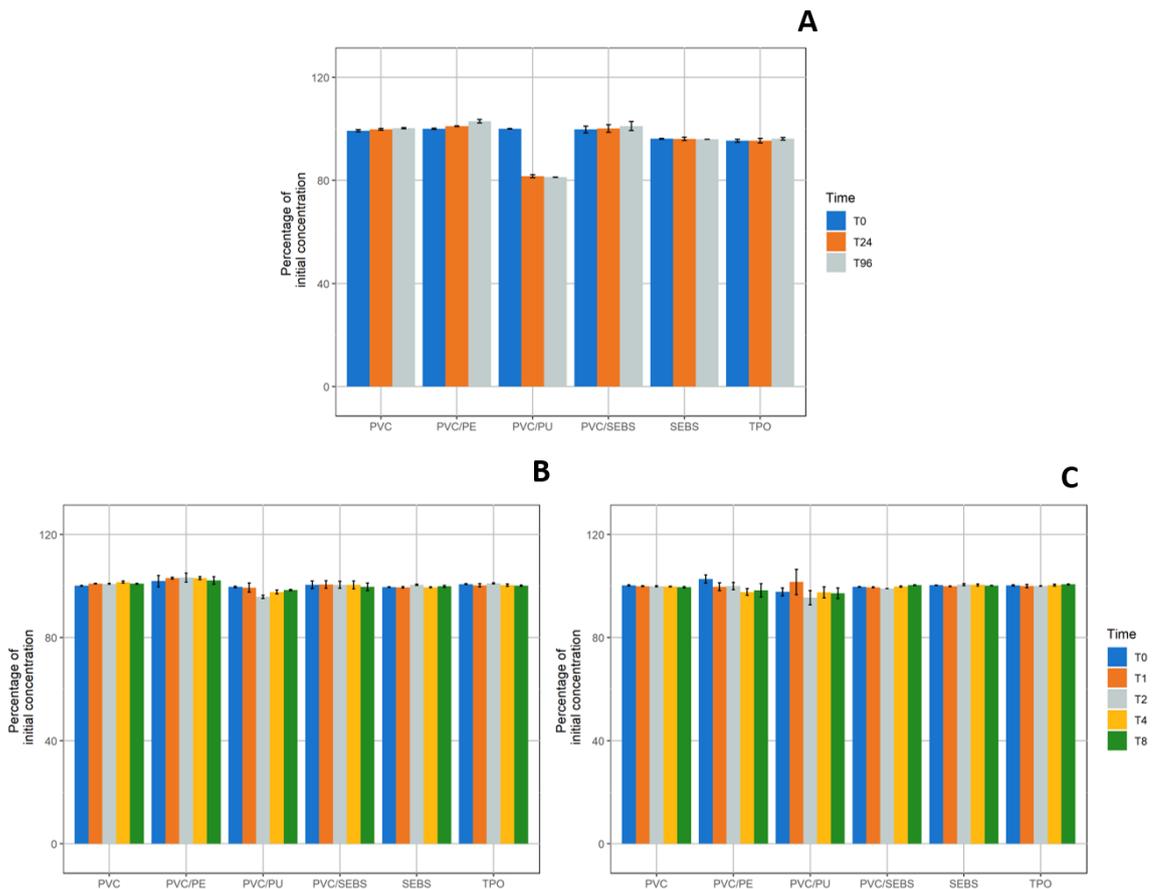


Figure 2 : Evolution of paracetamol concentrations compared to initial concentration in static condition (A) ; 1mL/h dynamic (B) and 10 mL/h dynamic condition (C) for every studied tubing (n=3, mean \pm standard error of mean). (PVC: Polyvinylchloride; PE: Polyethylene; PU: Polyurethane; SEBS: Styrene-Ethylenebutadiene-Styrene; TPO: Thermoplastic olefin)

Paracetamol concentrations did not vary by more than 10% of T_i concentration for every condition except for PVC/PU IV-tubings in static condition for which paracetamol concentration decreased to $81.61\% \pm 0.57\%$ at T24 and $81.23\% \pm 0.08\%$ at T96.

Paracetamol sorption relative to contact surface area (in cm^2) showed a significant increase with time ($p < 0.001$) only for PVC/PU samples, respectively $+2.39 \pm 0.01\%/\text{cm}^2$ at T96 in static condition and $+0.20 \pm 0.06\%/\text{cm}^2$ at T8 in 1mL/h dynamic condition (see details in supplementary data, Figure A).

3.2.2. Diazepam

For all materials and flowrate conditions, diazepam concentrations in solution before infusion were comprised between 0.18 mg/mL and 0.21 mg/mL and pH was of 5.38. The variation from diazepam T_i concentrations is shown in Figure 3.

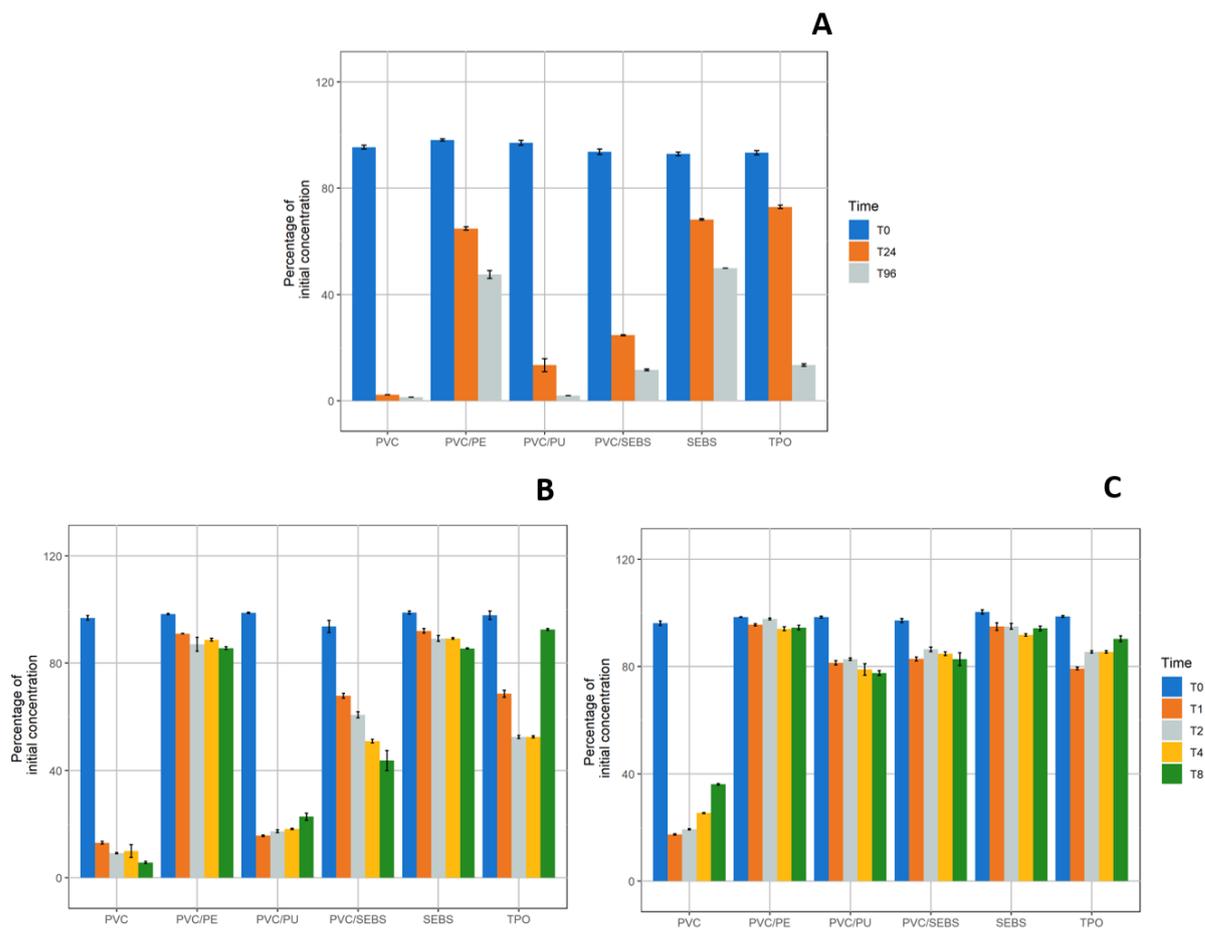


Figure 3 : Evolution of diazepam concentrations compared to initial concentration in static condition (A) ; 1mL/h dynamic (B) and 10 mL/h dynamic condition (C) for every studied tubing ($n=3$, mean \pm standard error of mean). (PVC: Polyvinylchloride; PE: Polyethylene; PU: Polyurethane; SEBS: Styrene-Ethylenebutadiene-Styrene; TPO: Thermoplastic olefin)

In static condition, diazepam concentrations decreased for every tested material after 24 hours contact (T24) and at T96, with most important losses noticed for PVC and PVC/PU (residual diazepam percentages being of $1.29\% \pm 0.00\%$ and $1.88\% \pm 0.03\%$ respectively for PVC and PVC/PU tubings after 96 hours of contact). The materials inducing the least loss were PVC/PE and SEBS (residual diazepam concentrations of respectively $47.52\% \pm 1.45\%$ and $49.86\% \pm 0.02\%$ at T96).

During the 1 mL/h dynamic condition, a decrease of diazepam concentrations was observed right from T1 for every material samples, with concentrations ranging from 13% to 92% of initial concentration, function of the material. In correlation with the result of static condition, groups with different behaviors were observed. PVC and PVC/PU tubings induced the most important loss right from T1 (residual concentrations of about 15%) then remained stable throughout the rest of the study. For PVC/PE and SEBS tubings, the remaining

concentrations remained over 85% for all analytical times. With PVC/SEBS and TPO tubings, the loss of diazepam was progressive until T4 (about 50% of initial concentration), but at T8 the decrease continued to up to 40% with PVC/SEBS tubings, while diazepam concentration in TPO tubings increased to 92%.

During the 10 mL/h dynamic condition, diazepam concentrations decreased less, with concentrations comprised between 77% and 97% for each tested material, except for PVC tubings where a minimum of $17.41\% \pm 0.21\%$ was reached at T1, before raising up again to $36.10\% \pm 0.27\%$ at T8.

For all analytical time, conditions and materials, diazepam sorption/cm² was statistically significantly higher ($p < 0.001$) when compared to sorption at T0 (supplementary data, Figure B), indicating that observed decrease in concentrations is significant.

3.2.3. *Insulin*

Initial concentrations of all insulin samples were comprised between 0.083 and 0.115 IU/mL and pH was of 6.44. As shown in Figure 4, insulin concentrations varied differently between static and dynamic condition.

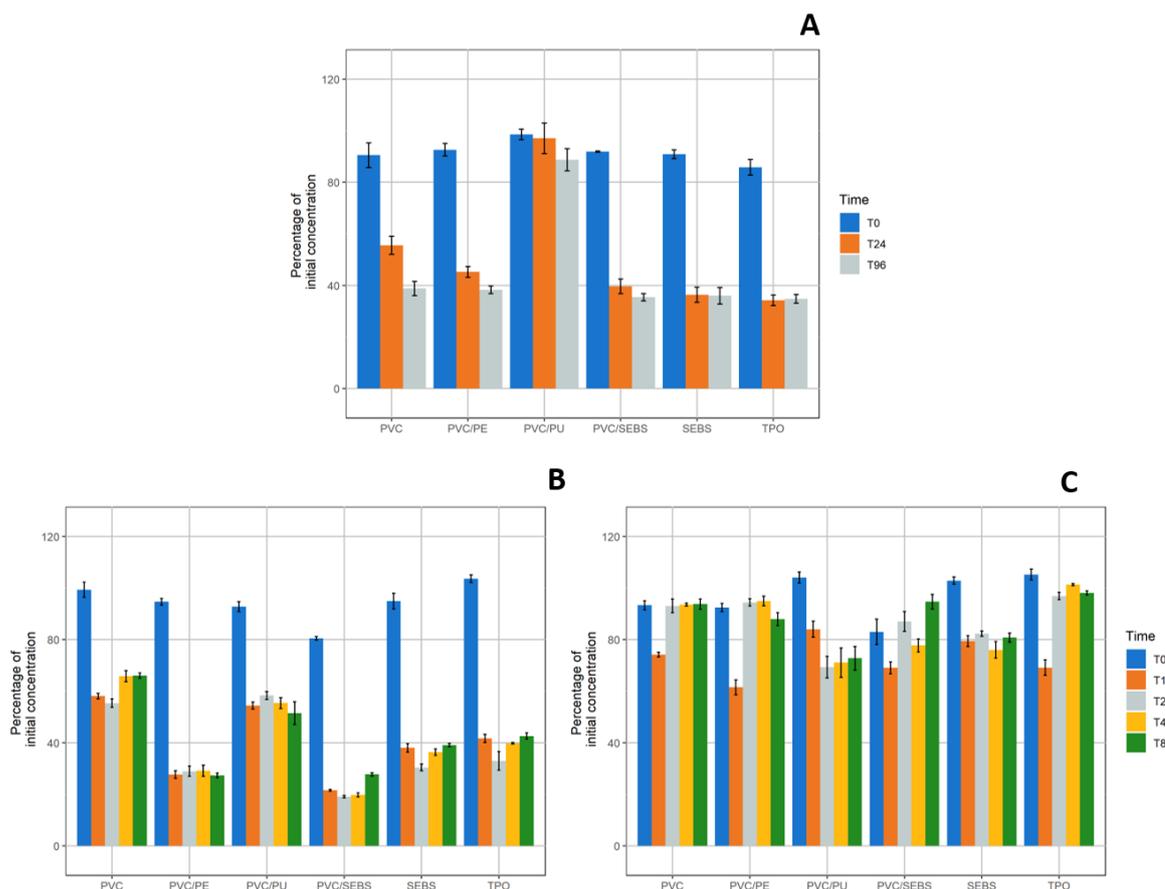


Figure 4 : Evolution of insulin concentration compared to initial concentration in static condition (A); 1mL/h dynamic (B) and 10 mL/h dynamic condition (C) for every studied tubings (n=3, mean \pm standard error of mean). (PVC: Polyvinylchloride; PE: Polyethylene ; PU: Polyurethane; SEBS: Styrene-Ethylenebutadiene-Styrene; TPO: Thermoplastic olefin)

In static condition, insulin concentrations decreased to around 40% at T24 then remained almost stable for all tested materials except for PVC/PU tubings where they remained almost stable from T0 to T96.

During the 1mL/h dynamic condition, insulin concentrations decreased at T1 then remained stable for the other analytical times for every tubing. However, three groups with different behaviors were observed: the loss was most important for PVC/PE and PVC/SEBS tubings (about 75% loss), SEBS and TPO had an intermediate behavior (about 60% decrease), while PVC and PVC/PU were the tubings that induced the least loss of insulin, as about 50% of initial concentration remained.

With a 10 mL/h flowrate, two behaviors were observed. On one side, PVC, PVC/PE, PVC/SEBS and TPO tubings presented a loss of insulin at T1, but concentrations then returned

to about 100% of initial values from T2 to T8. On the other side, contact with PVC/PU and SEBS samples induced a decrease of about 20% of initial concentration from T1 to T8.

For all any analytical times, insulin sorption relative to contact surface area (sorption/cm²) in static condition was statistically significantly increased ($p < 0.001$) when compared to T0 for all tubings except for PVC/PU (see details in supplementary data, Figure C). In the 1 mL/h dynamic condition, sorption/cm² was significantly ($p < 0.001$) increased for all analytical times when compared to T0 for all IV tubings. In the 10 mL/h dynamic condition, insulin sorption/cm² at T1 was different from T0 ($p < 0.001$), but not at any other analytical time for PVC, PVC/PE, PVC/SEBS and PVC/TPO tubings. For other tubings, insulin sorption/cm² was significantly different from T0 at all analytical time (except for PVC/SEBS at T4).

3.3. Effect size

PVC was chosen as the reference tubing material and all the other tubings were compared to this reference at the final analytical time (T8). A comparison of effect sizes is presented in Figure 5.

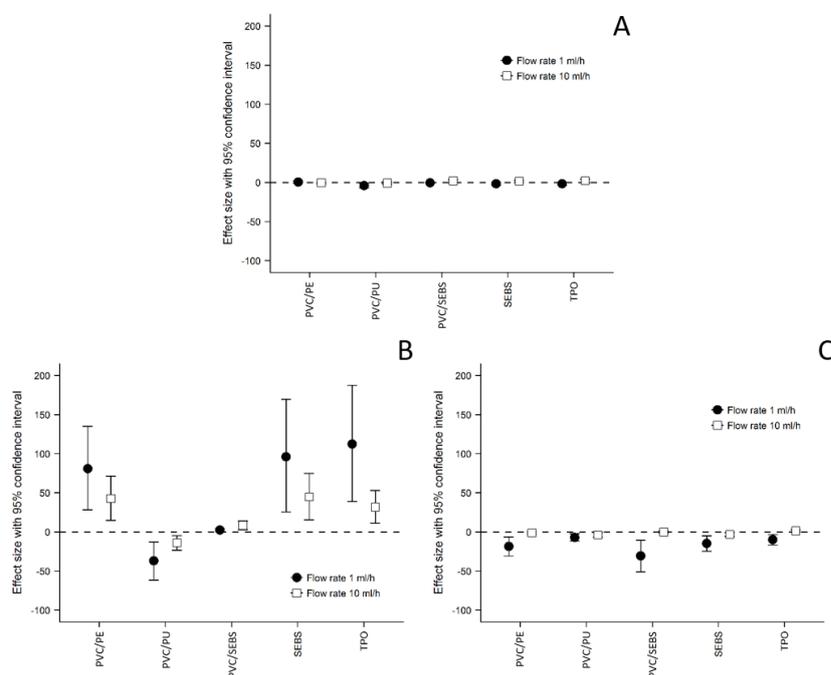


Figure 5 : Effect size of the comparison of each material to PVC after an 8h infusion at 1 ml/h and 10 ml/h. A: Paracetamol; B: Diazepam; C: Insulin (mean \pm confidence interval of 95%). (PVC: Polyvinylchloride; PE: Polyethylene; PU: Polyurethane; SEBS: Styrene-Ethylenebutadiene-Styrene; TPO: Thermoplastic olefin)

For all molecules, absolute value of effect size was reduced when the flow rate was increased. During paracetamol contact, only the PVC/PU tubings at a flow rate of 1 mL/h appeared to be significantly different from 0 thus different from PVC since it was comprised between -6.80 and -1.00. During diazepam infusion, only the PVC/PU samples had a negative effect size (for both 1 mL/h and 10mL/h conditions). PVC/SEBS tubings had an ES comprised between 0.37 and 4.58, which was significantly higher than PVC but also significantly lower than PVC/PE, SEBS and TPO tubings. These last three tubings had a positive effect (less sorption) but not significantly different from one another. During insulin infusion, all materials appeared to have a negative effect size (exhibiting higher sorption levels) at a flow rate of 1 mL/h, and were significantly different from PVC.

3.4. FTIR

The inner surface of each studied extension set was analyzed by FTIR spectroscopy. SEBS and PVC/SEBS spectra are presented in Figure 6. Bulk SEBS and coextruded SEBS spectra showed many similarities, indicating close chemical composition. However, coextruded SEBS presented additional bands (1730, 1304, 1282 1233 and 1114 cm^{-1}), that could be attributed to TOTM (see TOTM reference spectra presented Figure 6(C)). Based on this result, it is possible that TOTM is present in the analyzed surface. PVC, PU, PE and TPO spectra are presented in supplementary data (Figure D) and conformed to reference spectra.

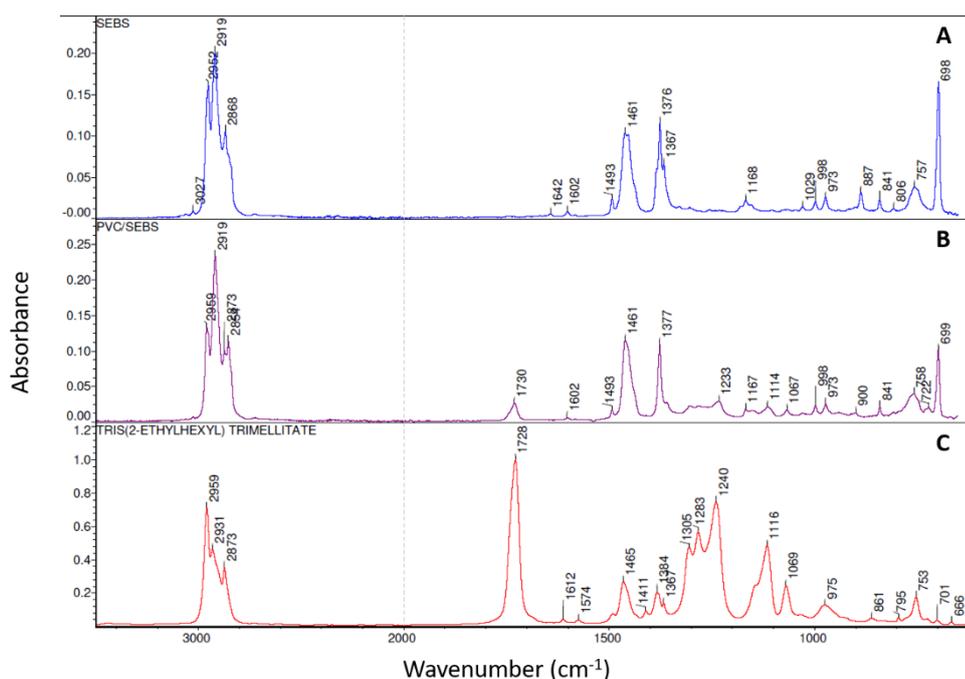


Figure 6 : FTIR spectra of the inner surface before infusion of SEBS (A) and PVC/SEBS (B) tubings compared to TOTM FTIR spectrum (C) (PVC: Polyvinylchloride; SEBS: Styrene-Ethylenebutadiene-Styrene)

3.5. Surface zeta potential

The inner surface charge of every tubing was estimated by measuring its surface zeta potential (Table 4).

