



Incompatibilités DM/Médicament ou Matériau dans le temps

Exemples utiles/non utiles : perfuseurs, diffuseurs, seringues

Bertrand Décaudin

Service Pharmacie Stérilisation
Centre Hospitalier de Dunkerque

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

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin

Phénomènes observés

■ Phénomènes de sorption

- Premiers travaux ⇔ 1974
- Principe actif intact → Paroi
 - Adsorption
 - Absorption
- Principes actifs concernés
 - Nitroglycérine, diazépam, warfarine, vitamine A, dactinomycine, insuline...

Moorhacht P, Chiou WL. Interactions between drugs and plastic intravenous fluid bags: I. Sorption studies in 17 drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1974; 31: 72-78

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin

Phénomènes observés

■ Adsorption

- Interaction molécule de PA $\Leftrightarrow$ surface du dispositif
- Impact ++ $\Leftrightarrow$ PA en faible concentration en solution
 - ➔ Phénomène de saturation des sites de liaison à la surface du dispositif

Trissel LA. Drug stability and compatibility issues in drug delivery. *Cancer Bull.* 1990; 42: 393-8

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin

Phénomènes observés

■ Absorption

- Pénétration du PA à l'intérieur du dispositif
 - Exemple type
 - ➔ PA lipophile et plastifiant type phtalates
 - ➔ PE ou PP pour PA lipophile

Trissel LA. Drug stability and compatibility issues in drug delivery. *Cancer Bull.* 1990; 42: 393-8

Illium L, Bundgaard H. Sorption of drugs by plastic infusion bags. *Int J Pharmaceutics.* 1982; 10: 339-51

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin

Phénomènes observés

■ Phénomènes d'extraction

- Premiers travaux ⇔ 1974
- Relargage de plastifiants (++) et d'autres additifs
 - ⚠ ne concerne pas que le PVC
- Impact ++ ⇔ tensio-actifs, produits lipophiles (i.e. cremophor)
 - Concentration, longueur du tube, débit, température de contact

Moorhacht P, Chiou WL. Interactions between drugs and plastic intravenous fluid bags: II. Leaching of chemicals from bags containing various solvent media. *Am J Hosp Pharm.* 1974; 31: 149-52

Kambia K et al. Evolution of childhood exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate from perfusion kits during long-term parenteral nutrition. *Int J Pharm.* 2003; 262(83)

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin

Normes

- ISO 10993 ⇔ Évaluation du risque biologique des DM
 - ISO 10993-1 → Catégorisation des DM
 - Évaluation risque biologique
 - Évaluation risque chimique
 - ISO 10993-12, 17 et 18
 - Risque chimique, molécules extractibles
- NF S93-025 ⇔ Diffuseurs portables de médicaments
 - *Le fabricant du dispositif doit mener des études expérimentales lui permettant de déterminer la stabilité et la compatibilité de la solution médicamenteuse avec ledit dispositif, aux conditions normales d'utilisation.*

Recommandations

■ Europharmat/Gerpac

- *Les matériaux de tous les dispositifs utilisés doivent avoir fait l'objet d'études de validation des compatibilités contenant/contenu avec les médicaments à risque toxique utilisés dans l'établissement.*

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin

Extraction

■ DEHP

- Médicaments
- Nutrition parentérale
- Transfusion
- CEC
- AREC
- Dialyse

Procedure	DEHP dose (mg/kg/day)	
	Adult (70 kg)	Neonate (4 kg)
Infusion of crystalloid IV solutions	0.005	0.03
IV infusion of drugs requiring pharmaceutical vehicles for solubilization		
When administered according to manufacturer's instructions	0.04	0.03
When stored mixed and stored at room temperature for 24 hr	0.15	
TPN administration		
Without added lipid	0.03	0.03
With added lipid	0.13	2.5
Administered via EVA bag and PVC tubing	0.06	
Blood transfusion		
Trauma patient	8.5	
Transfusion/ECMO in adult patient	3.0	
Exchange transfusion/neonate		22.6
Replacement transfusion/neonate in NICU		0.3
Replacement transfusion/correction of anemia in patients receiving chemotherapy and in patients with sickle cell disease	0.09	
Replacement transfusion/surgical patient undergoing CABG	0.28	
Treatment of clotting disorders with cryoprecipitate	0.03	
Cardiopulmonary bypass		
CABG	1	
Orthotopic heart transplant	0.3	
Artificial heart transplant	2.4	
ECMO		14
Apheresis	0.03	
Hemodialysis	0.36	
Peritoneal dialysis	< 0.01	
Enteral nutrition	0.14	0.14



