

Article original

Stabilité des médicaments parentéraux dans le circuit hospitalier

Stability of parenteral drugs in hospital circuit

Sarah BOUAMEUR 1, Aïcha BRAHIM 1, Mimouna BOUNAB 1, Aïcha KHELLIFI 2

1 Faculty of Medicine, University Djillali Liabes- Sidi-Bel Abbès (Algeria)

2 Faculty of Medicine, University Amar Telidji- Laghouat (Algeria)

Auteur correspondant: sarah.bouameur@univ-sba.dz soumis le 17/04/2022 ; accepté le 03/06/2022 ; publié le 27/06/2022

Citation: BOUAMEUR S, et al. Stabilité des médicaments parentéraux dans le circuit hospitalier (2022) J Fac Med Or 6 (1) : 755-762

DOI : <https://doi.org/10.51782/jfmo.v6i1.139>

MOTS CLÉS

Conservation, photodégradation, vitamine C, amoxicilline, péremption.

Résumé

Introduction- La stabilité des médicaments au sein des établissements de santé est un problème récurrent dans la pratique du pharmacien hospitalier. En dehors de la problématique posée par la gestion des médicaments périmés, le pharmacien se trouve souvent confronté à des changements d'aspects des médicaments en cours de validité. L'objectif de ce travail était d'évaluer la stabilité et les pratiques hospitalières susceptibles d'induire des instabilités des médicaments parentéraux valides.

Matériels et méthodes- Dans un premier temps, une étude descriptive transversale a été réalisée pendant trois mois au sein de trois structures hospitalières de l'Ouest algérien. Les mauvaises conditions de conservation, de préparation et d'administration, ainsi que les instabilités ont été identifiées sur des médicaments parentéraux ayant des dates de péremption éloignées. Puis un essai de photostabilité a été réalisé dans des conditions normales d'administration, après exposition à la lumière du jour d'une solution d'acide ascorbique en perfusion lente et d'une solution d'amoxicilline injectable reconstituée.

Résultats- L'enquête a été réalisée sur 546 médicaments parentéraux. 131 non conformités avaient été identifiées dont 43% étaient liées à une mauvaise conservation au niveau des pharmacies, 33 % liées à l'administration et 24% à la préparation. Parmi les non conformités liées au stockage et celles liées à l'administration, l'exposition à la lumière des médicaments photosensibles a été majoritaire à 54% et 53,8% respectivement. Par ailleurs, l'étude de photostabilité avait mis en évidence la réduction de 10% de la teneur en acide ascorbique à la 30ème minute de perfusion et un virement au jaune d'une solution injectable d'amoxicilline après une heure d'exposition.

Conclusion- Ces études ont montré l'intérêt de disposer d'un système d'assurance qualité au sein de l'hôpital, qui veillera à l'application des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière et garantira ainsi la stabilité et l'efficacité des médicaments particulièrement pour les formes parentérales liquides.

KEY WORDS

Storage, photodegradation, vitamin C, amoxicillin, peremption

Abstract

Introduction- Drug stability in healthcare establishments is a recurring problem in practice of hospital pharmacists. Apart from the expired drugs, instabilities are often confirmed by changes in appearance or color observed during drug's period of validity. The objective of this work was to evaluate the stability and hospital practices likely to induce instabilities of valid parenteral drugs.

Materials and methods- Firstly, a cross-sectional descriptive study was carried out over three months in three hospital in western of Algeria. Bad conditions of storage, preparation and administration as well as instabilities have been identified on parenteral drugs with long expiry dates. Secondary, photostability test was carried out under normal conditions of administration after exposure to daylight of both ascorbic acid solution in slow infusion and amoxicillin solution for injection after reconstitution.