Table 4 : zeta potential (mV) of the inner surface of every tubings at pH = 5.0 (PVC: Polyvinylchloride; PE: Polyethylene; PU: Polyurethane; SEBS: Styrene-Ethylenebutadiene-Styrene; TPO: Thermoplastic olefin)

	PVC	PVC/PE	PVC/PU	PVC/SEBS	SEBS	TPO
class	thermoplastic	thermoplastic	thermoplastic	thermoplastic elastomer	thermoplastic elastomer	thermoplastic elastomer
co-extruded	no	PVC	PVC	PVC	no	no
pH	5.06	4.98	5.06	5.04	5.00	5.04
zeta potential (mv)	-27.4	-37.0	-9.5	-39.6	-33.1	-30.1

Only the PVC/PU tubing presented a surface zeta potential different from the other tubings (-9.5 mV). All the other five tubings had surface zeta potential ranging from -27.4 (PVC) to -39.6 mV (PVC/SEBS).

3.6. Plasticizer migration

The majority plasticizer present in the PVC and PVC coextruded with PE, PU and SEBS was TOTM. As shown in Table 5, TOTM was quantified in the PVC tubings and coextruded PVC and its migration was estimated. Percentages of TOTM in plasticized PVC tubings were not statistically different from those in the external PVC layer of coextruded tubings. However, the release of TOTM was significantly lower with coextruded tubings than with PVC alone with an <0.01 p-value (T-test) for all coextruded materials. TOTM release from PVC/PU tubings was more important than from PVC/PE tubings (T-test, $p < 0.01$) and from PVC/SEBS tubings (T-test, $p < 0.01$).

Table 5 : Quantification of plasticizer (Tris(2-ethylhexyl) trimellitate : TOTM) in Polyvinyl Chloride (PVC) and PVC coextruded tubings and plasticizer migration assay ($n=3$, mean \pm standard error of mean)

Infusion tubings	Percentage of TOTM in PVC (% w/w)	Quantity of TOTM released per cm^2 of tubing after 24h ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
PVC	48.04 ± 7.39	11.45 ± 0.09
PVC/PE	50.35 ± 1.92	3.17 ± 0.01
PVC/PU	46.14 ± 1.90	7.57 ± 0.43
PVC/SEBS	42.41 ± 2.69	5.39 ± 0.15

4. DISCUSSION

Our study presents new results that bring complementary information about the interactions between medications and new alternative to PVC polymer materials used for drug infusions in conditions simulating clinical administration. The materials interacted differently with active ingredients depending on the characteristics of the drugs and the flow rate. The overall result of effect size calculation based on comparison of sorption rates at T8 between PVC and alternative tubings (taking into account surface contact area of the tubings) highlighted that the PVC/PU IV tubings were more prone to drug sorption than PVC with all tested molecules while PE and thermoplastic elastomers (PVC/SEBS, SEBS and TPO) had a better behavior than PVC when in contact with diazepam. An adsorption phenomenon was observed for all IV tubings when in contact with insulin, yet differences between each material were less important than for other tested drugs. This study also highlights that the analysis of material surface physicochemical properties by zeta potential measurement was an innovative and interesting approach for the characterization of medication mediated content-container interaction and brought information about factors involved in drug sorption.

Three medications were chosen as models because of their different behavior to sorption. Paracetamol acted as a negative control because it has no known tendency to interact with materials, diazepam as a reference of absorption and insulin as marker of adsorption only. Paracetamol is a slightly lipophilic drug ($\log P = 0.91$) with a low Van der Waals volume (representing the volume occupied by one single molecule) and is under a non-ionized form at the studied pH. The slight lipophilic properties of paracetamol coupled with the relatively high concentration at which it is administered might explain that to our knowledge no studies have reported a drug loss due to a sorption phenomenon. Diazepam is a highly lipophilic drug ($\log P = 3.08$), with a still relatively low Van der Waals volume yet bigger than paracetamol (242.85 versus 138.08 \AA^3). Diazepam solutions were studied at $\text{pH} = 5.3$, at which diazepam was completely under its non-ionized form. Insulin is a peptide, with a much higher Van der Waals volume (3123.51 \AA^3) and positively charged at the pH of injectable forms ($\text{pH} 6.4$). The presence of a positive charge could explain that insulin has a tendency to adsorb to the material's surface (by a weak charge interaction). But the combination of charge and important steric hindrance is not in favor of its diffusion inside the polymer material.

Since the length of the tested tubes was different from one to another, the straight reading of the loss of concentration of the API did not allow direct comparison. The effect size was therefore calculated with sorption rates expressed as percentage/ cm^2 in order to compare the influence of materials for each drug sorption. The expression of the effect size allowed us to compare how much sorption with alternative tubings was different from sorption with PVC at a given time (T8 in this study). In clinical research, effect sizes are usually interpreted according to Cohen's rules defined as follow: small ($ES=0.2$), medium ($ES=0.5$) and large ($ES=0.8$: grossly perceptible and therefore large). In this study, several effect sizes were much larger than 0.8 implying certainly relevant differences from a pharmacological point of view.

The static condition (flow rate = 0 mL/h) was studied in order to create a "worst-case" condition, in which contact between drugs and surface will be at its maximum. On the contrary, dynamic conditions at 1 mL/h and 10 mL/h were simulating clinical use situation. For paracetamol and diazepam, the loss of active product ingredient was more important in static than in both dynamic conditions. Variation during infusions of insulin low concentrations and low flowrate has already been observed²⁸, and were imputed to an adsorption phenomena. In our case, insulin loss was less for a flow rate of 10 ml/h than for 1 mL/h, this could be

explained by the fact that a faster flowrate would induce a faster saturation of the binding sites. Once all the binding sites were occupied an equilibrium state was reached and the concentrations converge to the T0 concentrations. The interaction of insulin with a saturated surface is not known, if no interactions occur the concentrations would be the same as T0, or the potential loss of insulin could be counterbalanced by the possible desorption of API from the saturated surface. Another possible explanation of this phenomenon could be that at a faster flowrate, the contact time between insulin and material was shorter and thus led to a fewer loss due to adsorption. A possible competition between the sorption interactions and flow driven interactions could also explained the flowrate dependent equilibrium. However, PVC/PU tubings did not induce any API loss during static contact with insulin solutions, while a loss of API was noticed during dynamic contact with a flow rate of 1 mL/h. This could possibly be explained by a competition between the phenolic excipients (phenol and metacresol) entering in the composition of Novorapid® and insulin. According to the Van der Waals volume (90.52 Å³ and 107.31 Å³) and logP (1.67 and 2.18) of phenol and metacresol, the adsorption could possibly be followed by an absorption phenomenon, thus inducing a difference in the sorption kinetics between insulin and excipient. Insulin adsorption appeared to be a fast phenomenon, highlighted by the interaction in dynamic condition. When increasing contact time in static condition, excipients with a different sorption behavior and kinetics could shift the sorption equilibrium, decrease insulin affinity for the tubing surface, comparatively to dynamic conditions. This hypothesis is in good agreement with data reported by Masse *et al.*³, who showed a sorption phenomenon involving metacresol and phenol of a Novorapid diluted solution (1 UI/mL) when in contact with PVC tubings. Based on this result, drugs with an adsorption only profile such as therapeutic peptides or monoclonal antibodies should not be tested in static condition, as a dynamic test at a low flow rate appeared to be more suitable. When increasing the flow rate, the percentage of API lost decreased thus concentrations remained close to the initial ones. With a high flow rate, the volume of solution is higher than with a low flow rate, thus the total quantity of API in contact with the material is also increased. This increase could be in favor of a saturation of the tubing surface, decreasing the tendency to adsorption, or could also cause a faster renewal of the solution which gives less time for the molecules to adsorb onto the tubing wall. Similar results to ours have also been reported for diazepam⁸ and insulin²⁹ infusion (less drug loss for faster infusion rates), thus limiting the potential clinical impact for the patient.

The physicochemical characterization of each material was performed by assessing the qualitative composition of the surface in contact with the medication by FTIR spectroscopy, and by measuring the charge (estimated by zeta potential) that could interact with non-ionized or ionized drugs.

PVC was chosen for reference material as it is widely used in IV tubings manufacturing due to its very good mechanical properties (transparency, flexibility) and its low cost. As it has already been observed ^{8,9,12,13,22}, our results show that PVC had a high tendency to absorb diazepam (at 1 mL/h, the loss was comprised between 85.58% and 93.91% of initial concentration) and also induced insulin adsorption (loss of 32.56% to 43.53% of initial concentration at 1 mL/h), but which was however the least loss amongst all alternative materials for insulin.

The PVC/PU tubings appeared to have a high tendency for sorption phenomena. Compared to PVC, PVC/PU had a negative effect size (indicating a significantly higher tendency for sorption) for the three studied drugs at a flowrate of 1 mL/h. Moreover, PVC/PU had the closest to 0 zeta potential of all the studied materials and could be correlated with its higher tendency to absorb diazepam, but not adsorb insulin. As diazepam was under its non-ionized form, a low surface charge could promote sorption phenomenon and on the other hand this slightly negative charge could interact with positively charged molecules such as insulin. As both paracetamol and diazepam were non-ionized in the condition of this study, a low charge surface could have been favorable for interaction between drug and material. However, PU tubings have been shown to behave very differently depending on the nature of the PU. In a recent study, Foinard *et al.* ² highlighted that thermoplastic PU were more prone to absorption of diazepam and isosorbide dinitrate than thermosetting PU. The polyurethane used in this study was of thermoplastic nature, and also showed a high tendency to promote diazepam sorption, which is coherent with their results. It is therefore possible that using a thermosetting PU could yield different sorption results, however it would not be able to be used as a coextruding material.

The PVC/PE was not completely inert as it induced a slight loss of diazepam (ranging from 8.95% to 15.25% at 1mL/h), but interacted much more with insulin (losses ranging from 70.38% to 75.09% at 1mL/h). Like for PVC/SEBS tubings, PVC/PE tubings presented the most important loss of insulin compared to PVC alone, this observation could be related to zeta

potential measurement as PVC/SEBS and PVC presented also the lower zeta potential. Insulin is infused at a pH of 6.1 and at this pH is present in a positively charged form, thus interaction between the positive charge of the drug and the negative charge of the surface could have been promoted. The impact of zeta potential could be more accurately estimated in further studies by assessing the zeta potential as a function of pH. The results presented here can be correlated with previous data already reported by other authors indicating interactions between insulin and PE tubings ^{14,17,30,31}.

As expected, coextruded SEBS and SEBS were both styrenic thermoplastic elastomers with a very similar composition as shown by FTIR spectroscopy. PVC/SEBS samples had the lowest zeta potential and yet were more prone to absorption of diazepam than PE, SEBS and TPO, as shown by effect size results. Surface charge is not the only factor affecting drug sorption. Based on the FTIR result, it can be hypothesized that TOTM was present in the SEBS analyzed layer. As TOTM was used as a plasticizer in the external PVC layer, it was not supposed to be present in the SEBS layer. The presence of TOTM could have therefore modified the surface properties of the coextruded SEBS and allowed diazepam to absorb more easily. The impact of the plasticizer's amount in the sorption process has already been shown for PVC by Treleano *et al.* ²¹ and by Al Salloum *et al.* ²⁰, but this is to our knowledge the first published example of its influence on promoting sorption phenomena in other materials. Monolayered PE tubings available on the market were not selected for this study as they are generally not considered to be adequate for infusion medical tubings as their rigidity is too high and they cannot be clamped without altering the tubing. In the field of infusion, manufacturers prefer to associate the PE with PVC in order to maintain the flexibility of tubings, particularly infusion sets. According to its mechanical properties, TPO was therefore chosen as a PVC free alternative. TPO is an olefin thermoplastic elastomer whose exact chemical structure is not publically available. Its behavior was close to that of SEBS and PE, but diazepam sorption was more important in static condition with TPO tubings. Moreover, even if the effect size calculated at the final analytical time gave a higher value than SEBS, the evolution overtime was different and showed a higher loss of diazepam.

In summary, PVC/PE and a thermoplastic elastomer alternative (SEBS) alone or coextruded with PVC presented a better behavior than PVC alone, as absorption was decreased, especially when in contact with diazepam solutions. The loss was less important

with these 3 materials even at a high flow rate of 10 mL/h. However, PVC seemed to behave least badly than other studied tubings with regards to insulin adsorption.

Measuring the surface zeta potential was an innovative approach to explain drug sorption phenomenon, and the results obtained in this study are promising but further analysis needs to be performed to assess if materials' surface charge has a critical influence on sorption phenomenon or not. In order to ensure comparison between materials, the surface zeta potential of the IV tubings was measured only at pH=5, yet the diluted drug solutions that were administered in a simulated clinical setting were at various pH. This study focused on three drugs, in respect with the recommendation for their administration. In such conditions, the API were positively charged or neutral. No pH adjustments were made in order to assess the phenomenon as it can occur during clinical use. Changing the pH of each drug solution to assess the sorption profiles at extreme pH where the drugs would be charged differently could help better understand the mechanisms involved in the sorption phenomenon, but is experimentally difficult to undertake due to the potential instability of the drugs at these pH. Further studies with negatively charged drugs (like zoledronic acid) would be of interest to determine the impact of surface charge potential in drug sorption. Also, additional analyses of the materials could also be performed at multiple pH magnitudes in order to get a zeta potential profile that will help to evaluate the usefulness of surface zeta potential to estimate the sorption tendency of drugs with materials.

Even though none of the coextruded material completely prevented plasticizer migration, the release of TOTM appeared to be decreased with all coextruded materials compared to PVC tubings. Adding a coextruded inner layer to PVC tubings can decrease TOTM migration¹⁹ and reduce absorption of small drugs, which is also what we confirmed but with results varying with the nature of the coextruded material. Amongst all coextruded alternatives, PVC/PU tubings was the one with the least protective impact on TOTM release. The data presented in our study is in favor of the presence of TOTM at the surface of the SEBS coextruded layer, possibly caused by either a migration from the PVC matrix or by surface contamination during the manufacturing process, but further studies throughout the whole SEBS layer need to be performed to be able confirm or not these hypotheses. As SEBS is a styrenic based block copolymer, the aromatic ring in the styrene function could present an affinity for TOTM which also possesses an aromatic ring. The presence of TOTM between the SEBS polymer chains

could have modified the matrix structure and have potentially promoted drug sorption into the coextruded inner layer. Based on this result, non-coextruded thermoplastic elastomers appear as an interesting alternative for the manufacturing of infusion tubings as they could combine a limited tendency to promote drug sorption and would be plasticizer free, limiting the potential clinical impact for the patient of both content-container interaction (sorption and release). However, leachables and extractibles originating from the elastomers were not assessed in this study and should be evaluated in order to perform a complete characterization of the material.

This study was performed with commercial medications, following recommendations for medical devices use and drugs reconstitution at clinical used concentrations. Yet, a high concentration could have masked slight variation of API concentration. Commercial medications are composed of API and excipients which are diluted or not in a dilution solvent (0.9% NaCl or 5% glucose). This study has shown the variation of API concentration but did not assess the potential variation of excipient concentration or impact of dilution solvent. Excipient could have been in competition with API leading to an underestimation of the loss or on the opposite could have promoted API sorption.

5. CONCLUSION

Sorption is a complex process involving several parameters of the material and the drug at the same time making it very complex to predict. None of the studied materials was inert with all drugs but SEBS and TPO along with PVC/PE appeared to induce less absorption phenomena and thus represented very interesting alternatives to PVC tubings. Moreover, the use of PVC based coextruded alternatives also decreased the ability of plasticizer to migrate from the PVC matrix migration, especially for PVC coextruded with PE.

The measure of the zeta potential appeared to be an interesting tool to characterize the inner surface of the tubings by highlighting that differences in zeta potential could be related to different sorption behavior. Further studies will also be necessary to precise the impact of plasticizer migration in the coextruded layer upon sorption phenomena.

Acknowledgments

The authors thank Renate Kohl and Christine Koerner from Anton Paar for their help in zeta potential measurement. The authors also thank Pauline Plaidy, Marie-Lyne Pradal and Elora Richard for their technical help during this study.

Funding

This study was supported by Cair LGL and Wittenburg BV, who validated the research protocol and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare no financial or personal competing interest that could have influence this work.

Author contribution statement

N. TOKHADZE carried out the lab work, participated in data analysis and drafted the manuscript

P. CHENNELL elaborated the study design, participated in data analysis and drafted the manuscript

L. BERNARD participated in the lab work and data analysis, and helped draft the manuscript

C. LAMBERT carried out statistical analysis, participated in data analysis, and helped draft the manuscript

B. PEREIRA carried out statistical analysis, participated in data analysis, and helped draft the manuscript

B. MAILHOT-JENSEN carried out material analysis and participated in data analysis, and helped draft the manuscript

V. SAUTOU elaborated the study design, coordinated the study and helped draft the manuscript.

All authors gave final approval for publication

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author, P. CHENNELL.

References

1. Kambia, N. K. *et al.* Compatibility of nitroglycerin, diazepam and chlorpromazine with a new multilayer material for infusion containers. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **37**, 259–264 (2005).
2. Maiguy-Foinard, A., Blanchemain, N., Barthélémy, C., Décaudin, B. & Odou, P. Influence of a Double-Lumen Extension Tube on Drug Delivery: Examples of Isosorbide Dinitrate and Diazepam. *PLoS One* **11**, e0154917 (2016).
3. Masse, M. *et al.* In vitro assessment of the influence of intravenous extension set materials on insulin aspart drug delivery. *PLOS ONE* **13**, e0201623 (2018).
4. Yahya, A. M., McElnay, J. C. & D'Arcy, P. F. Drug sorption to glass and plastics. *Drug Metabol. Drug Interact.* **6**, 1–45 (1988).
5. Kowaluk, E. A., Roberts, M. S. & Polack, A. E. Factors affecting the availability of diazepam stored in plastic bags and administered through intravenous sets. *Am. J. Hosp. Pharm.* **40**, 417–423 (1983).
6. Mason, N. A. *et al.* Factors affecting diazepam infusion: solubility, administration-set composition, and flow rate. *Am. J. Hosp. Pharm.* **38**, 1449–1454 (1981).
7. Peterfreund, R. A. & Philip, J. H. Critical parameters in drug delivery by intravenous infusion. *Expert Opin. Drug Deliv.* **10**, 1095–1108 (2013).
8. Yliruusi, J. K., Uotila, J. A. & Kristoffersson, E. R. Effect of tubing length on adsorption of diazepam to polyvinyl chloride administration sets. *Am. J. Hosp. Pharm.* **43**, 2789–2794 (1986).
9. Winsnes, M., Jeppsson, R. & Sjöberg, B. Diazepam Adsorption to Infusion Sets and Plastic Syringes. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **25**, 93–96 (1981).
10. Weir, S. J., Myers, V. A., Bengtson, K. D. & Ueda, C. T. Sorption of amiodarone to polyvinyl chloride infusion bags and administration sets. *Am. J. Hosp. Pharm.* **42**, 2679–2683 (1985).
11. Cossum, P. A. & Roberts, M. S. Availability of isosorbide dinitrate, diazepam and chlormethiazole, from i. v. delivery systems. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **19**, 181–185 (1981).
12. Wideröe, T.-E., Smeby, L. C., Berg, K. J., Jörstad, S. & Svartås, T. M. Intraperitoneal (125I) insulin absorption during intermittent and continuous peritoneal dialysis. *Kidney Int.* **23**, 22–28 (1983).