Extraction

■ Exemples DEHP – Tubulure PVC

Produits perfusés	Résultats
Nutrition parentérale avec lipides	Exposition : 0.8 à 2 mg DEHP/jour Concentration DEHP dans l'effluent : 1800 ng/ml
Taxol (Cremophor EL, alcool absolu)	Relargage de 27 mg DEHP dans 500 ml solution pendant 24 heures
Émulsions lipidiques	Concentration DEHP dans l'effluent : 74-107 µg/ml
Etoposide (polysorbate 80) 0.4 mg/ml, 250 ml, Tube 80cm 30, 60, 90 ml/h	Concentration DEHP dans l'effluent : 2.5-3.5 µg/ml

Jenke D. Extractable substances from plastic materials used in solution contact applications: an updated review. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2007;61(1):17-23

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin

Extraction

■ Exemple du DEHP – Tubulure PVC

• Données toxicologiques

■ Animal

- Rats et souris → Appareil reproducteur mâle
- Rongeurs → Foie

■ Homme

- *Rays-Bahrami, Environ Health Perspect, 2004*
 - ✓ Adolescents ayant reçu une assistance respiratoire extracorporelle pendant la période néonatale
 - ✓ Pas d'impact sur la croissance, la maturité sexuelle, les fonctions thyroïde, rénale et hépatique.



Extraction

- Exemple du DEHP – Tubulure PVC
 - FDA, 2002
 - Identification d'actes à risque
 - Identification de population à risque
 - Nouveau-né mâle, femme enceinte avec fœtus mâle, adolescents
 - Détermination de doses limites (TI)

FDA. Public Health Notification. PVC Devices containing the plasticizer DEHP. 2002.

Extraction

- Exemple du DEHP – Tubulure PVC
 - Commission européenne :
 - *Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices, 2002*
 - Aucune recommandation pour limiter l'utilisation du DEHP quelle que soit la catégorie de patient
 - Pas de valeurs limites recommandables
 - *En attente d'une réévaluation par le Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*
 - *Révision Directive 93/42/CE → étiquetage*

Commission européenne. Medical devices containing DEHP plasticised PVC; neonates and other groups possibly at risk from DEHP toxicity. 2002

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin

Perfuseur et sorption

■ Exemple de la Nitroglycérine

- *Baaske DM, Am J Hosp Pharm, 1980*
 - DM de perfusion en PVC
 - Solution 100µg/ml débit 1ml/min
 - 25 premières minutes : 50 à 70% de la concentration nominale
 - 120 minutes : 60 à 90% de la concentration nominale
 - Adsorption rapide et saturable puis absorption

Perfuseur et sorption

■ Exemple de la Nitroglycérine

- *Baaske DM, Am J Hosp Pharm, 1980*
 - DM de perfusion en PVC
 - Impact du débit
 - 0.5ml/min → 20 à 30% de la concentration nominale
 - 2ml/min → 60 à 70% de la concentration nominale
- Impact important du débit sur la concentration délivrée au patient

Perfuseur et sorption

■ Exemple de la Nitroglycérine

- *Roberts MS, J Pharm Pharmacol, 1980*
 - DM de perfusion en PVC
 - Impact de la surface de plastique en contact avec la solution
 - Impact du débit de perfusion sur les concentrations de sortie
 - Perfusion longue → diminution de l'impact du phénomène de sorption

Perfuseur et sorption

■ Exemple de la Nitroglycérine

- *Baaske DM, Am J Hosp Pharm, 1982*
 - DM de perfusion en PE
 - Solution 100µg/ml débit 0.2, 0.6 et 1ml/min → Pas ou très peu de phénomène de sorption
- *Kovaluk EA, Am J Hosp Pharm, 1983*
 - DM de perfusion en PE
 - Solution 50µg/ml débit 1ml/min → Pas ou très peu de phénomène de sorption