13. Tol, A., Quik, R. F. & Thyssen, J. H. Adsorption of human and porcine insulins to intravenous administration sets. *Pharm. Weekbl. Sci.* **10**, 213–216 (1988).
14. Ley, S. C. *et al.* Insulin Adsorption to Catheter Materials Used for Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients: Polyethylene Versus Polyurethane—Possible Cause of Variation in Glucose Control? *Open Crit. Care Med. J.* **7**, 1–6 (2014).
15. Jin, S.-E. *et al.* Evaluation of nitroglycerin and cyclosporin A sorption to polyvinylchloride- and non-polyvinylchloride-based tubes in administration sets. *J. Pharm. Investig.* 1–8 (2017) doi:10.1007/s40005-017-0364-2.
16. Jin, S.-E., Jeon, S., Byon, H.-J. & Hwang, S.-J. Evaluation of tacrolimus sorption to PVC- and non-PVC-based tubes in administration sets: Pump method vs. drip method. *Int. J. Pharm.* doi:10.1016/j.ijpharm.2017.05.040.
17. Jakobsson, T., Shulman, R., Gill, H. & Taylor, K. The Impact of Insulin Adsorption onto the Infusion Sets in the Adult Intensive Care Unit. *J. Diabetes Sci. Technol. Online* **3**, 213–214 (2009).
18. Chiellini, F., Ferri, M., Morelli, A., Dipaola, L. & Latini, G. Perspectives on alternatives to phthalate plasticized poly(vinyl chloride) in medical devices applications. *Prog. Polym. Sci.* **38**, 1067–1088 (2013).
19. Bernard, L. *et al.* Effects of flow rate on the migration of different plasticizers from PVC infusion medical devices. *PLoS ONE* **13**, (2018).
20. Al Salloum, H., Saunier, J., Aymes-Chodur, C., Barakat, H. & Yagoubi, N. Impact of the nature and concentration of plasticizers on the ability of PVC to sorb drug. *Int. J. Pharm.* **496**, 664–675 (2015).
21. Treleano, A., Wolz, G., Brandsch, R. & Welle, F. Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application. *Int. J. Pharm.* **369**, 30–37 (2009).
22. Jin, S.-E., You, S., Jeon, S. & Hwang, S.-J. Diazepam sorption to PVC- and non-PVC-based tubes in administration sets with quantitative determination using a high-performance liquid chromatographic method. *Int. J. Pharm.* **506**, 414–419 (2016).
23. Chemicalize - Instant Cheminformatics Solutions. <https://chemicalize.com/#/>.
24. Hedges, L. V. Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect size and Related Estimators. *J. Educ. Stat.* **6**, 107–128 (1981).
25. Erlbaum, L. *Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.)*. (1988).
26. Bourdeaux, D. *et al.* Analysis of PVC plasticizers in medical devices and infused solutions by GC–MS. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **118**, 206–213 (2016).
27. Bernard, L. *et al.* Migration of plasticizers from PVC medical devices: Development of an infusion model. *Int. J. Pharm.* **494**, 136–145 (2015).

28. Hewson, M. P. *et al.* Insulin infusions in the neonatal unit: Delivery variation due to adsorption. *J. Paediatr. Child Health* **36**, 216–220 (2000).
29. Zahid, N., Taylor, K. M. G., Gill, H., Maguire, F. & Shulman, R. Adsorption of insulin onto infusion sets used in adult intensive care unit and neonatal care settings. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **80**, e11–e13 (2008).
30. Thompson, C. D., Vital-Carona, J. & Faustino, E. V. S. The Effect of Tubing Dwell Time on Insulin Adsorption During Intravenous Insulin Infusions. *Diabetes Technol. Ther.* **14**, 912–916 (2012).
31. Ung, J., Hu, M., Hagerup, T. & Campbell, R. K. Lispro Insulin: Adsorption and Stability in Selected Intravenous Devices. *Diabetes Educ.* **25**, 237–245 (1999).

Supplementary data

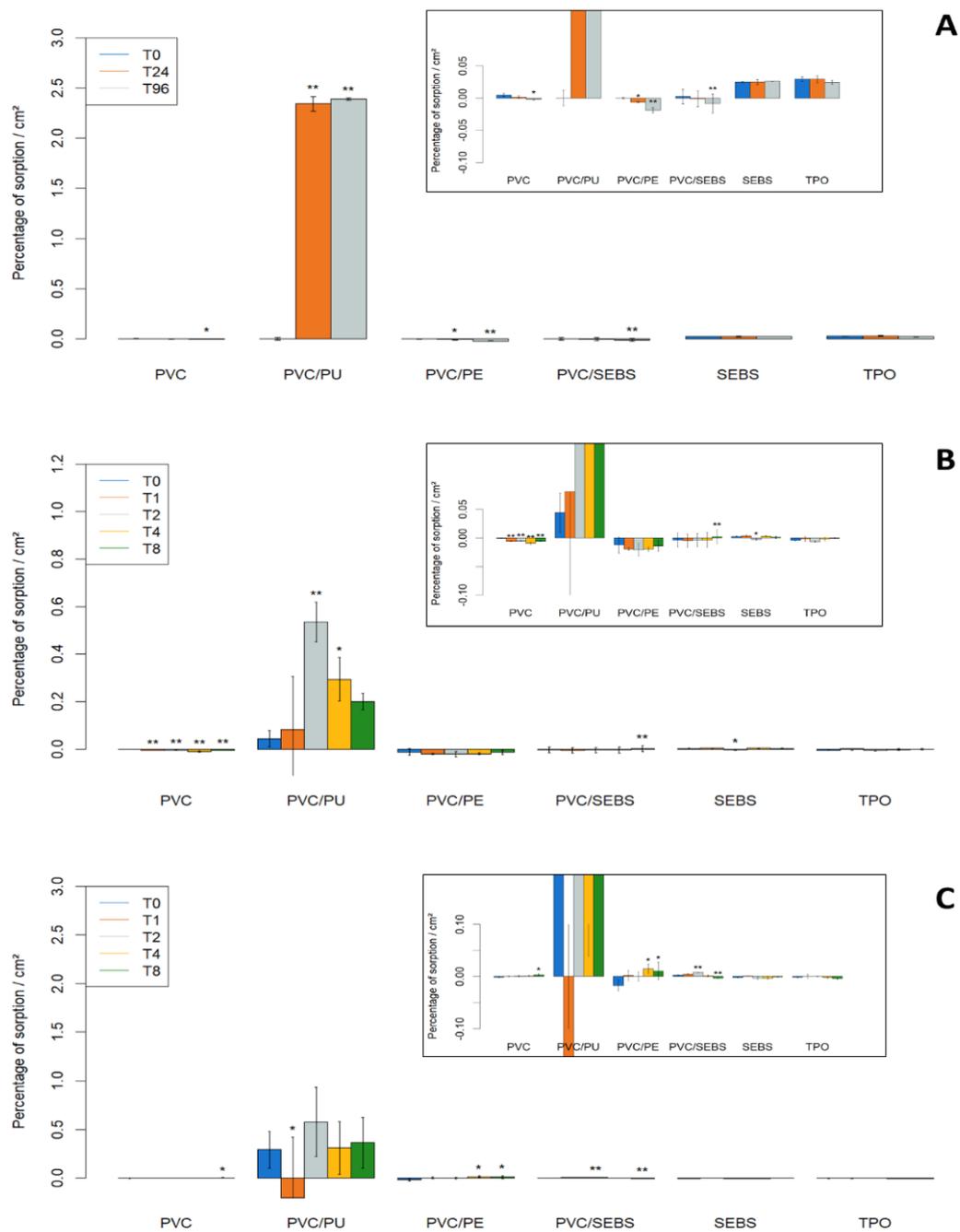


Figure A: Paracetamol sorption/cm² for each IV tubings in static condition (A), 1mL/h (B) and 10 mL/h (C) dynamic conditions. (n=3, mean \pm standard error of mean; p<0.05: *; p<0.00: **)

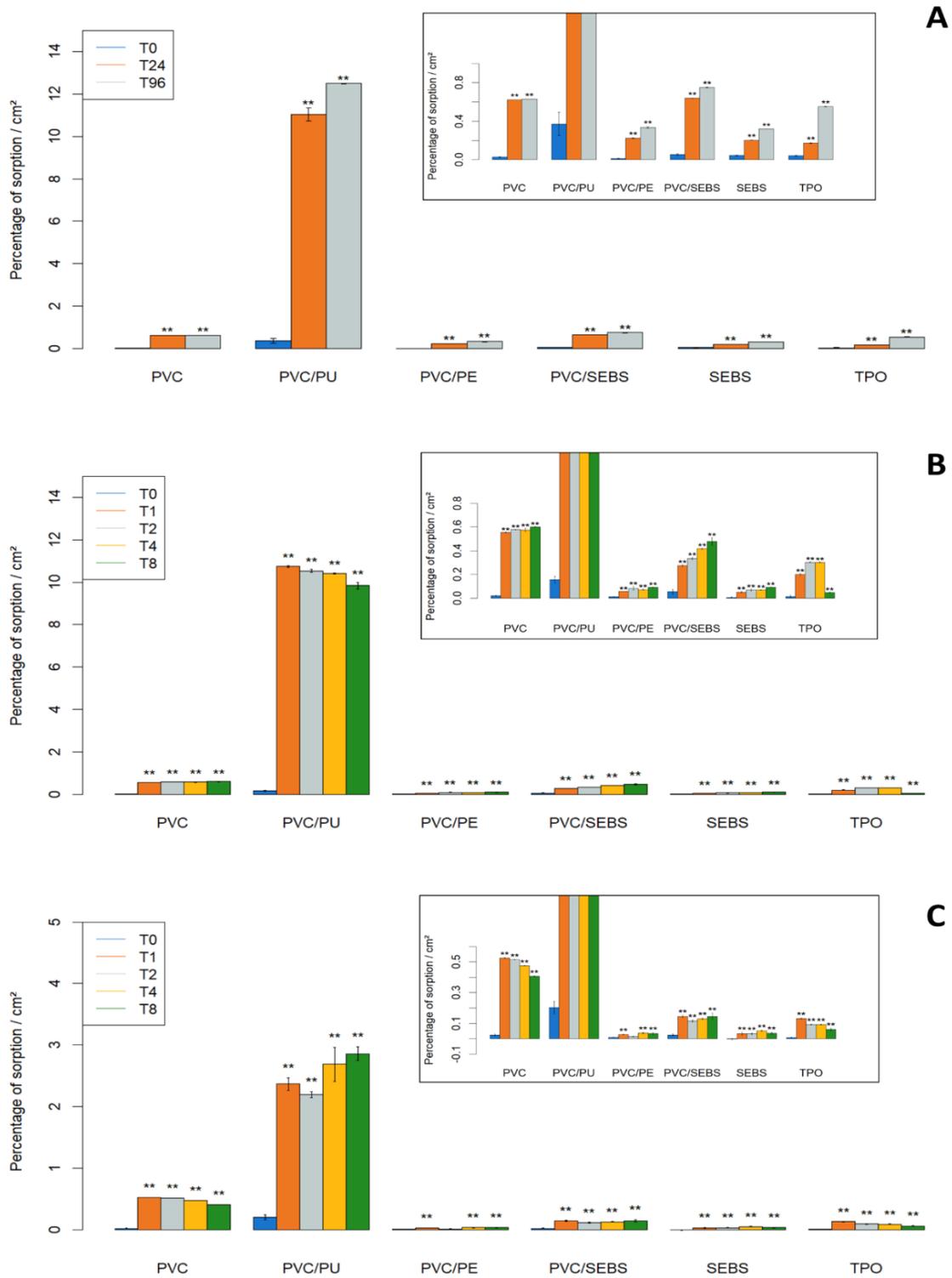


Figure B: Diazepam sorption/cm² for each IV tubings in static condition (A), 1mL/h (B) and 10 mL/h (C) dynamic conditions. (n=3, mean ± standard error of mean; p<0.05: *; p<0.001: **)

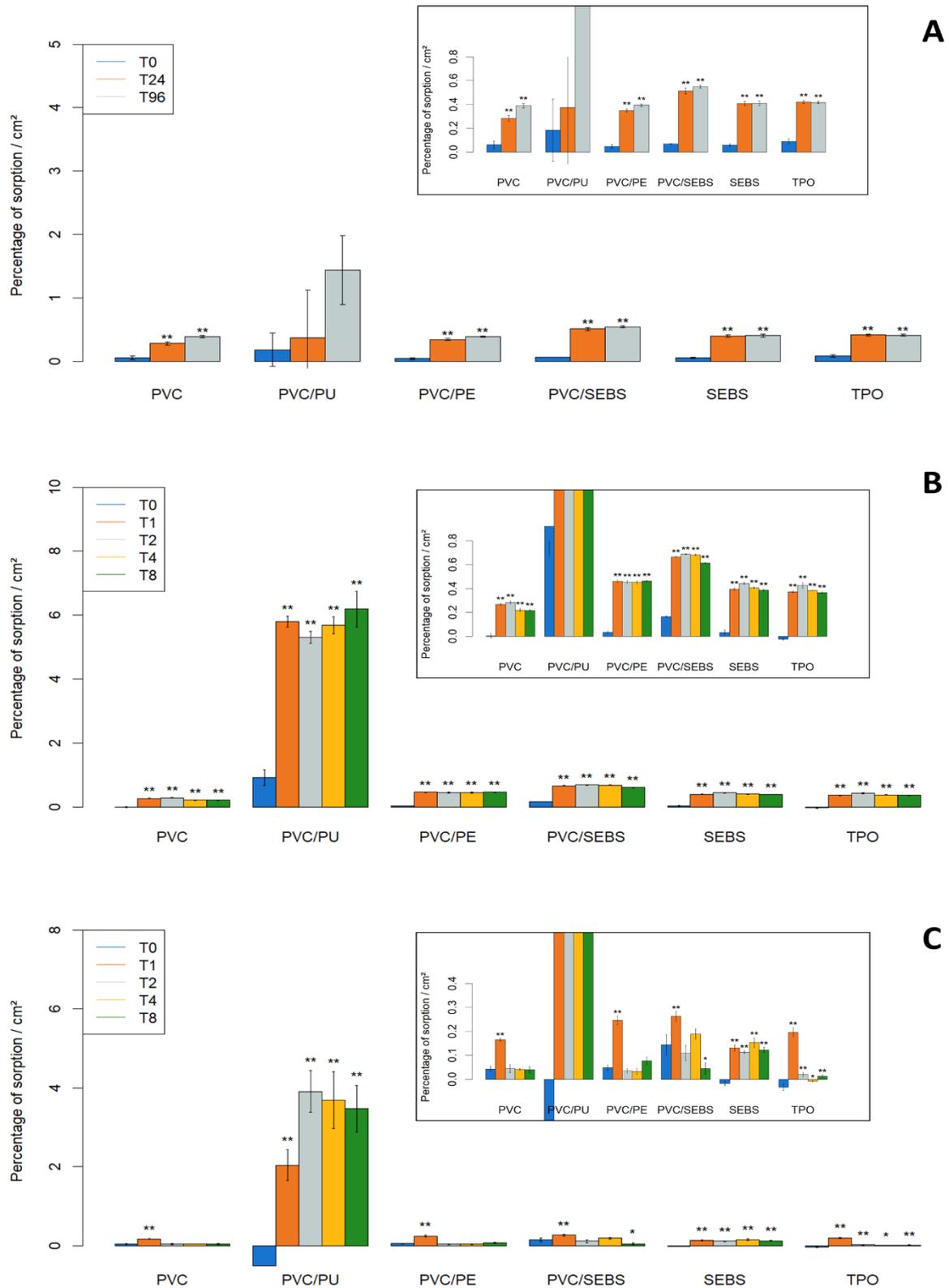


Figure C: Insulin sorption/cm² for each IV tubings in static condition (A), 1mL/h (B) and 10 mL/h (C) dynamic conditions. (n=3, mean ± standard error of mean; p<0.05: *; p<0.001: **)

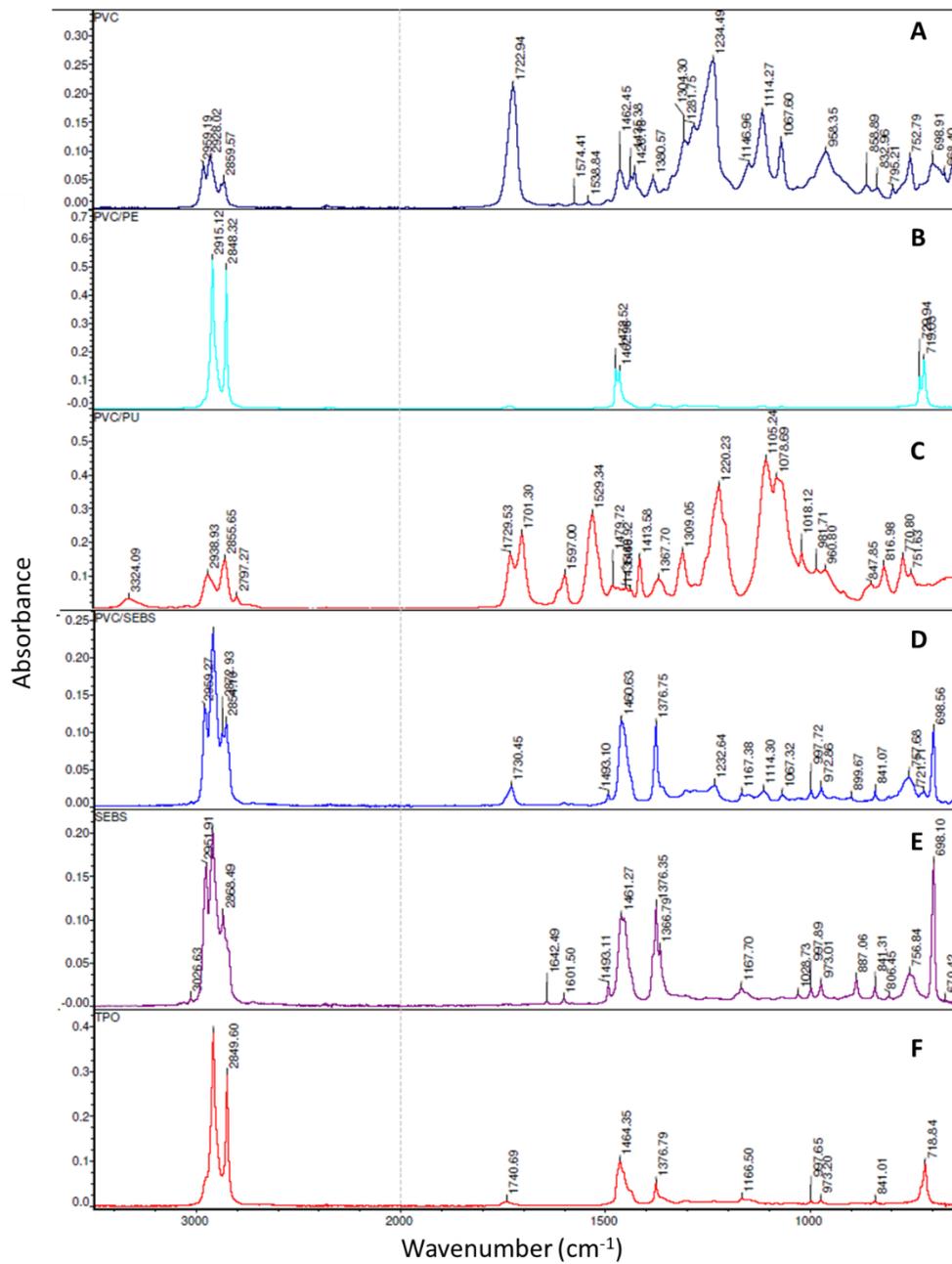


Figure D : Inner surface of each tubing analyzed by FTIR spectroscopy : PVC (A), PVC/PE (B), PVC/PU (C), PVC/SEBS (D), SEBS (E), TPO (F).

Annexe 8 : Publication 2

Influence of catheters, alone and in a complete infusion setup, on the sorption of three injectable drugs

N. TOKHADZE¹, P. CHENNEL^{1*}, B. PEREIRA², B. MAILHOT-JENSEN³, V. SAUTOU¹

¹ UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE, CHU CLERMONT FERRAND, CNRS, SIGMA CLERMONT, ICCF, F-63000 CLERMONT-FERRAND, France

² Unité de biostatistiques (délégation à la recherche clinique et à l'innovation), CHU de Clermont-Ferrand, 63000 Clermont-Ferrand, France

³ UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE, CNRS, SIGMA CLERMONT, ICCF, F-63000 CLERMONT-FERRAND, France

* corresponding author

Correspondence to: pchennell@chu-clermontferrand.fr

Abstract:

Generally, drug sorption studies focus on individual medical devices (MD), often infusions sets, while in clinical situations infusion are made through setups composed of several MD. The aim of this study was to assess the sorption of three drugs during simulated infusions through two complete infusion setups, each composed of a syringe, an extension set and a catheter.

Paracetamol, diazepam and insulin were chosen as models to assess sorption phenomena. The medical devices were studied independently and as part of two different setups. The concentration of each drug was assessed by liquid chromatography during an 8h simulated infusion through the MD alone or through the complete setup, at flowrates of 1mL/h and 10mL/h regulated with an electric syringe pump.

The losses observed with the complete setups followed the same trend as the losses induced individually by the most sorptive device of the setup. With the complete setups, no loss of paracetamol was observed, but diazepam and insulin maximum losses were respectively of 96.4±0.9% and 54.0±5.6% of initial concentrations. Overall, optimizing the extension set in the setup was not sufficient to prevent drug sorption, the catheters also have to be considered in order to reduce risks linked to sorption.

Keywords:

Infusion line; Sorption; Catheters; Drug analysis; Surface characterization

1. INTRODUCTION

The parenteral administration of drugs requires the use of an infusion line which is composed of many different medical devices, from the syringe or medication bag to the catheter, including potentially infusion and extension sets, on-line filters and so on. The infused drug will therefore come into contact successively with numerous different polymers making up the devices. It has now been largely demonstrated that these polymers can interact with the drugs, leading to drug loss by sorption or release of unwanted and potentially toxic compounds (e.g. plasticizers released from polyvinyl chloride (PVC) tubings).

Overall, drug sorption can result from two main mechanisms (1): adsorption, which corresponds to the interactions of the compounds with the surface of the material, and absorption which is the migration of the previously adsorbed compounds into the polymer matrix. As these phenomena can be responsible for drug efficiency decreasing or even for a complete loss of activity in the worst case, it is therefore important to minimize the risk of drug sorption during infusion. Up until now, most of the published studies investigated the sorption phenomena between drugs and infusion or extension lines (2–9), which do not come into direct contact with the patient and represent, due to their length (tubings ranging to more than 200 cm long), the most important surface area of polymer in contact with the infused drugs. A wide choice of tubings of different materials (plasticized PVC, polyurethane, polyethylene, or coextruded materials) is now commercialized, and some of them have proved to be able to markedly decrease the risk of drug loss by sorption (10).

Catheters, on the other hand, are implanted in the blood circulation of the patient and are almost exclusively made of polyurethane (PUR) or silicone, because of their great biocompatibility. Unfortunately, it has also been shown that PUR medical devices (11–15) and silicone rubber (16) are at high risk of sorption. In a previously published work (10), we highlighted that coextruded PE/PVC extension sets induced overall less sorption phenomena compared to PVC extension sets (10). However, in clinical situations, these medical devices are not used alone but as part of an infusion setup composed of medical devices connected to each other and finishing with the catheter, and to the best of our knowledge the impact of

such a whole infusion line, including the catheter, on sorption phenomena has never been studied.

The first part of this study consisted in an evaluation of the drug loss by sorption that could be induced individually by a syringe and four commonly used catheters. Sorption studies with extension sets alone, following the same protocols as in this work, were already performed in a previous work (10). Based on the obtained results, the second part was then to assess the impact of a complete infusion line, composed of a syringe, an extension set and a catheter. Two setups were studied: the first one was a worst case scenario with high absorption medical devices and in the second one the highly absorptive extension set was replaced by a less absorptive one.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Materials

2.1.1. Medical devices

All the medical devices used in this study and their characteristics are presented in Table 1. Four catheters were studied: Turbo-Flo® and PowerPicc® were peripherally inserted central catheters (PICC), Blue FlexTip® was a central venous catheter (CVC) and Lifecath® was a tunnelled CVC.

Table 1: Summary of the studied medical devices and their characteristics

	Reference	Material	Length (cm)	Inner diameter (cm)
Syringe				
Plastipak®, Becton-Dickinson (France)	300865	<u>Barrel</u> : polypropylene <u>Plunger rod</u> : polypropylene <u>Seal</u> : synthetic isoprene	Barrel: 13.3	Barrel: 2.65
Catheters				
Blue FlexTip®, central venous catheter, Teleflex Medical (France)	CV-04301	Polyurethane	20.0	0.13
Power Picc®, BARD Medical (France)	6175118	Polyurethane	40.0	0.094
Turbo-Flo®, COOK Medical® (France)	G12987	Polyurethane	40.0	0.12
Lifecath®, VYGON (France)	2191.50	Silicone	40.0	0.095
Extension sets				
CAIR LGL (France)	PN10318-1	Polyvinyl chloride	2000.0	0.25
CAIR LGL (France)	RPB5320	<u>Outer layer</u> : Polyvinyl chloride <u>Inner Layer</u> : Polyethylene	2000.0	0.25

The syringes and catheters were purchased from their respective providers and extensions sets were graciously provided by CAIR LGL.

2.1.2. Medications

The same marketed medications as those used in our previous study (10) medications were used:

- VALIUM® (Diazepam) 10 mg/2mL (Roche, Rosny-sous-Bois, France; batch F1126F01, expiring 09/2020), diluted to 0.2 mg/mL in a 5% glucose solution (B.Braun, Germany).
- NOVORAPID® (Insulin aspart) 100 UI/mL (Novo Nordisk, Courbevoie, France; batch HS65E14, expiring 01/2020), diluted to 0.1 UI/mL in a 0.9% sodium chloride solution (Versylene®, Fresenius Kabi, France).
- Paracetamol B BRAUN® (paracetamol) 10 mg/mL (B. Braun, Saint Cloud, France; batch 18105452, expiring 02/2020 and 18141450, expiring 03/2020), diluted to 1 mg/mL in a 0.9% sodium chloride solution (Versylene®, Fresenius Kabi, France).

Insulin aspart will henceforth be referred to as insulin.

2.1.3. *Reagents*

The following reagents were used for chromatographic separation: acetonitrile (ACN) 99% purity (Fisher Chemical, United Kingdom); methanol 99% purity (Fisher Chemical, United Kingdom); formic acid 98% purity (Fluka, Germany), trifluoroacetic acid (TFA) (Sigma-Aldrich, Germany); monobasic potassium phosphate (Sigma-Aldrich, Germany). All reagents were of certified HPLC grade.

2.2. **Methods**

2.2.1. *Study design*

In the first part of the study, the impact of the syringe and of different individual catheters on drug loss by sorption phenomena was evaluated during static contact and during dynamic contact simulating an 8h infusion.

In the second part of this study, each drug was infused through a complete setup, including a syringe, an extension set and a catheter simulating an 8h infusion at 2 different flowrates (1 mL/h and 10 mL/h).

2.2.2. *Sorption studies of individual medical devices*

The same protocols as those used in our previous work for studying individual extension sets (10), in dynamic condition, were used.

The intravenous (IV) infusion simulations (dynamic contact) were carried out using an electric syringe pump (Orchestra[®] DPS modules, Fresenius, France), at two different flowrates: 1mL/h and 10 mL/h, which are flowrates commonly used for IV drug infusion.

When studying the syringes, the samples were collected directly from the tip of the syringe. When studying the catheters, they were directly plugged to the syringe. The samples of the drug solution were collected from the tip of the syringe before contact with the tubing (Ti), then at T0 at the end of the catheter, after purging. Other samples were collected at the end of the catheter without stopping the infusion, after 1, 2, 4 and 8 hours of simulated infusion. An approximate volume of 150 μ L was collected for each analysis time (minimum volume needed to perform the quantitative analysis) and thus the sampling time was flowrate dependent (about 1 min and 10 min respectively for the 10 mL/h and 1 mL/h condition). Visual

control and Active Pharmaceutical Ingredient (API) quantification were performed on the samples.

2.2.3. Sorption studies of complete infusion lines

Two setups of complete infusion lines were tested (Table 2) and were composed of a syringe, an extension set and a catheter. The only difference between the two setups was the extension set. A monolayered PVC extension set was used in setup 1 while a PVC coextruded with PE (inner part) was used in setup 2. The medical devices used in the complete infusion setup were selected based on the results of the sorption studies of individual extension sets (10) and catheters. The clinical use of the medical devices was also considered.

An infusion of each drug was simulated in both dynamic conditions (1 and 10 mL/h) for both setups. The experimental setup simulating a complete infusion line is presented in Figure 1. Samples were collected only at the end of the infusion line. Sampling methodology followed the same protocol as for individual MD.

Table 2: composition of the two studied complete infusion setups (PP: polypropylene; PVC; polyvinyl chloride; PE; polyethylene; PUR: polyurethane)

Medical device	Infusion setup 1		Infusion setup 2	
	Manufacturer	Material	Manufacturer	Material
Syringe	Plastipak® (Becton-Dickinson)	PP	Plastipak® (Becton-Dickinson)®	PP
Extension set	CAIR LGL	PVC	CAIR LGL	PE/PVC
Catheter	Turbo-Flo® (Cook Medical)	PUR	Turbo-Flo® (Cook Medical)	PUR

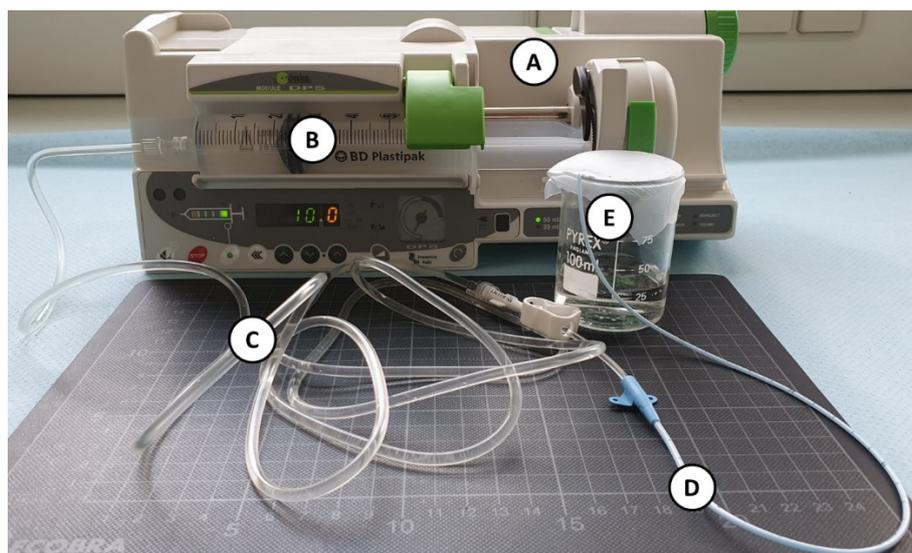


Figure 1: picture of the experimental setup in dynamic condition (A: electric syringe pump; B: 50 mL syringe; C: extension set tubing; D: Catheter; E: sampling site at the end of the infusion line)

2.3. Analysis

2.3.1. Quantitative analysis

The concentration of API in the infused solution was quantified by using a high-pressure liquid chromatography system (LC-2010HT compact system, Shimadzu, France). Analytical methods and validation data of each API are presented in previously published work (10). All three methods possessed mean accuracy, repeatability and intermediate precision coefficients lesser than 5.0%, excepted for insulin for which a slightly more important variability was noted (mean intermediate precision coefficient of 6.4%).

All samples were diluted to within theoretical calibration curve range, and if beneath quantification limit the samples were reanalyzed after adapting the dilution.

2.3.2. Expression of the results

For all three tested API, the results were expressed as the recovered percentage of the initial concentration (measured at T_i). Error bars expressed the 95% confidence interval of the mean value.

As all the tested catheters had different lengths and inner diameters, the results of API quantification was made comparable from one catheter to one another, by dividing the remaining percentage of the initial concentration by the surface contact area of the tubing.

Sorption ratios were calculated with Equation 1, and expressed as a percentage of sorption per square centimeter of tubing.

Equation 1: Calculation of the sorption rate standardized by area of contact between drug solution and tubings inner material

$$Sorption = (1 - \%_{recovered\ catheter}) \times \frac{1}{S} \times 100$$

$\%_{recovered\ catheter}$: percentage of API recovered from initial concentration at the end of the catheter

S: inner surface area (cm²)

Since the loss due to both extension sets was previously evaluated (10), the dosage was only performed at the end of the infusion line. However, the loss due specifically to the catheter (final MD of the infusion line) was estimated using Equation 2 so that it could be compared to the loss induced by the catheter alone.

Equation 2: Estimation of the loss due to the catheter only in the infusion line

$$\%loss_{catheter} = 100 - \%loss_{ext} - \%recovered$$

$\%loss_{catheter}$ = percentage of API loss due to the catheter only

$\%loss_{ext}$ = percentage of API loss due to the extension set only (data obtained from (10))

$\%recovered$ = percentage of API recovered from initial concentration at the end of the setup

2.3.3. Statistical analysis

In order to make comparison consistent with the study of extension sets alone (10), all statistical analyses were performed using Stata statistical software (version 15, StataCorp, College Station, US). Continuous parameters were expressed as mean and standard-error of mean (SEM) according to statistical distribution. The assumption of normality was studied using Shapiro-Wilk's test.

Hedge's effect size was calculated as described in (Equation 3). All the effect sizes were calculated from the standardized values calculated with Equation 2.

Statistical analysis was performed by calculating the Hedge's effect size (Equation 3).

Equation 3: Hedge's effect sizes calculation

$$ES = \frac{m_1 - m_2}{SD_{pooled}} = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}}$$

m_1 and m_2 : mean at T8 for Turbo – Flo® catheters (m_1) and other catheters (m_2)

n_1 and n_2 : sample sizes, and s_1 and s_2 : standard deviations

For a given catheter, a positive effect size was interpreted as a less important tendency to sorption compared to the Turbo-Flo® reference while a negative size effect was interpreted oppositely as a more important tendency to promote sorption. If 0 was included in the confidence interval, the result was interpreted as non-significant. Forest-plots were used to represent graphically these results.

2.3.4. Analysis of catheters inner surface

a) Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared Spectroscopy (ATR-FTIR)

ATR-FTIR spectra of the inner surface of each catheter were acquired with a spectrum 100 spectrometer (PerkinElmer) equipped with an ATR diamond crystal. All spectra were acquired from 3500 to 650 cm^{-1} , using 16 scans with a 2 cm^{-1} resolution.

b) Surface Zeta potential

In contact with an aqueous solution, a solid surface assumes a surface charge. The Zeta potential (or electrokinetic potential) describes the charging behaviour at interfaces. Surface Zeta potential is representative of the electric charge at the shear plane between the diffuse layer and the immobile layer of a material. The surface Zeta potential of the inner surface (before any drug administration) of all tested IV-tubings was assessed by measuring the streaming potential with a Surpass 3 (Anton Paar, France) equipped with a tubing cell analysis system, in a 1 mmol/L potassium chloride solution at pH 5 before analysis in order to standardize the conditions. As the catheters were too small in diameter to be analysed as such by the tubing cell analysis system, adequate skrinkable tubings provided by Anton Paar were used to insure a correct connection of the catheters in the cell.

3. Results

3.1. Study of individual medical devices

3.1.1. Syringes

When using only an electric syringe pump, paracetamol concentrations did not differ from the initial concentrations throughout the infusion for both studied flow rates (Figure 2).

A decrease in diazepam concentrations was observed for both flow rates. However, this loss was less important with the high flow rate. At T8, a loss of $39.2 \pm 2.3\%$ was observed at 1 mL/h while it was only of $11.7 \pm 1.0\%$ at 10 mL/h. During contact with the insulin solution, a loss of around 20% was observed from T0, but the concentration then remained stable at all other analytical times for the two studied flow rates.

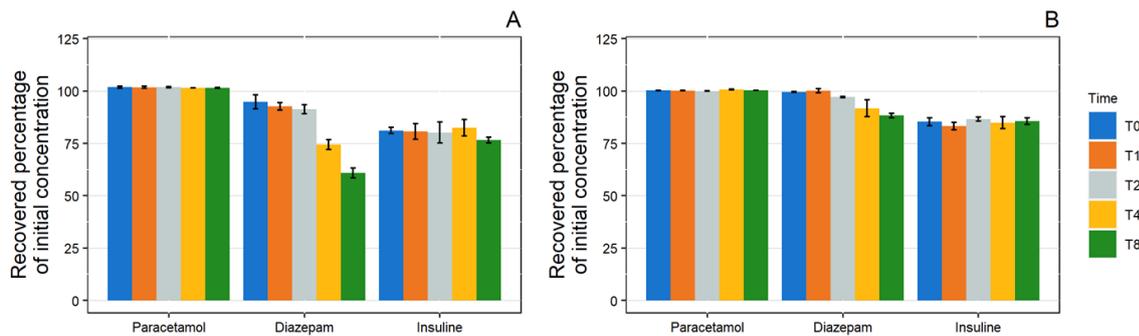


Figure 2: Evolution of the recovered percentage of initial concentration in paracetamol, diazepam and insulin in 1 mL/h dynamic condition (A) and 10 mL/h dynamic condition (B) with polypropylene syringes

A complementary study was carried out to determine which parts of the syringe were involved in the observed loss of API. Syringes containing 15 or 25 mL of a diazepam or 25 mL of an insulin solution were stored upright for 96 hours in the dark in a climate chamber. The plunger stopper was either in contact with the solution or raised to avoid contact between the stopper and the drug. As shown in supplementary data (Figure A), the diazepam concentration was of $58.8 \pm 0.8\%$ of the initial concentration after 96 hours in contact with the plunger stopper with a 15 mL fill volume. The decrease in concentration was less important for the 25 mL filling volume ($43.9 \pm 0.5\%$ at T96). However, when the drugs were not in contact with the plunger stopper, the diazepam concentration remained close to the initial concentration (less than 3% variation). The changes in insulin concentration tested with or without contact with the plunger stopper were similar.

3.1.2. Catheters

c) 1 mL/ dynamic condition

During the simulation of a 1 mL/h infusion, no significant loss of paracetamol was highlighted with any of the studied catheters (Figure 3-A). However, variable losses of diazepam were observed (Figure 3-B). At T0, diazepam concentrations were significantly reduced (loss >60%) for all the tubings except the PowerPicc® catheters, which still induced important losses of diazepam but fared a little better than the three other catheters. The most important loss was observed for silicone tubing (Lifecath®). The loss profile was similar for all tubings with the lowest concentration reached at T1. However, taking into account the internal contact surface (Supplementary data, Figure B), Blue FlexTip® and Lifecath® catheters exhibited sorption of $8.9 \pm 0.2 \%/cm^2$ and $8.4 \pm 0.1 \%/cm^2$ at T8, respectively, while the

PowerPicc® and Turbo-Flo® catheters exhibited lower sorption ratios ($4.9 \pm 0.1 \text{ \%/cm}^2$ and $6.0 \pm 0.1 \text{ \%/cm}^2$, respectively).

During insulin infusion (Figure 3-C), a loss of API of approximately 15% was observed at T0 for all catheters, but several kinetic profiles could be distinguished. The Blue FlexTip® and PowerPicc® catheters showed a maximum loss at T1, then returned to a concentration close to initial concentration at T2 but decreased again up to T8 ($39.7 \pm 9.2\%$ and $31.9 \pm 7.9\%$ respectively). The Turbo-Flo® catheters also showed a maximum loss at T1, then the concentration increased again before stabilizing at a value closer to that at T0 ($28.8 \pm 3.0\%$ loss at T8). Finally, the silicone catheters (Lifecath®) had a different profile, as insulin concentrations decreased steadily with time until T8 ($37.0 \pm 8.3\%$ loss).

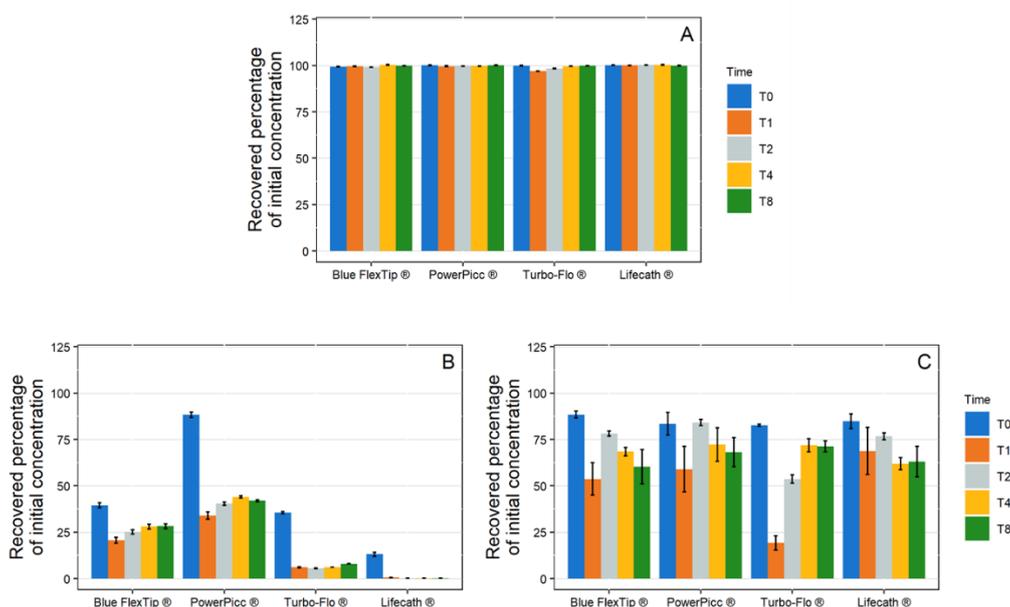


Figure 3: Evolution of the recovered percentage of initial concentration in paracetamol (A), diazepam (B) and insulin (C) in 1 mL/h dynamic condition with polyurethane catheters (Blue FlexTip®, PowerPicc® and Turbo-Flo®) and silicone catheters (Lifecath®). ($n = 3$, mean \pm standard error of the mean)

d) 10 mL/h dynamic condition

During the 10 mL/h dynamic contact experiments, paracetamol concentrations remained stable (Figure 4). The concentration of diazepam decreased in contact with each catheters, but the loss due to sorption was less important when compared to the 1 mL/h infusion. Similarly, the loss of insulin by sorption was lower with the 10 mL/h infusion than with the 1 mL/h infusion.