→ Importance du polymère

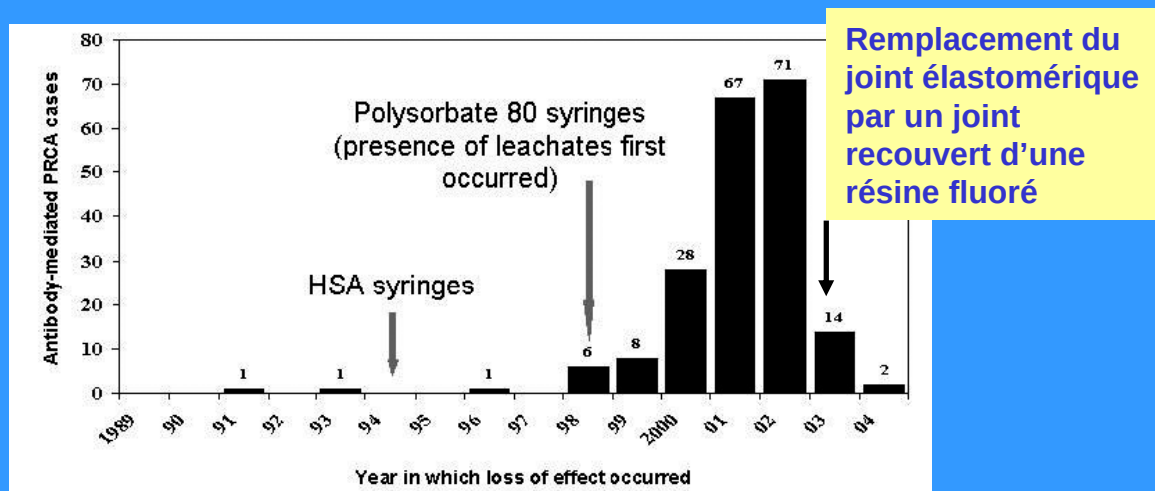
Perfuseur et sorption

■ Exemple de la Nitroglycérine

- *Young JB, Am J Med, 1984*
 - Débits 60 à 80 $\mu\text{g}/\text{min}$
 - Tubulure PVC $\rightarrow \downarrow$ 25% à 35%
 - Tubulure PE $\rightarrow$ 100% dose
 - Prise en charge hémodynamique équivalente
- *McCollom RA, Can J Hosp Pharm, 1993*
 - Confirmation des résultats
 - Pas de changement de DM ni de Container en cours de traitement

Seringues

- Seringues préremplies d'Eprex™
 - Erythroblastopénies ⇔ Eprex™ SC
 - Anticorps IgG antiEPO



Sharma B, Bader F, Templeman T, Lisi P, Ryan M, Heavner GA. 2004. Technical investigations into the cause of the increased incidence of antibody-mediated pure red cell aplasia associated with EPREX1. *Eur J Hosp Pharm* 2004; 5:86-91

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin

Seringues

- Seringues préremplies d'EprexTM
 - Hypothèse $\Leftrightarrow$ interaction Polysorbate 80 – Joint élastomérique de la seringue
 - Étude de l'interaction
 - Étude du potentiel immunogène des conséquences de l'interaction

Sharma B, Bader F, Templeman T, Lisi P, Ryan M, Heavner GA. 2004. Technical investigations into the cause of the increased incidence of antibody-mediated pure red cell aplasia associated with EPREX1. Eur J Hosp Pharm 2004; 5:86–91

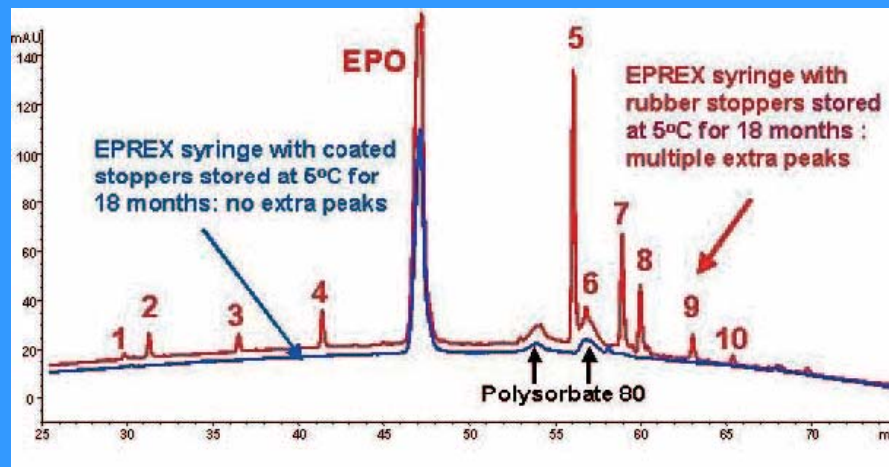
16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin

Seringues

■ Seringues préremplies d'Eprex™

• Étude de l'interaction



1. Unknown
2. Bisphenol A
3. 4-tert-amylphenol
4. 2-chloro-4-tert-amylphenol
5. Vultac® 2 disulfide
6. 2,2'-methylene-bis-4-tert-amylphenol
7. Vultac® 2 trisulfide
8. Vultac® 2 tetrasulfide
9. Vultac® 2 pentasulfide
10. Vultac® 2 hexasulfide

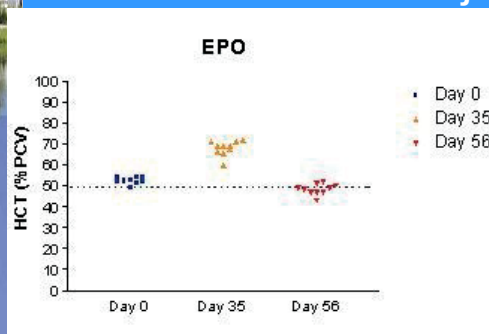
Sharma B, Bader F, Templeman T, Lisi P, Ryan M, Heavner GA. 2004. Technical investigations into the cause of the increased incidence of antibody-mediated pure red cell aplasia associated with EPREX1. *Eur J Hosp Pharm* 2004; 5:86-91

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

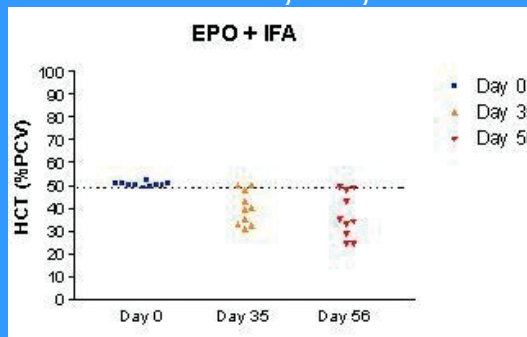
Bertrand Décaudin

Seringues

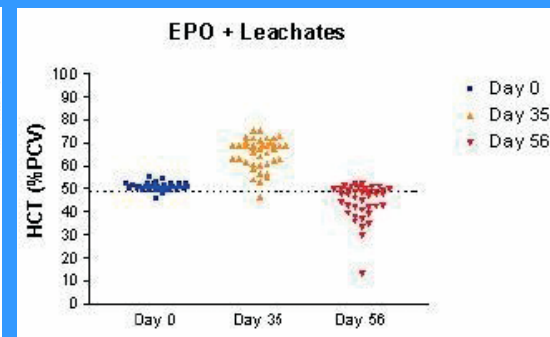
- Seringues préremplies d'Eprex™
 - Étude de la réponse immunitaire
 - Test à l'ovalbumine
 - Évolution de l'hématocrite
 - Injection EPO J0, J7, J14 et J21



EPO seul



EPO + adjuvant



**EPO + substances
extraites**

Sharma B, Bader F, Templeman T, Lisi P, Ryan M, Heavner GA. 2004. Technical investigations into the cause of the increased incidence of antibody-mediated pure red cell aplasia associated with EPREX1. Eur J Hosp Pharm 2004; 5:86-91

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin

Seringues

- Seringues préremplies d'Eprex™
 - Étude de l'interaction
 - Étude du potentiel immunogène des conséquences de l'interaction
- ➔ Implication de l'interaction
 - Polysorbate 80 – Joint élastomérique de la seringue dans la survenue des érythroblastopénies

Sources d'information

■ Ouvrages de références

- Trissel LA. Handbook on injectable drugs.
www.ashp.org
- King JC. King guide to parenteral admixtures.
www.kingguide.com
- Bing C. Extended stability for parenteral drugs.
www.ashp.org
- Hecq JD. Stabilité des médicaments injectables en perfusion.

■ Bases de données

- Stabilis3. Vigneron J et al
- Concomp. BBraun

16, 17, 18 octobre 2007 Nantes

Bertrand Décaudin

Conclusion

- Nombreuses possibilités d'interactions
 - Conséquences potentiellement graves
 - Nécessité d'études in vitro
 - Nécessité d'études dans les conditions de la pratique quotidienne
- ➔ Impact clinique de l'interaction