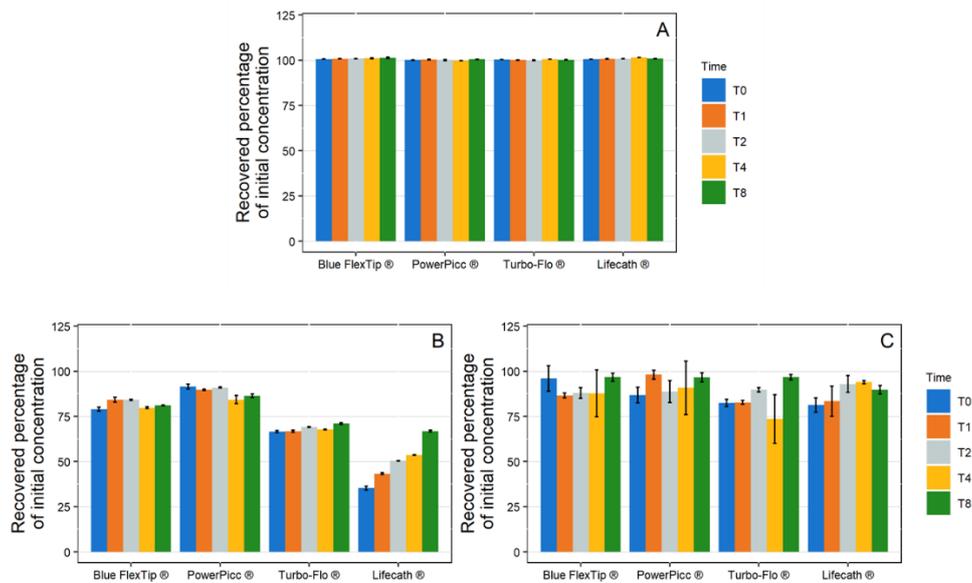


Figure 4: Evolution of the recovered percentage of initial concentration in paracetamol (A), diazepam (B) and insulin (C) in 10 mL/h dynamic condition with polyurethane catheters (Blue FlexTip®, PowerPicc® and Turbo-Flo®) and a silicone catheter (Lifecath®). ($n = 3$, mean \pm standard error of the mean)

3.1.3. Effect size (ES)

The effect size at T8 was calculated using Turbo-Flo® catheters as the reference tubing (Figure 5), as it was the one chosen in the complete setup (as explained later in paragraph 3.2.1). No significant variation (ES confidence interval including 0) between all the tested catheters was observed after paracetamol and insulin infusion at 1 mL/h. As effect size was positive after paracetamol infusion at 10 mL/h, sorption was the most important with the Turbo-Flo® catheter in this condition. For diazepam infusions, the ES was positive only for PowerPicc® catheters (comprised between 6.1 and 29.9 at 1 mL/h and between 1.7 and 9.4 at 10 mL/h). Overall, diazepam loss by sorption was significantly more important with Blue FlexTip® and Lifecath® than with Turbo-Flo® catheters, but less for PowerPicc catheters.

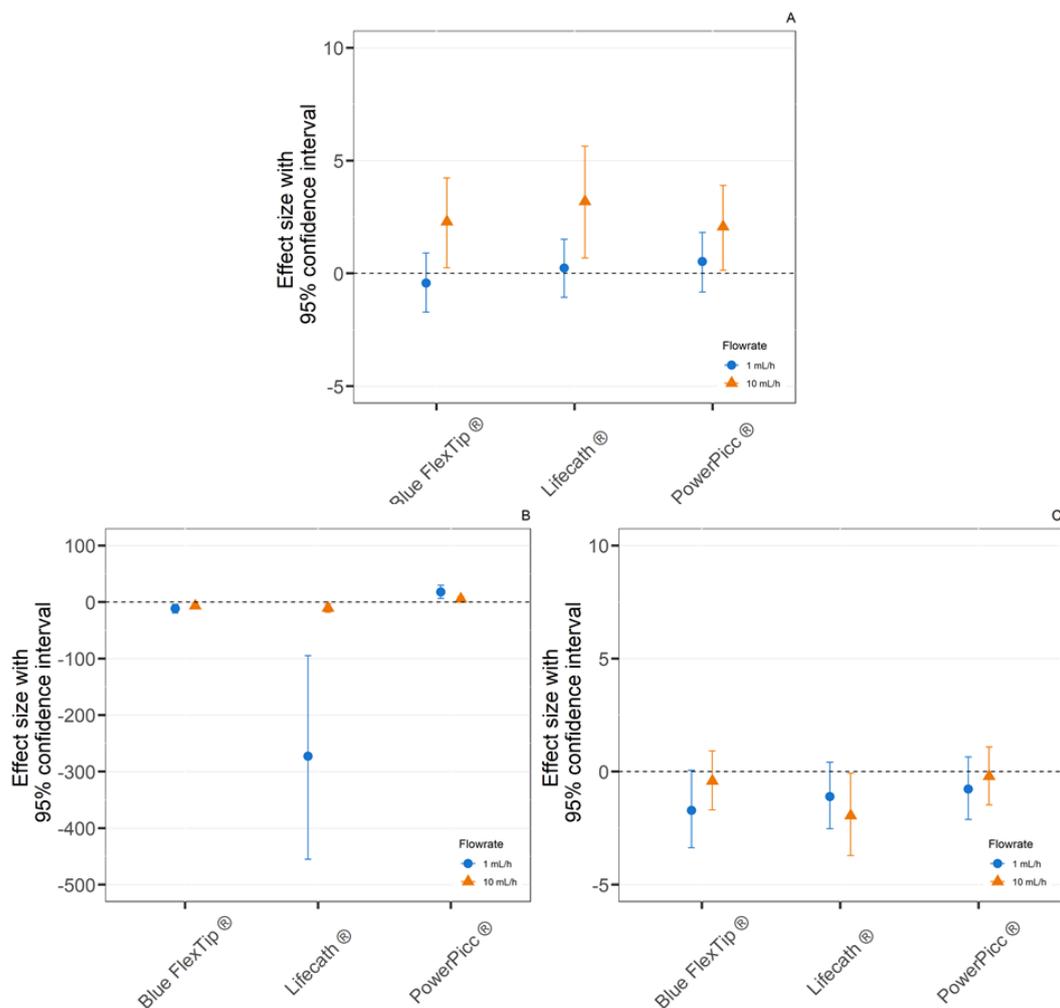


Figure 5: Effect size of the comparison between Turbo-Flo® catheter and other studied catheters after an 8h infusion at 1 mL/h and 10 mL/h of paracetamol (A), diazepam (B) and insulin (C). ($n = 3$, mean \pm 95% confidence interval)

3.1.4. ATR-FTIR

The analysis of the internal surface of the catheters by infrared spectroscopy (Figure 63) highlighted a difference of composition between the catheters. The spectra obtained for the Blue FlexTip® and PowerPicc® catheters showed a high degree of similarity in favour of a very similar composition. The Turbo-Flo® catheters exhibited a different spectrum from the other two PU catheters, particularly showing three new bands at 1739 cm^{-1} , 1717 cm^{-1} and 1244 cm^{-1} . The spectra of the Lifecath® catheters was consistent with a silicone spectrum.

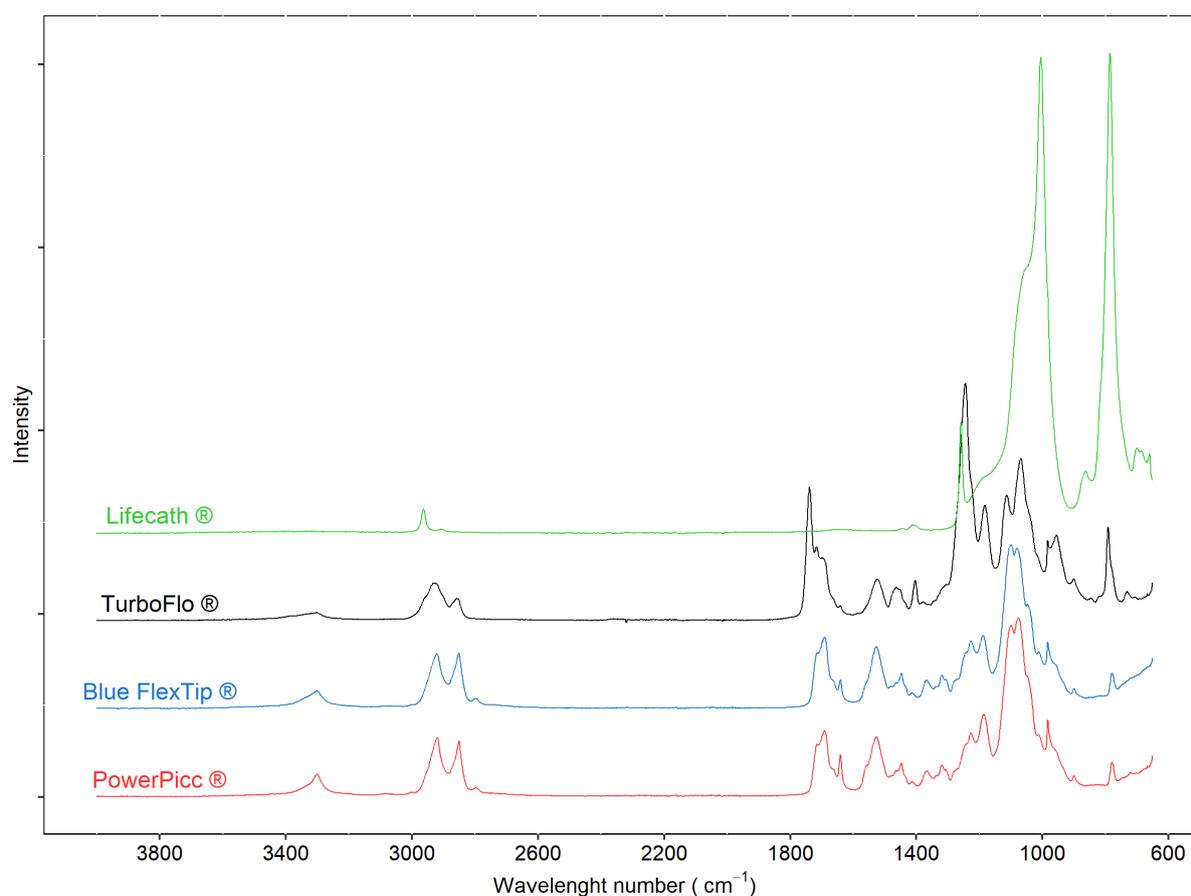


Figure 6: ATR-FTIR spectra of the inner surface of polyurethane (Blue: Blue FlexTip®; Red: PowerPicc®; Black: Turbo-Flo®) and silicone catheters (Green: Lifecath®).

3.1.5. Surface Zeta potential

Surface charge at the internal surface of the catheters was assessed by measuring surface Zeta potential. Table 3 presents Zeta potentials at a pH close to 5.0. When comparing PUR catheters (Blue FlexTip®, PowerPicc® and Turbo-Flo®), Blue FlexTip® and PowerPicc® exhibited Zeta potential values close to each other, but for Turbo-Flo catheters a lower zeta potential was observed.

Table 3: zeta potential of polyurethane (Blue FlexTip®, PowerPicc® and Turbo-Flo®) and silicone catheters (Lifecath®)

	Blue FlexTip®	PowerPICC®	Turbo-Flo®	Lifecath®
pH	5.0	5.0	4.9	5.1
Zeta potential (mV)	-30.0	-25.2	-11.8	-32.6

3.2. Complete infusion setup

3.2.1. Medical devices selection

Among the extension sets studied in our previous work, two were readily available on the French market at the time of the study (PVC and PE/PVC) and had previously showed to behave quite differently. Indeed, PVC extension sets had a strong tendency to cause sorption, whereas PE/PVC extension sets generally generated much less loss of API.

Regarding sorption ratios with all catheters, the two PICC behaving similarly (Turbo-Flo[®] was slightly more prone to sorption than PowerPicc[®]) behaved better than the Blue FlexTip[®] and Lifecath[®]. Based on the annual estimated consumption of catheters in our hospital, the use of single lumen PICC-lines is twice higher than single lumen CVC and about 40 times higher than tunnelled silicone CVC. Among the catheters, we chose a PICC-line because of the frequent use of this type of catheter in clinical practice. After analysis of the sorption induced by the different catheters on the clinical use, the Turbo-Flo[®] PICC was selected for use in the complete setup.

3.2.2. 1 mL/h dynamic condition

In the simulated low-flow infusion (1 mL/h), no significant variations from the initial paracetamol concentration were observed (Figure 7-A). During diazepam infusion (Figure 7-B), extreme losses of API were observed for both sets. In Set 1 (incorporating a PVC extension set), API concentrations decreased continuously to a maximum loss at T8 of $96.4 \pm 0.9\%$ from the initial concentration. In the case of setup 2 (incorporating a PE/PVC extension), the loss remained roughly constant from T1 to T8 and was between 83.4% and 90.9%.

During insulin infusion, API concentrations also decreased during infusion with the two tested setup (Figure 7-C). The loss of API over time followed a similar kinetic pattern: a minimum was reached at T1 then concentrations raised from T2 onwards and reached a plateau but at a much lower concentration than the initial concentration. A greater loss was observed with setup 2 ($66.1 \pm 1.2\%$) when compared with setup 1 ($54.0 \pm 5.6\%$).

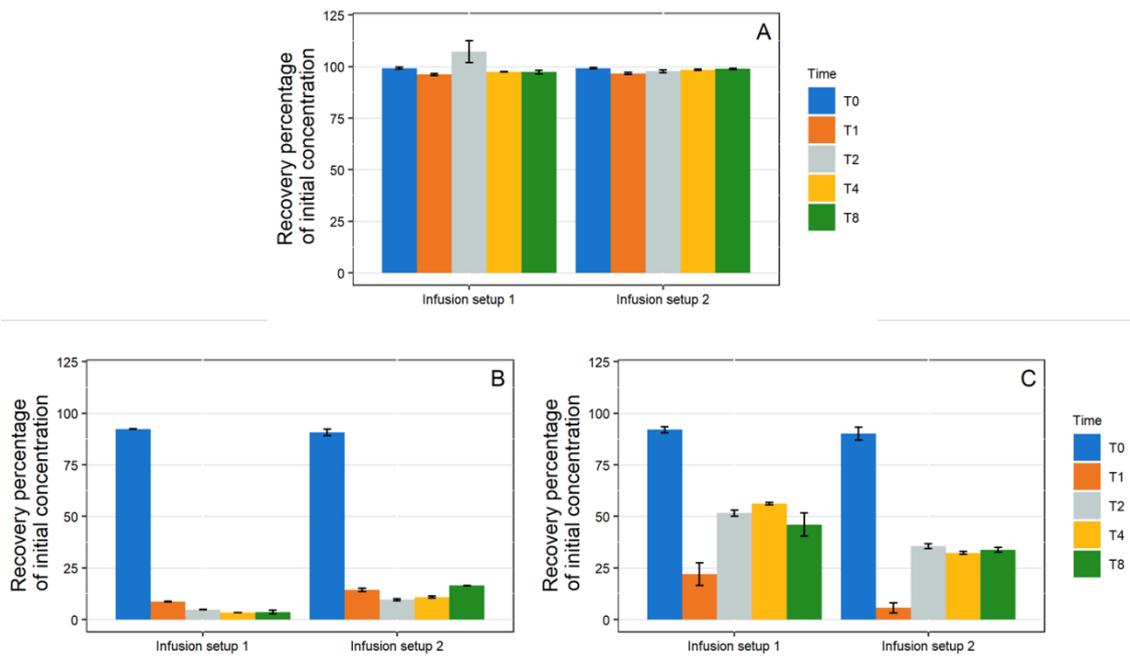


Figure 7: Evolution of the recovered percentage of initial concentration in paracetamol (A), diazepam (B) and insulin (C) in 1 mL/h dynamic condition with both complete infusion setup (Setup 1: polypropylene syringe + polyvinyl chloride extension set + Turbo-Flo polyurethane catheter; Setup 2: polypropylene syringe + polyethylene coextruded with polyvinyl chloride extension set + Turbo-Flo polyurethane catheter ($n = 3$, mean \pm standard error of the mean))

3.2.3. 10 mL/h dynamic condition

As shown in Figure 8-A, no variations in paracetamol concentration were observed during the infusion via the two setups at the 10 mL/h flow rate.

Losses of diazepam and insulin were observed during the 10 mL/h infusion, but they were overall of lesser intensity than for the 1 mL/h flowrate. For diazepam (Figure 8-B) with setup 1, a maximum loss was observed at T1 (84.0% loss) and then the concentrations increased slightly up until T8 (72.6% loss). A similar kinetic pattern was observed for setup 2, however the loss of API was greatly reduced (losses ranging from 30.8% at T1 to 17.1% at T8). During insulin infusion, for both setups a maximum loss was reached at T1 ($27.4 \pm 2.7\%$ for setup 1 and $56.0 \pm 2.0\%$ for setup 2) and then the concentrations raised back to a value close to the initial concentration and remained stable.

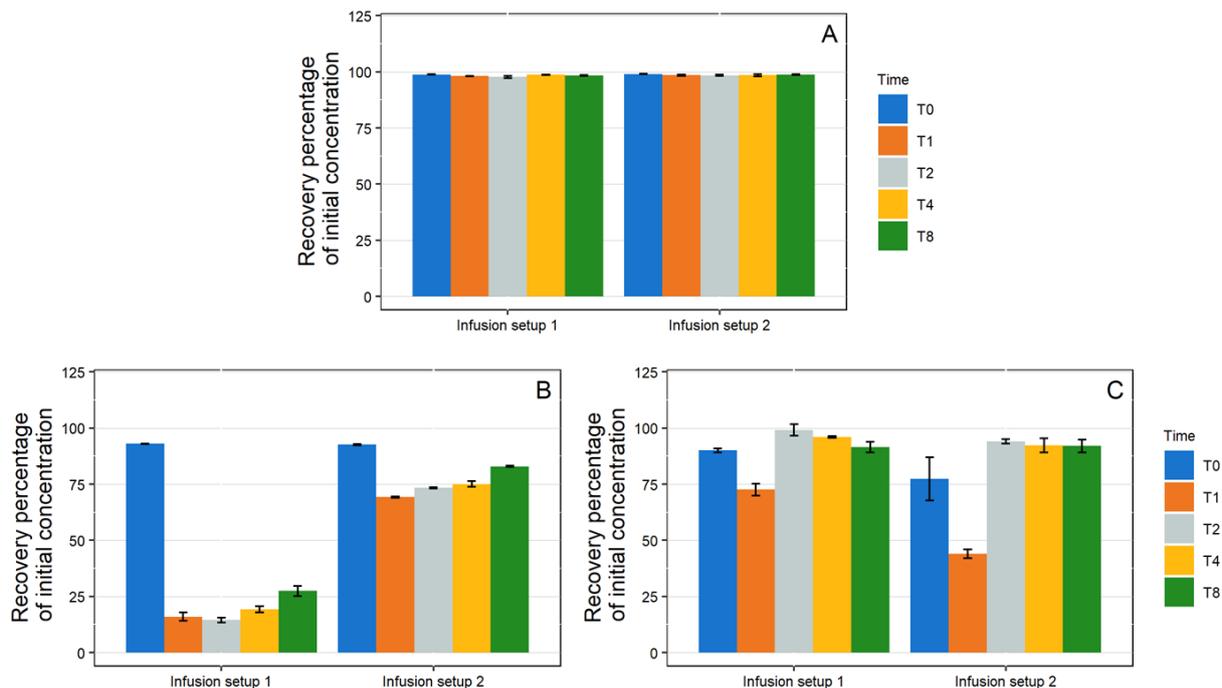


Figure 8: Evolution of the recovered percentage of initial concentration in paracetamol (A), diazepam (B) and insulin (C) in 10 mL/h dynamic condition with both complete infusion setup (Setup 1: polypropylene syringe + polyvinyl chloride extension set + Turbo-Flo polyurethane catheter; Setup 2: polypropylene syringe + polyethylene coextruded with polyvinyl chloride extension set + Turbo-Flo polyurethane catheter ($n = 3$, mean \pm standard error of the mean))

3.2.4. Setup comparison

The recovered percentage of API with isolated medical devices is shown in regard with recovered percentage of API infused through the complete infusion setup in Figure 9. The comparisons showed that the final loss was mainly due to the medical device with the highest loss (superimposition of the orange curve with the lowest diagram). In addition, the diazepam study (Figure 9-B) showed that at a flow rate of 1 mL/h, setups 1 and 2 induced similar losses, whereas the individual extension tubings had very different losses of active ingredient. This result highlighted that in the case of setup 1, the loss was mainly due to the extension tubing and the loss induced by catheter did not had a strong impact on the overall sorption. On the other hand, in setup 2, the loss due to the extension set alone is much lower, so the final loss is mainly due to the catheter. Similar phenomena were also observed with diazepam at the 10 mL/h rate and with insulin at both rates.

As summarised in Figure 10, these findings indicate that the catheter induced different losses when tested alone and when included in an infusion line. For medicines that exhibited loss of active ingredient by sorption (diazepam and insulin), the loss due to the catheter in the

complete infusion line was less than the loss it caused when alone. This result revealed a low loss due to the catheter when it was preceded by an extension set with a strong tendency to sorption. On the other hand, when the extension set caused a smaller decrease in concentration, the catheter loss was similar to that observed with isolated catheters.

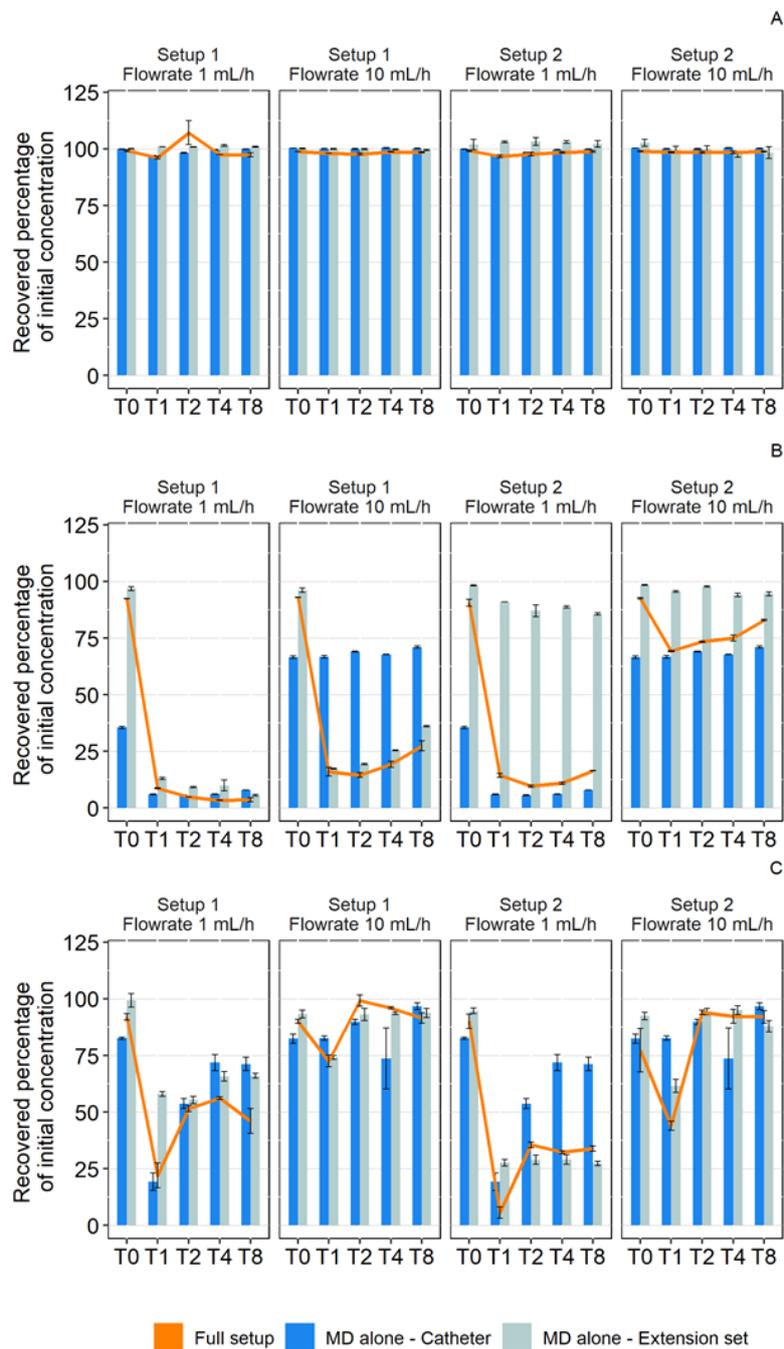


Figure 9: Comparison of the recovered percentage of initial concentration in paracetamol (A), diazepam (B) and insulin (C) during 1 mL/h and 10 mL/h dynamic contact with medical devices (MD) alone (Blue: catheter; Gray: extension set) and with a complete setup (orange). (Setup 1: polypropylene syringe + polyvinyl chloride extension set + Turbo-Flo polyurethane catheter; Setup 2: polypropylene syringe + polyethylene coextruded with polyvinyl chloride extension set + Turbo-Flo polyurethane catheter ($n = 3$, mean \pm standard error of the mean))

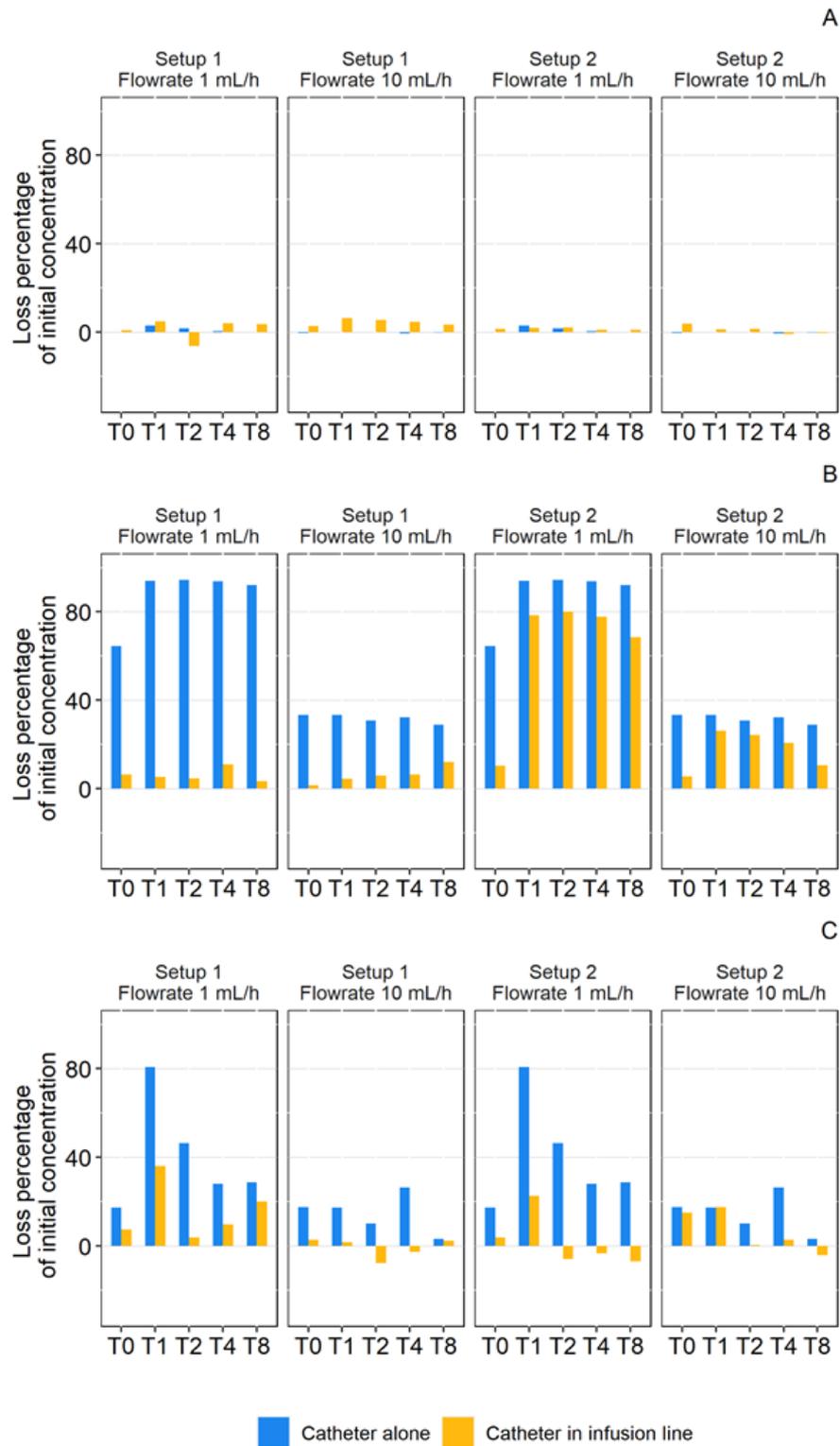


Figure 10: Comparison of the calculated loss percentage of initial concentration in paracetamol (A), diazepam (B) and insulin (C) during 1 mL/h and 10 mL/h through a catheter alone (Blue) or a catheter in an infusion line (Orange). (Setup 1: polypropylene syringe + polyvinyl chloride extension set + Turbo-Flo polyurethane catheter; Setup 2: polypropylene syringe + polyethylene coextruded with polyvinyl chloride extension set + Turbo-Flo polyurethane catheter).

4. Discussion

In this work, diazepam, insulin and paracetamol were used as models to the study the drug sorption. Diazepam acted as a model drug for absorption (6,9,14,17,18), insulin as a model of adsorption (19–21) and paracetamol as a low sorption model drug. The sorption behaviour of these models has already been well characterised (ref). The first part of this study highlighted that a loss of API due to sorption occurred with all the tested medical devices (syringes and catheters). In the second part, two complete infusion setups were compared and focused on the impact on the overall sorption when changing the extension set, comparing a highly sorptive tubing and a lower one.

The syringes were made of polypropylene, which is known to be relatively inert, but also contain a polyisoprene plunger stopper. As shown by the complementary study, the diazepam loss observed with syringes was most likely caused by the polyisoprene stopper. Insulin behaviour was different. A loss was observed since the beginning of the infusion and could have been related to a quickly saturated adsorption phenomenon.

When studied individually, all the catheters we tested induced significant losses of diazepam and insulin, which is coherent with previous studies showing the tendency of PUR tubings in medical devices to induce sorption (6,7,12,13,15). Based on FTIR spectroscopy analysis, two of the catheters were made of similar polyurethanes (Blue FlexTip® and PowerPicc®), but of different internal surface area (due to different length and inner diameter). Unexpectedly, the catheter with the lowest surface area (Blue Flex Tip® central venous catheter) was found to cause the higher loss. Two PICCs consisting of two PUR's with different chemical compositions (based on their infrared spectra) were also studied and presented different sorption profile. The difference in composition of the PowerPicc® and TurboFlo® can be an explanation for the difference between these tubings of measured surface Zeta potential. The influence of Zeta potential on sorption capacity has been previously hypothesized (10), and this result was congruent with this previous finding as the closest to zero Zeta potential was responsible for the most important loss among PUR catheters.

Silicone rubber is also known to present a risk of sorption (9,16). Among all the tested catheters, the silicone one appeared to have the highest tendency to induce diazepam sorption and was also correlated with a low surface Zeta potential. In a previous study, silicone

catheters exhibited a higher water contact angle than PUR catheters (22), indicative of a higher lipophilicity. Thus, the affinity of lipophilic drugs like diazepam for silicone catheters might be higher than for PUR catheters.

To investigate the impact of a whole infusion line on sorption phenomena, two setups using a syringe, an extension set and a catheter were studied. The two selected setups differed in the extension used, the syringe and catheter being common to both setups. Thus, the comparison of these two setups allowed to evaluate the effect of replacing an extension set with a high sorption potential (setup 1 with a PVC extension set) by an extension set with a lower potential (setup 2 with a PE/PVC extension set). In order to optimize the clinical setup, it has been suggested to decrease the length of tubing used (23) and consider the material used even if the length is short (3). The results of this study showed that changing the extension set did not optimize the whole infusion line and showed that the impact of the catheter on sorption phenomena depended on the devices preceding it in the infusion line. Indeed, when high API loss by sorption occurred before the catheter, the catheter induced little additional API loss. On the opposite, when the API loss before the catheter was low, the catheter had an important role and was mainly responsible for the loss. In order to optimize an infusion set in terms of risk of sorption, it is not sufficient to modify the extension line, but it will also be necessary to improve the catheter.

This work has shown that, in the duration of the analysis, the replacement of the extension set had few impacts on the overall sorption, even though extension set was the medical device with the highest surface contact area. The loss caused by the complete setup followed the same trend as the loss induced by most absorptive tubing in the setup but was not equal to the cumulated loss induced individually by the extension sets and the catheters. It is therefore impossible to precisely deduce complete drug sorption risks possibly induced by a complete setup by only studying individual devices. Indeed, as highlighted by this study, the total drug sorption calculated by summing-up the sorption caused by individual medical devices could be higher than the real impact in a whole clinical setup, even if the overall impact remains of course too high. It is also important to consider the position of a medical device in the setup to evaluate its potential risk. Drugs with high lipophilicity are the most likely to be impacted by sorption phenomena (24,25). The clinical impact of drug sorption can be important with anticancer or narrow therapeutic index drugs such as immunosuppressive

drugs like tacrolimus (which has a known tendency for sorption (7,26)). Studies evaluating the sorption capacity of monoclonal antibodies with infusion medical devices are scarce, but despite that class of drug being known to be at risk of adsorption with different materials (27–30), a recent study of our research team showed that bevacizumab, a monoclonal antibody used in oncology, did not seem to suffer any detectable concentration loss by sorption when infused through a complete infusion line including an infusion set and an implantable port equipped with either a silicone or a PUR catheter (22). We explained this finding by the high concentrations used clinically (6 mg/mL), which possibly masked low level of sorption. However, infusions monoclonal antibodies at lower concentrations could possibly be at risk and would need to be more thoroughly investigated. As an example of a possible option, administration bags of blinatumomab (Blinicyto®) must be prepared using a protective coating solution of polysorbate 80 to prevent protein adsorption (31).

In this work, the complete infusion setup tested was the simplest setup possible, with only a syringe, an extension set and a catheter. In clinical practice, and not only in critical care units, infusion setups can be much more complex, containing many different medical tubings or other devices like filters that are known to cause sorption of lipophilic compounds (32–35). The risks of sorption may therefore be even worse than what was assessed in this study, and further investigations are needed to fully evaluate the impact of complex infusion lines on drug sorption and patient care.

5. Conclusion

This study highlighted that silicone and PUR catheters can sometimes be at the origin of important sorption phenomena, therefore potentially exposing the patients to incomplete drug administration. Replacing a PVC extension set by a PE/PVC extension set, less prone to sorption, had no significant impact on the final drug loss in the duration of the test. Among the three PUR or silicone catheters tested, none appeared to be really better than others. The quality of the tubings used outside the patient (infusion and extension sets) has been greatly improved during the past few years and some of them are now manufactured to limit sorption risks, but a similar work still needs to be done on catheters.

Acknowledgements

The authors thank Lise Grenier for her technical help in the lab work for this study.

Competing interests

The authors declare no financial or personal competing interest that could have influence this work.

Author contribution statement

N. TOKHADZE elaborated the study design, carried out the lab work, participated in data analysis and drafted the manuscript

P. CHENNELL elaborated the study design, participated in data analysis and drafted the manuscript

B. PEREIRA carried out statistical analysis, participated in data analysis, and helped draft the manuscript

B. MAILHOT-JENSEN carried out material analysis and participated in data analysis, and helped draft the manuscript

V. SAUTOU elaborated the study design, coordinated the study and helped draft the manuscript.

All authors gave final approval for publication

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author, P. CHENNELL.

References

1. Laschi A, Sehnal N, Alarcon A, Barcelo B, Caire-Maurisier F, Delaire M, et al. Container-content compatibility studies: a pharmaceutical team's integrated approach. *PDA J Pharm Sci Technol.* août 2009;63(4):285-93.
2. Masse M, Maton M, Genay S, Blanchemain N, Barthélémy C, Décaudin B, et al. In vitro assessment of the influence of intravenous extension set materials on insulin aspart drug delivery. *PLOS ONE.* 16 août 2018;13(8):e0201623.
3. Maiguy-Foinard A, Blanchemain N, Barthélémy C, Décaudin B, Odou P. Influence of a Double-Lumen Extension Tube on Drug Delivery: Examples of Isosorbide Dinitrate and Diazepam. *PloS One.* mai 2016;11(5):e0154917.

4. Zahid N, Taylor KMG, Gill H, Maguire F, Shulman R. Adsorption of insulin onto infusion sets used in adult intensive care unit and neonatal care settings. *Diabetes Res Clin Pract.* 1 juin 2008;80(3):e11-3.
5. Jakobsson T, Shulman R, Gill H, Taylor K. The Impact of Insulin Adsorption onto the Infusion Sets in the Adult Intensive Care Unit. *J Diabetes Sci Technol Online.* janv 2009;3(1):213-4.
6. Jin S-E, You S, Jeon S, Hwang S-J. Diazepam sorption to PVC- and non-PVC-based tubes in administration sets with quantitative determination using a high-performance liquid chromatographic method. *Int J Pharm.* 15 juin 2016;506(1–2):414-9.
7. Jin S-E, Jeon S, Byon H-J, Hwang S-J. Evaluation of tacrolimus sorption to PVC- and non-PVC-based tubes in administration sets: Pump method vs. drip method. *Int J Pharm [Internet].* [cité 29 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517317304520>
8. Knopp JL, Hardy AR, Vergeer S, Chase JG. Modelling insulin adsorption in intravenous infusion sets in the intensive care unit. *IFAC J Syst Control.* 30 juin 2019;8:100042.
9. Treleano A, Wolz G, Brandsch R, Welle F. Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application. *Int J Pharm.* 18 mars 2009;369(1-2):30-7.
10. Tokhadze N, Chennell P, Bernard L, Lambert C, Pereira B, Mailhot-Jensen B, et al. Impact of alternative materials to plasticized PVC infusion tubings on drug sorption and plasticizer release. *Sci Rep.* 12 déc 2019;9(1):1-14.
11. De Muynck C, Vandenbossche GMR, Colardyn F, Remon JP. Sorption of isosorbide dinitrate to central venous catheters. *J Pharm Pharmacol.* 1 févr 1993;45(2):139-41.
12. Ley SC, Ammann J, Herder C, Dickhaus T, Hartmann M, Kindgen-Milles D. Insulin Adsorption to Catheter Materials Used for Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients: Polyethylene Versus Polyurethane—Possible Cause of Variation in Glucose Control? *Open Crit Care Med J.* 2014;7:1–6.
13. Wildgruber M, Lueg C, Borgmeyer S, Karimov I, Braun U, Kiechle M, et al. Polyurethane versus silicone catheters for central venous port devices implanted at the forearm. *Eur J Cancer.* 1 mai 2016;59:113-24.
14. Al Salloum H, Saunier J, Aymes-Chodur C, Barakat H, Yagoubi N. Impact of the nature and concentration of plasticizers on the ability of PVC to sorb drug. *Int J Pharm.* 30 déc 2015;496(2):664-75.
15. Smith JC, Davies MC, Melia CD, Denyer SP, Derrick MR. Uptake of drugs by catheters: the influence of the drug molecule on sorption by polyurethane catheters. *Biomaterials.* 1 janv 1996;17(15):1469-72.

16. Basle YL, Chennell P, Sautou V. A Sorption Study between Ophthalmic Drugs and Multi Dose Eyedroppers in Simulated Use Conditions. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 20 déc 2017;2(4):181.
17. Arruda WO, Brito Filho D, Rosa SL, Fontoura PS, Cardoso M de A. Factors affecting diazepam availability from intravenous admixture solutions. *Arq Neuropsiquiatr*. sept 1989;47(3):291-4.
18. Mason NA, Cline S, Hynneck ML, Berardi RR, Ho NF, Flynn GL. Factors affecting diazepam infusion: solubility, administration-set composition, and flow rate. *Am J Hosp Pharm*. oct 1981;38(10):1449-54.
19. Mollmann SH, Jorgensen L, Bukrinsky JT, Elofsson U, Norde W, Frokjaer S. Interfacial adsorption of insulin: Conformational changes and reversibility of adsorption. *Eur J Pharm Sci*. 1 févr 2006;27(2):194-204.
20. Mollmann SH, Bukrinsky JT, Frokjaer S, Elofsson U. Adsorption of human insulin and AspB28 insulin on a PTFE-like surface. *J Colloid Interface Sci*. 1 juin 2005;286(1):28-35.
21. Knopp JL, Bishop K, Leros T, Chase JG. Capacity of Infusion Lines for Insulin Adsorption: Effect of Flow Rate on Total Adsorption. *J Diabetes Sci Technol*. 27 sept 2019;1932296819876924.
22. Tokhadzé N, Chennell P, Cuff R, Sautou V. Do bevacizumab solutions interact with silicone or polyurethane catheters during an infusion through implantable venous access ports? *J R Soc Interface*. 27 sept 2019;16(158):20180721.
23. Yliruusi JK, Uotila JA, Kristoffersson ER. Effect of tubing length on adsorption of diazepam to polyvinyl chloride administration sets. *Am J Hosp Pharm*. nov 1986;43(11):2789-94.
24. Illum L, Bundgaard H. Sorption of drugs by plastic infusion bags. *Int J Pharm*. 1 avr 1982;10(4):339-51.
25. Kowaluk EA, Roberts MS, Polack AE. Factors affecting the availability of diazepam stored in plastic bags and administered through intravenous sets. *Am J Hosp Pharm*. mars 1983;40(3):417-23.
26. Hacker C, Verbeek M, Schneider H, Steimer W. Falsely elevated cyclosporin and tacrolimus concentrations over prolonged periods of time due to reversible adsorption to central venous catheters. *Clin Chim Acta*. juin 2014;433:62-8.
27. Hoehne M, Samuel F, Dong A, Wurth C, Mahler H-C, Carpenter JF, et al. Adsorption of Monoclonal Antibodies to Glass Microparticles. *J Pharm Sci*. 1 janv 2011;100(1):123-32.
28. Bee JS, Chiu D, Sawicki S, Stevenson JL, Chatterjee K, Freund E, et al. Monoclonal antibody interactions with micro- and nanoparticles: Adsorption, aggregation, and accelerated stress studies. *J Pharm Sci*. 1 sept 2009;98(9):3218-38.
29. Basu P, Sampathkumarkrishnan, Thirumangalathu R, Randolph TW, Carpenter JF. IgG1 Aggregation and Particle Formation Induced by Silicone–water Interfaces on Siliconized

- Borosilicate Glass Beads: A Model for Siliconized Primary Containers. *J Pharm Sci.* 1 mars 2013;102(3):852-65.
30. Majumdar S, Ford BM, Mar KD, Sullivan VJ, Ulrich RG, D'souza AJM. Evaluation of the effect of syringe surfaces on protein formulations. *J Pharm Sci.* 2011;100(7):2563-73.
 31. Summary of products characteristics : BLINCYTO [Internet]. [cité 29 juin 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003731/human_med_001921.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 32. Hauk A, Jurkiewicz E, Pahl I, Loewe T, Menzel R. Filtration membranes - Scavengers for leachables? *Eur J Pharm Sci.* 30 juill 2018;120:191-8.
 33. Gasch J, Leopold CS, Knoth H. Drug retention by inline filters – Effect of positively charged polyethersulfone filter membranes on drug solutions with low concentration. *Eur J Pharm Sci.* sept 2011;44(1-2):49-56.
 34. Besheer A. Protein adsorption to in-line filters of intravenous administration sets. *J Pharm Sci.* 27 mai 2017;
 35. Li X, Ding X, Bian C, Wu S, Chen M, Wang W, et al. Hydrophobic drug adsorption loss to syringe filters from a perspective of drug delivery. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 1 janv 2019;95:79-85.

Supplementary data

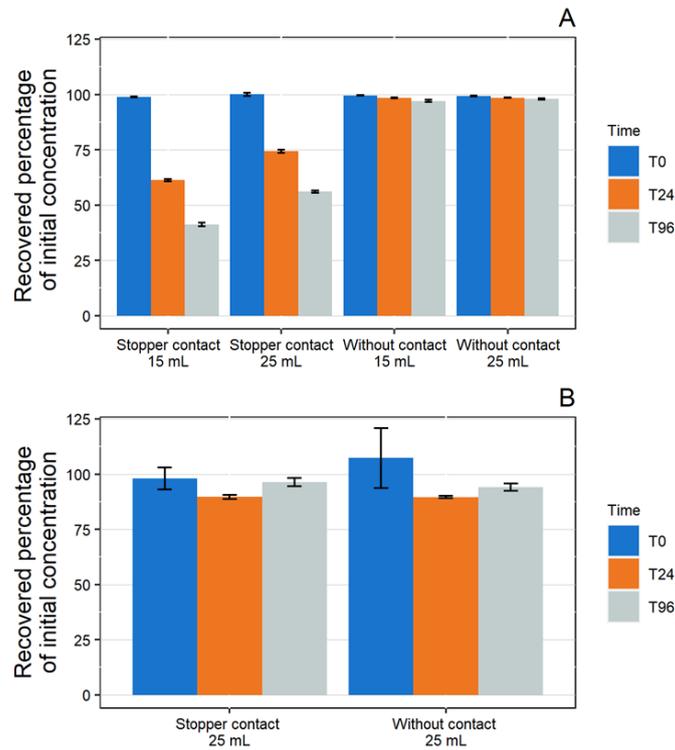


Figure FFF : Evolution of the concentration of diazepam (A) and insulin (B) relative to the initial concentration after static contact with syringes (polypropylene body only or polypropylene body + polyisoprene plunger stopper) (n = 3, mean ± standard error of the mean).

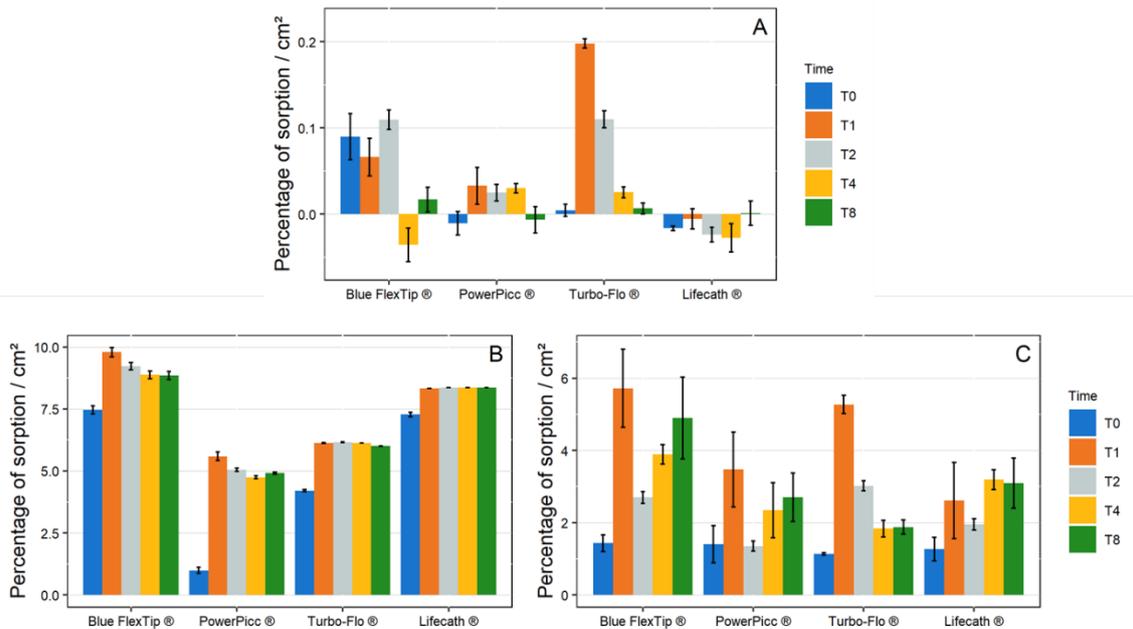


Figure GGG : Percentage of sorption/cm² of paracetamol (A), diazepam (B) and insulin (C) in 1 mL/h dynamic condition with polyurethane catheters (Blue FlexTip®, PowerPicc® and Turbo-Flo®) and silicone catheters (Lifecath®). (n = 3, mean ± standard error of the mean)

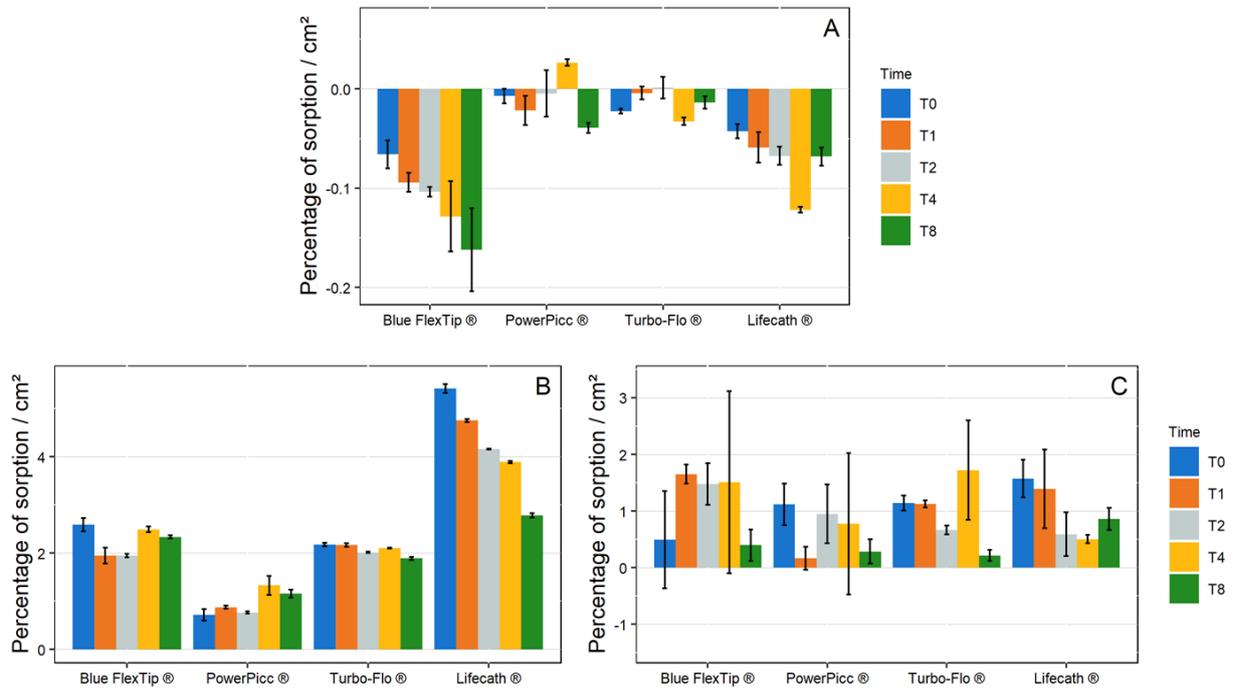


Figure HHH : Percentage of sorption/cm² of paracetamol (A), diazepam (B) and insulin (C) in 10 mL/h dynamic condition with polyurethane catheters (Blue FlexTip®, PowerPicc® and Turbo-Flo®) and silicone catheters (Lifecath®). (n = 3, mean ± standard error of the mean)

Références

1. Chidiac EJ, Haladjian R, Perov S, Kaddoum RN, Burgoyne LL. Adsorption of ropivacaine and bupivacaine onto home infusion pumps. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 4 janv 2009;25(2):190.
2. Jakobsson T, Shulman R, Gill H, Taylor K. The Impact of Insulin Adsorption onto the Infusion Sets in the Adult Intensive Care Unit. *J Diabetes Sci Technol Online.* janv 2009;3(1):213-4.
3. Jin S-E, You S, Jeon S, Hwang S-J. Diazepam sorption to PVC- and non-PVC-based tubes in administration sets with quantitative determination using a high-performance liquid chromatographic method. *Int J Pharm.* 15 juin 2016;506(1–2):414-9.
4. Maiguy-Foinard A, Blanchemain N, Barthélémy C, Décaudin B, Odou P. Influence of a Double-Lumen Extension Tube on Drug Delivery: Examples of Isosorbide Dinitrate and Diazepam. *PLoS One.* mai 2016;11(5):e0154917.
5. Ley SC, Ammann J, Herder C, Dickhaus T, Hartmann M, Kindgen-Milles D. Insulin Adsorption to Catheter Materials Used for Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients: Polyethylene Versus Polyurethane—Possible Cause of Variation in Glucose Control? *Open Crit Care Med J.* 2014;7:1–6.
6. Masse M, Maton M, Genay S, Blanchemain N, Barthélémy C, Décaudin B, et al. In vitro assessment of the influence of intravenous extension set materials on insulin aspart drug delivery. *PLOS ONE.* 16 août 2018;13(8):e0201623.
7. Knopp JL, Bishop K, Leros T, Chase JG. Capacity of Infusion Lines for Insulin Adsorption: Effect of Flow Rate on Total Adsorption. *J Diabetes Sci Technol.* 27 sept 2019;1932296819876924.
8. Treleano A, Wolz G, Brandsch R, Welle F. Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application. *Int J Pharm.* 18 mars 2009;369(1-2):30-7.
9. Cossum PA, Roberts MS. Availability of isosorbide dinitrate, diazepam and chlormethiazole, from i. v. delivery systems. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 févr 1981;19(3):181-5.
10. Yliruusi JK, Uotila JA, Kristoffersson ER. Effect of flow rate and type of i.v. container on adsorption of diazepam to i.v. administration systems. *Am J Hosp Pharm.* nov 1986;43(11):2795-9.
11. Yliruusi JK, Uotila JA, Kristoffersson ER. Effect of tubing length on adsorption of diazepam to polyvinyl chloride administration sets. *Am J Hosp Pharm.* nov 1986;43(11):2789-94.
12. Winsnes M, Jeppsson R, Sjöberg B. Diazepam Adsorption to Infusion Sets and Plastic Syringes. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1 avr 1981;25(2):93-6.

13. Illum L, Bundgaard H. Sorption of drugs by plastic infusion bags. *Int J Pharm.* 1 avr 1982;10(4):339-51.
14. Jin S-E, Park JW, Baek H, Jeon S, Park SW, Hwang S-J. Evaluation of nitroglycerin and cyclosporin A sorption to polyvinylchloride- and non-polyvinylchloride-based tubes in administration sets. *J Pharm Investig.* 28 nov 2017;1-8.
15. Jin S-E, Jeon S, Byon H-J, Hwang S-J. Evaluation of tacrolimus sorption to PVC- and non-PVC-based tubes in administration sets: Pump method vs. drip method. *Int J Pharm* [Internet]. [cité 29 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517317304520>
16. OMEDIT Centre. Bonnes Pratiques de perfusion : « Bon Usage du perfuseur par gravité » [Internet]. [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/perfuseur/co/module_module2_8.html
17. SFAR, SFPC. Socle de connaissances sur la perfusion en anesthésie réanimation. In.
18. Hossain I. Study Medical Photos: Central venous Line/ Catheter Related Infections In ICU Setting. [Internet]. Study Medical Photos. 2017 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <http://studymedicalphotos.blogspot.com/2017/04/central-venous-line-catheter-related.html>
19. POWERLINE® Central Venous Catheter [Internet]. C. R. Bard. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.crbard.com/Peripheral-Vascular/en-US/Products/POWERLINE-Central-Venous-Catheter>
20. Bonnes pratiques d'utilisation des PICC - Définition [Internet]. [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/PICC_web_gen_web/co/a-Definition.html
21. Bonnes Pratiques d'utilisation d'une Chambre à Cathéter Implantable (CCI) - Intérêt d'une CCI [Internet]. [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/chambreimplantable_web_gen_web/co/Definition.html
22. De Muynck C, Vandebossche GMR, Colardyn F, Remon JP. Sorption of isosorbide dinitrate to central venous catheters. *J Pharm Pharmacol.* 1 févr 1993;45(2):139-41.
23. Biron M. Silicones ou siloxanes - Structure et propriétés. 2007;20.
24. Bunn CW. The crystal structure of long-chain normal paraffin hydrocarbons. The "shape" of the <CH₂ group. *Trans Faraday Soc.* 1 janv 1939;35(0):482-91.
25. Carrega M, Verney V. *Matières plastiques - 4e éd.* Dunod; 2017. 704 p.
26. Hossieny N, Shaayegan V, Ameli A, Saniei M, Park CB. Characterization of hard-segment crystalline phase of thermoplastic polyurethane in the presence of butane and glycerol monosterate and its impact on mechanical property and microcellular morphology. *Polymer.* 10 mars 2017;112:208-18.
27. Biron M. *Concept, propriétés de base, monographies des TPE d'usage général.* 2012;35.

28. Marconi W, Piozzi A. Structure and Properties of Polymeric Materials. In: Barbucci R, éditeur. *Integrated Biomaterials Science* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2002 [cité 3 mars 2020]. p. 25-68. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/0-306-47583-9_2
29. Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*. Academic Press; 2012. 1610 p.
30. Autian J. Plastics in Pharmaceutical Practice and Related Fields. Part II. *J Pharm Sci*. 1 févr 1963;52(2):105-22.
31. Kalasin S, Santore MM. Non-specific adhesion on biomaterial surfaces driven by small amounts of protein adsorption. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 15 oct 2009;73(2):229-36.
32. Cai Y, Schwartz DK. Influence of Protein Surface Coverage on Anomalously Strong Adsorption Sites. *ACS Appl Mater Interfaces*. 13 janv 2016;8(1):511-20.
33. Wypych G. *Handbook of Polymers* [Internet]. Elsevier; 2012 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20110046318>
34. Määttä J, Koponen H-K, Kuisma R, Kymäläinen H-R, Pesonen-Leinonen E, Uusi-Rauva A, et al. Effect of plasticizer and surface topography on the cleanability of plasticized PVC materials. *Appl Surf Sci*. 30 mars 2007;253(11):5003-10.
35. Luan S, Zhao J, Yang H, Shi H, Jin J, Li X, et al. Surface modification of poly(styrene-*b*-(ethylene-co-butylene)-*b*-styrene) elastomer via UV-induced graft polymerization of *N*-vinyl pyrrolidone. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 1 mai 2012;93:127-34.
36. Laschi A, Sehnal N, Alarcon A, Barcelo B, Caire-Maurisier F, Delaire M, et al. Container-content compatibility studies: a pharmaceutical team's integrated approach. *PDA J Pharm Sci Technol*. août 2009;63(4):285-93.
37. Darcy PF. Drug interactions with medical plastics. *Drug Intell Clin Pharm*. oct 1983;17(10):726-31.
38. Kowaluk EA, Roberts MS, Polack AE. Interactions between drugs and intravenous delivery systems. *Am J Hosp Pharm*. mars 1982;39(3):460-7.
39. Mason NA, Cline S, Hynneck ML, Berardi RR, Ho NF, Flynn GL. Factors affecting diazepam infusion: solubility, administration-set composition, and flow rate. *Am J Hosp Pharm*. oct 1981;38(10):1449-54.
40. Kowaluk EA, Roberts MS, Polack AE. Factors affecting the availability of diazepam stored in plastic bags and administered through intravenous sets. *Am J Hosp Pharm*. mars 1983;40(3):417-23.
41. *Dyeing Theory*. In: *Physico-chemical Aspects of Textile Coloration* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cité 20 févr 2020]. p. 209-47. Disponible sur: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118725658.ch6>

42. Guo X, Chen C, Wang J. Sorption of sulfamethoxazole onto six types of microplastics. *Chemosphere*. 1 août 2019;228:300-8.
43. Wang F, Shih KM, Li XY. The partition behavior of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanesulfonamide (FOSA) on microplastics. *Chemosphere*. 1 janv 2015;119:841-7.
44. Llorca M, Schirinzi G, Martínez M, Barceló D, Farré M. Adsorption of perfluoroalkyl substances on microplastics under environmental conditions. *Environ Pollut*. 1 avr 2018;235:680-91.
45. Li J, Zhang K, Zhang H. Adsorption of antibiotics on microplastics. *Environ Pollut*. 1 juin 2018;237:460-7.
46. Aristilde L, Marichal C, Miéché-Brendlé J, Lanson B, Charlet L. Interactions of Oxytetracycline with a Smectite Clay: A Spectroscopic Study with Molecular Simulations. *Environ Sci Technol*. 15 oct 2010;44(20):7839-45.
47. Sautou V, Chopineau J. Interactions contenu/contenant : optimisation de la perfusion médicamenteuse. 1999;24(4):151-3.
48. Fick A. Ueber Diffusion. *Ann Phys*. 1855;170(1):59-86.
49. Smith JC, Davies MC, Melia CD, Denyer SP, Derrick MR. Uptake of drugs by catheters: the influence of the drug molecule on sorption by polyurethane catheters. *Biomaterials*. 1 janv 1996;17(15):1469-72.
50. Ziccardi LM, Edgington A, Hentz K, Kulacki KJ, Driscoll SK. Microplastics as vectors for bioaccumulation of hydrophobic organic chemicals in the marine environment: A state-of-the-science review. *Environ Toxicol Chem*. 2016;35(7):1667-76.
51. Nasim K, Meyer MC, Autian J. Permeation of Aromatic Organic Compounds from Aqueous Solutions through Polyethylene. *J Pharm Sci*. 1 nov 1972;61(11):1775-80.
52. Jenke DR. Modeling of Solute Sorption by Polyvinyl Chloride Plastic Infusion Bags. *J Pharm Sci*. 1 nov 1993;82(11):1134-9.
53. Ilium L, Bundgaard H, Davis SS. A constant partition model for examining the sorption of drugs by plastic infusion bags. *Int J Pharm*. 1 déc 1983;17(2):183-92.
54. Atkinson HC, Duffull SB. Prediction of drug loss from PVC infusion bags. *J Pharm Pharmacol*. 1991;43(5):374-6.
55. Roberts MS, Cossum PA, Kowaluk EA, Polack AE. Factors affecting the availability of organic nitrates from plastic infusion systems: structure of organic nitrate, nature of plastic and effect of temperature. *Int J Pharm*. 1 déc 1983;17(2):145-59.
56. Vergadou N, Theodorou DN. Molecular Modeling Investigations of Sorption and Diffusion of Small Molecules in Glassy Polymers. *Membranes* [Internet]. 8 août 2019 [cité 13 févr 2020];9(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723301/>

57. Broschard TH, Glowienke S, Bruen US, Nagao LM, Teasdale A, Stults CLM, et al. Assessing safety of extractables from materials and leachables in pharmaceuticals and biologics – Current challenges and approaches. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1 nov 2016;81:201-11.
58. European Chemicals Agency. Consolidated version of the CLP Regulation [Internet]. 2008 [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/regulations/clp/legislation>
59. Union Européenne. Règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux. 4 mai 2017;
60. Bouattour Y, Chennell P, Wasiak M, Jouannet M, Sautou V. Stability of an ophthalmic formulation of polyhexamethylene biguanide in gamma-sterilized and ethylene oxide sterilized low density polyethylene multidose eyedroppers. *PeerJ* [Internet]. 18 avr 2018 [cité 21 oct 2019];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5910790/>
61. Chemicalize - Instant Cheminformatics Solutions [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <https://chemicalize.com/#/>
62. Arruda WO, Brito Filho D, Rosa SL, Fontoura PS, Cardoso M de A. Factors affecting diazepam availability from intravenous admixture solutions. *Arq Neuropsiquiatr*. sept 1989;47(3):291-4.
63. Fuloria M, Friedberg MA, DuRant RH, Aschner JL. Effect of Flow Rate and Insulin Priming on the Recovery of Insulin From Microbore Infusion Tubing. *Pediatrics*. 1 déc 1998;102(6):1401-6.
64. Hewson MP, Nawadra V, Oliver JR, Odgers C, Plummer JL, Simmer K. Insulin infusions in the neonatal unit: Delivery variation due to adsorption. *J Paediatr Child Health*. 2000;36(3):216-20.
65. Zahid N, Taylor KMG, Gill H, Maguire F, Shulman R. Adsorption of insulin onto infusion sets used in adult intensive care unit and neonatal care settings. *Diabetes Res Clin Pract*. 1 juin 2008;80(3):e11-3.
66. Johnson CA, Amidon G, Reichert JE, Porter WR. Adsorption of insulin to the surface of peritoneal dialysis solution containers. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. nov 1983;3(3):224-8.
67. Mollmann SH, Jorgensen L, Bukrinsky JT, Elofsson U, Norde W, Frokjaer S. Interfacial adsorption of insulin: Conformational changes and reversibility of adsorption. *Eur J Pharm Sci*. 1 févr 2006;27(2):194-204.
68. Mollmann SH, Bukrinsky JT, Frokjaer S, Elofsson U. Adsorption of human insulin and AspB28 insulin on a PTFE-like surface. *J Colloid Interface Sci*. 1 juin 2005;286(1):28-35.
69. Ghaedi M, Hajjati S, Mahmudi Z, Tyagi I, Agarwal S, Maity A, et al. Modeling of competitive ultrasonic assisted removal of the dyes – Methylene blue and Safranin-O using Fe₃O₄ nanoparticles. *Chem Eng J*. 15 mai 2015;268:28-37.

70. Knopp JL, Hardy AR, Vergeer S, Chase JG. Modelling insulin adsorption in intravenous infusion sets in the intensive care unit. *IFAC J Syst Control*. 30 juin 2019;8:100042.
71. Giles CH, Smith D, Huitson A. A general treatment and classification of the solute adsorption isotherm. I. Theoretical. *J Colloid Interface Sci*. 1 juin 1974;47(3):755-65.
72. Giles CH, MacEwan TH, Nakhwa SN, Smith D. Studies in adsorption. Part XI. A system of classification of solution adsorption isotherms, and its use in diagnosis of adsorption mechanisms and in measurement of specific surface areas of solids. *J Chem Soc Resumed*. 1 janv 1960;(0):3973-93.
73. Langmuir I. THE ADSORPTION OF GASES ON PLANE SURFACES OF GLASS, MICA AND PLATINUM. *J Am Chem Soc*. 1 sept 1918;40(9):1361-403.
74. Hollinger G. Spectroscopies de photoélectrons: XPS ou ESCA et UPS. 1986;21.
75. Wagner MS, McArthur SL, Shen M, Horbett TA, Castner DG. Limits of detection for time of flight secondary ion mass spectrometry (ToF-SIMS) and X-ray photoelectron spectroscopy (XPS): detection of low amounts of adsorbed protein. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2002;13(4):407-28.
76. Sharma SK, éditeur. *Handbook of Materials Characterization* [Internet]. Springer International Publishing; 2018 [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9783319929545>
77. Rivoal J-C, Frétiigny C. *Microscopie à force atomique (AFM)*. 2005;23.
78. Eroshenko D, Morozov I, Korobov V. The Role of Plasma, Albumin, and Fibronectin in Staphylococcus epidermidis Adhesion to Polystyrene Surface. *Curr Microbiol*. 1 juin 2015;70(6):846-53.
79. Yu L, Lu Z, Gan Y, Liu Y, Li CM. AFM study of adsorption of protein A on a poly(dimethylsiloxane) surface. *Nanotechnology*. juin 2009;20(28):285101.
80. Vickerman JC, Gilmore IS. *Surface Analysis: The Principal Techniques*. John Wiley & Sons; 2011. 723 p.
81. Gongadze E. Classical Models of the Interface Between an Electrode and an Electrolyte [Internet]. COMSOL conference; 2009 [cité 25 nov 2019]; Milan. Disponible sur: <https://www.comsol.com/paper/classical-models-of-the-interface-between-an-electrode-and-an-electrolyte-6594>
82. Rapaport DC. Basic molecular dynamics. In: *The Art of Molecular Dynamics Simulation*. 2004.
83. Allen MP, Tildesley DJ. *Computer Simulation of Liquids: Second Edition* [Internet]. Oxford University Press; 2017 [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/oso/9780198803195.001.0001/oso-9780198803195>

84. Griebel M, Knapek S, Zumbusch G. Numerical Simulation in Molecular Dynamics: Numerics, Algorithms, Parallelization, Applications [Internet]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2007 [cité 6 mars 2020]. (Texts in Computational Science and Engineering). Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9783540680949>
85. Wang J, Wolf RM, Caldwell JW, Kollman PA, Case DA. Development and testing of a general amber force field. *J Comput Chem*. 15 juill 2004;25(9):1157-74.
86. Hernandez MZ, Silva JBPD, Longo RL. Chemometric study of liquid water simulations. I. The parameters of the TIP4P model potential. *J Comput Chem*. 2003;24(8):973-81.
87. Karayiannis NCh, Giannousaki AE, Mavrantzas VG, Theodorou DN. Atomistic Monte Carlo simulation of strictly monodisperse long polyethylene melts through a generalized chain bridging algorithm. *J Chem Phys*. 15 sept 2002;117(11):5465-79.
88. Mark JE. Physical properties of polymers handbook, 2nd edition. 2007.
89. Hockney RW, Eastwood JW. Computer simulation using particles. USA: Taylor & Francis, Inc.; 1988. 564 p.
90. Belhadj M, Alper HE, Levy RM. Molecular dynamics simulations of water with Ewald summation for the long range electrostatic interactions. *Chem Phys Lett*. 12 avr 1991;179(1):13-20.
91. Fincham D. Optimisation of the Ewald Sum for Large Systems. *Mol Simul*. 1 avr 1994;13(1):1-9.
92. Klauda JB, Wu X, Pastor RW, Brooks BR. Long-Range Lennard-Jones and Electrostatic Interactions in Interfaces: Application of the Isotropic Periodic Sum Method. *J Phys Chem B*. 3 mai 2007;111(17):4393-400.
93. Gibbs JWA du texte. Elementary principles in statistical mechanics developed with especial reference to the rational foundation of thermodynamics / by J. Willard Gibbs,... [Internet]. 1902 [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k99748x>
94. Garnier L, Devémy J, Bonal C, Malfreyt P. Calculations of potential of mean force: application to ion-pairs and host-guest systems. *Mol Phys*. 18 août 2018;116(15-16):1998-2008.
95. Garnier L, Bonal C, Malfreyt P. Thermodynamics of Supramolecular Associations with Macrocylic Water-Soluble Hosts. *ACS Omega*. 1 oct 2019;4(16):16899-905.
96. Jorgensen WL, Ravimohan C. Monte Carlo simulation of differences in free energies of hydration. *J Chem Phys*. 15 sept 1985;83(6):3050-4.
97. Buckner JK, Jorgensen WL. Energetics and hydration of the constituent ion pairs of tetramethylammonium chloride. *J Am Chem Soc*. 1 mars 1989;111(7):2507-16.

98. Straatsma TP, Berendsen HJC. Free energy of ionic hydration: Analysis of a thermodynamic integration technique to evaluate free energy differences by molecular dynamics simulations. *J Chem Phys.* 1 nov 1988;89(9):5876-86.
99. Pearlman DA. Determining the contributions of constraints in free energy calculations: Development, characterization, and recommendations. *J Chem Phys.* 1 juin 1993;98(11):8946-57.
100. Kumar S, Rosenberg JM, Bouzida D, Swendsen RH, Kollman PA. THE weighted histogram analysis method for free-energy calculations on biomolecules. I. The method. *J Comput Chem.* 1992;13(8):1011-21.
101. Souaille M, Roux B. Extension to the weighted histogram analysis method: combining umbrella sampling with free energy calculations. *Comput Phys Commun.* 15 mars 2001;135(1):40-57.
102. Darve E, Rodríguez-Gómez D, Pohorille A. Adaptive biasing force method for scalar and vector free energy calculations. *J Chem Phys.* 11 avr 2008;128(14):144120.
103. Comer J, Gumbart JC, Hénin J, Lelièvre T, Pohorille A, Chipot C. The Adaptive Biasing Force Method: Everything You Always Wanted To Know but Were Afraid To Ask. *J Phys Chem B.* 22 janv 2015;119(3):1129-51.
104. Feenstra P, Brunsteiner M, Khinast J. Prediction of drug-packaging interactions via molecular dynamics (MD) simulations. *Int J Pharm.* 15 juill 2012;431(1):26-32.
105. Feenstra P, Brunsteiner M, Khinast J. Investigation of Migrant–Polymer Interaction in Pharmaceutical Packaging Material Using the Linear Interaction Energy Algorithm. *J Pharm Sci.* 1 oct 2014;103(10):3197-204.
106. Hedges LV. Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect size and Related Estimators. *J Educ Stat.* 1 juin 1981;6(2):107-28.
107. Al Salloum H, Saunier J, Aymes-Chodur C, Barakat H, Yagoubi N. Impact of the nature and concentration of plasticizers on the ability of PVC to sorb drug. *Int J Pharm.* 30 déc 2015;496(2):664-75.
108. Tokhadze N, Chennell P, Bernard L, Lambert C, Pereira B, Mailhot-Jensen B, et al. Impact of alternative materials to plasticized PVC infusion tubings on drug sorption and plasticizer release. *Sci Rep.* 12 déc 2019;9(1):1-14.
109. Wildgruber M, Lueg C, Borgmeyer S, Karimov I, Braun U, Kiechle M, et al. Polyurethane versus silicone catheters for central venous port devices implanted at the forearm. *Eur J Cancer.* 1 mai 2016;59:113-24.
110. Park KH, Park CK, Park J, Jeon S, Bang S-I, Kim J-H, et al. Drug Adsorption Behavior of Polyolefin Infusion Tube Compared to PVC and PU. 2014;333-7.

111. Basle YL, Chennell P, Sautou V. A Sorption Study between Ophthalmic Drugs and Multi Dose Eyedroppers in Simulated Use Conditions. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 20 déc 2017;2(4):181.
112. Goldberg PA, Kedves A, Walter K, Groszmann A, Belous A, Inzucchi SE. « Waste Not, Want Not »: Determining the Optimal Priming Volume for Intravenous Insulin Infusions. *Diabetes Technol Ther*. 1 oct 2006;8(5):598-601.
113. Tokhadzé N, Chennell P, Cueff R, Sautou V. Do bevacizumab solutions interact with silicone or polyurethane catheters during an infusion through implantable venous access ports? *J R Soc Interface*. 27 sept 2019;16(158):20180721.
114. Hacker C, Verbeek M, Schneider H, Steimer W. Falsely elevated cyclosporin and tacrolimus concentrations over prolonged periods of time due to reversible adsorption to central venous catheters. *Clin Chim Acta*. juin 2014;433:62-8.
115. de Jonge ME, Mathôt RAA, van Dam SM, Rodenhuis S, Beijnen JH. Sorption of Thiotepa to Polyurethane Catheter Causes Falsely Elevated Plasma Levels. *Ther Drug Monit*. juin 2003;25(3):261–263.
116. Shaefer MS, Collier DS, Haven MC, Langnas AN, Stratta RJ, Donovan JP, et al. Falsely elevated fk-506 levels caused by sampling through central venous catheters. *Transplantation*. août 1993;56(2):475-6.
117. Wright DFB, Al-Sallami HS, Jackson PM, Reith DM. Falsely elevated vancomycin plasma concentrations sampled from central venous implantable catheters (portacaths). *Br J Clin Pharmacol*. nov 2010;70(5):769-72.
118. Vercaigne LM, Sitar DS, Penner SB, Bernstein K, Wang GQ, Burczynski FJ. Antibiotic-Heparin Lock: In Vitro Antibiotic Stability Combined with Heparin in a Central Venous Catheter. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2000;20(4):394-9.
119. Carratalà J, Niubó J, Fernández-Sevilla A, Juvé E, Castellsagué X, Berlanga J, et al. Randomized, Double-Blind Trial of an Antibiotic-Lock Technique for Prevention of Gram-Positive Central Venous Catheter-Related Infection in Neutropenic Patients with Cancer. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 1999;43(9):2200-4.
120. Young JB, Pratt CM, Farmer JA, Luck JC, Fennell WH, Roberts R. Specialized delivery systems for intravenous nitroglycerin: Are they necessary? *Am J Med*. 22 juin 1984;76(6, Part 1):27-37.
121. Plimpton S. Fast Parallel Algorithms for Short-Range Molecular Dynamics. :42.
122. Busing WR. X-ray diffraction study of disorder in Allied Spectra-1000 polyethylene fibers. *Macromolecules*. 1 oct 1990;23(21):4608-10.
123. Martínez L, Andrade R., Birgin E. G., Martínez J. M. PACKMOL: A package for building initial configurations for molecular dynamics simulations. *J Comput Chem*. 19 févr 2009;30(13):2157-64.

124. Schneider T, Stoll E. Molecular-dynamics study of a three-dimensional one-component model for distortive phase transitions. *Phys Rev B*. 1 févr 1978;17(3):1302-22.
125. Berendsen HJC, Postma JPM, van Gunsteren WF, DiNola A, Haak JR. Molecular dynamics with coupling to an external bath. *J Chem Phys*. 15 oct 1984;81(8):3684-90.
126. Guo X, Liu Y, Wang J. Sorption of sulfamethazine onto different types of microplastics: A combined experimental and molecular dynamics simulation study. *Mar Pollut Bull*. 1 août 2019;145:547-54.
127. Stenqvist O, Curelaru I, Linder L-E, Gustavsson B. Stiffness of Central Venous Catheters. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1983;27(2):153-7.
128. Shintani H, Kikuchi H, Nakamura A. Effects of gamma-ray irradiation on the change of characteristics of polyurethane. *Polym Degrad Stab*. 1 janv 1991;32(1):17-30.
129. Shintani H, Nakamura A. Degradation and cross-linking of polyurethane irradiated by gamma-rays. *Polym Degrad Stab*. 1 janv 1991;32(2):191-208.
130. Martínez-Pardo MaE, Vera-Graziano R. Gamma radiation induced crosslinking of polyethylene/ethylene—vinylacetate blends. *Radiat Phys Chem*. 1 janv 1995;45(1):93-102.
131. Cota SS, Vasconcelos V, Senne Jr. M, Carvalho LL, Rezende DB, Côrrea RF. Changes in mechanical properties due to gamma irradiation of high-density polyethylene (HDPE). *Braz J Chem Eng*. juin 2007;24(2):259-65.
132. Manas D, Ovsik M, Mizera A, Manas M, Hylova L, Bednarik M, et al. The Effect of Irradiation on Mechanical and Thermal Properties of Selected Types of Polymers. *Polymers*. févr 2018;10(2):158.
133. Silindir M, Özer Y. The Effect of Radiation on a Variety of Pharmaceuticals and Materials Containing Polymers. *PDA J Pharm Sci Technol*. 1 mars 2012;66(2):184-99.

Résumé

Étude des phénomènes de sorption entre médicaments et dispositifs médicaux de la perfusion : approche empirique et fondamentale par simulation moléculaire

Lors de la perfusion de médicaments via des dispositifs médicaux (DM) à base de matériaux polymères, des phénomènes de sorption peuvent entraîner une perte de principe actif (PA) et donc le risque de ne pas administrer la bonne dose au patient, induisant ainsi une diminution voire une perte de l'activité thérapeutique. Le but de ce travail était dans un premier temps d'étudier expérimentalement les interactions de trois PA (diazépam, paracétamol et insuline) avec des DM isolés et avec des DM au sein d'un montage complet de perfusion composé d'une seringue, d'un prolongateur et d'un cathéter. Le suivi de la concentration en PA dans la solution a été réalisé par chromatographie liquide et les matériaux ont été analysés par spectroscopie infrarouge et mesure du potentiel zêta de surface. Dans un second temps, les interactions entre deux matériaux (Polychlorure de vinyle et Polyéthylène) et deux PA (paracétamol et diazépam) ont été simulées par des méthodes de dynamique moléculaire.

Ce travail a permis de mettre en évidence des pertes de PA par sorption au contact de chacun des DM. Certains matériaux sont apparus comme étant plus à risque de sorption (Polychlorure de vinyle, Polyuréthane, Silicone) que d'autres (Polyéthylène, Styrène-Ethylènebutadiène-Styrène). Pour le montage complet, si des possibilités d'amélioration existent avec les prolongateurs commerciaux, il n'en va pas de même avec les cathéters, le choix des matériaux disponibles sur le marché étant limité. Les méthodes d'analyse de surface des matériaux ont permis d'apporter de nouveaux éléments permettant une meilleure compréhension des phénomènes à l'interface matériau/médicament. Enfin, l'utilisation des méthodes de simulation numérique des interactions par dynamique moléculaire dans l'étude des phénomènes de sorption constituait une approche inédite et a permis d'objectiver certains phénomènes difficilement accessibles par l'expérience. Cette technique a notamment permis de mettre en évidence le positionnement du principe actif vis-à-vis de la surface du matériau, et le calcul des PMF de différencier les phénomènes d'absorption et d'adsorption.

Mots clés :

Sorption ; Analyse de surface ; Dispositifs médicaux ; Perfusion ; Dynamique moléculaire ; Principes actifs ; Médicaments

Abstract

Study of sorption phenomena between drugs and medical devices used in infusion: empirical and fundamental approach by molecular simulation

When infusing drugs via polymer based medical devices (MD), sorption phenomena can induce a loss of active pharmaceutical ingredient (API) and thus the risk of not administering the right dose to the patient, inducing then a decrease or even loss of therapeutic activity. The aim of this work was first to experimentally study the interactions of three API (diazepam, paracetamol and insulin) with MD alone and with MD within a complete infusion setup composed of a syringe, an extension and a catheter. API concentration was assessed by liquid chromatography and materials were characterized by infrared spectroscopy and surface zeta potential measurements. In a second time, the interactions between two materials (Polyvinyl chloride and Polyethylene) and two API (paracetamol and diazepam) were simulated by molecular dynamics methods.

This work allowed highlighting losses of API by sorption in contact with each of the MD. Some materials appeared to be more at risk of sorption (Polyvinyl chloride, Polyurethane, Silicone) than others (Polyethylene, Styrene-Ethylene-Butadiene-Styrene). For the complete setup, even if some improvements are possible with commercially available extension sets, the situation is more difficult in the case of catheters since the choice of existing materials is limited. Material surface analysis methods have provided new elements for a better understanding of the phenomena at the material/drug interface. Then, the use of simulation of interactions by molecular dynamics in the study of sorption phenomena was a novel approach and abled to highlight phenomena that were difficult to obtain experimentally. Particularly, this technique allowed to follow the position of the API with respect to the surface of the material, and the calculation of PMF to differentiate absorption and adsorption phenomena.

Keywords:

Sorption; Surface analysis; Medical devices; Infusion; Molecular dynamics; Active Pharmaceutical ingredients; Medications