Results- About 546 parenteral drugs examined, 131 non compliances were identified, including 43% related to poor storage at the pharmacy, 33% related to administration and 24% related to preparation or reconstitution. Among the non-conformities related to storage and those related to administration, exposure to light for photosensitive drugs was predominant at 54% and 53.8% respectively. In addition, photostability study showed reduction of 10% of ascorbic acid content from the 30th minute of infusion and a yellowing of amoxicillin solution after one hour of daylight exposition.

Conclusion- These studies showed the importance of having a quality assurance system within the hospital, which will ensure the application of good hospital pharmacy practices and thus guarantee the drug's stability and efficacy, particularly for liquid parenteral forms.

1. Introduction

Avant sa délivrance au patient, le médicament destiné à la voie parentérale passe par une chaîne d'opérations incluant le stockage, la préparation/ reconstitution et l'administration. Ce cycle ne peut être réalisé dans un seul service au sein de l'hôpital et nécessite par conséquent l'intervention de plusieurs acteurs, qui partagent alors la responsabilité des traitements prodigués aux patients sur le plan sécurité, efficacité et stabilité.

La stabilité d'un produit pharmaceutique est définie comme « l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées, pendant toute sa durée de validité » [1]. Cette définition s'étend à plusieurs propriétés [2] :

- chimiques telles qu'une teneur en principe actif supérieur e à 95%, en absence (ou à des très faibles taux autorisés) de résidus de dégradation toxiques,

- physiques telles que l'absence de signes organoleptiques d'altération (changement de couleur, odeur, goût....) et la rupture de l'intégrité des conditionnements,

- propriétés microbiologiques par le maintien de la stérilité

ou de la propreté des médicaments,

- et enfin des propriétés biopharmaceutiques relevant de la mise à disposition du principe actif dans l'organisme.

Toutes les spécialités pharmaceutiques sont soumises à des études de stabilité en amont de l'obtention de leurs autorisations de mise sur le marché, afin d'établir une date de péremption et des conditions de conservation [2]. Les exigences relatives à ces études sont fixées par les normes Q1A-Q1F établies par le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) [3].

Cependant, la durée de validité des médicaments attribuée à la suite des études de stabilité n'est pas une garantie infaillible et reste tributaire des conditions de stockage, de transport, de reconstitution ou encore d'utilisation. Afin d'évaluer la stabilité des médicaments parentéraux à l'hôpital, nous avons entrepris deux approches : une enquête réalisée au sein de trois structures hospitalières de l'Ouest Algérien, afin de recenser et d'analyser les non conformités liées aux pratiques de conservation, préparation et d'administration ; et un essai pour l'évaluation de la stabilité de deux solutions parentérales contenant des molécules photosensibles au cours de la préparation et administration dans des conditions ambiantes, après exposition à la lumière

du jour.

2. Matériels et méthodes

2.1. Enquête

Il s'agit d'une étude descriptive transversale effectuée au niveau de trois structures hospitalières de l'Ouest Algérien. L'étude a duré quinze semaines (entre la fin du mois de janvier et la mi-avril 2018) au moyen d'une fiche de collecte de données.

Les critères d'inclusion sont les non-conformités observées au cours du stockage, de la préparation et de l'administration des médicaments parentéraux dont la date de péremption n'est pas atteinte. Les formes galéniques incluses sont des solutions, suspensions, émulsions et poudres ou lyophilisats destinés à une reconstitution avant administration.

Les critères d'exclusion concernent les anomalies dont il n'a pas été prouvé qu'elles soient liées à des problèmes de stabilité.

Les critères de non inclusion correspondent aux anomalies relevées sur des médicaments non parentéraux, ou parentéraux nécessitant un contrôle analytique ou microbiologique préalable.

2.2. Etude expérimentale

La photosensibilité de deux solutions parentérales exposées à la lumière du jour a été évaluée dans les conditions ambiantes.

2.2.1 Matériels

Solution injectable d'acide ascorbique (vitamine C) 500mg/5mL (CSPC Ouyi Pharma, Chine), solution chlorure de sodium 0,9% (Saidal, Algérie), amoxicilline sodique poudre pour solution injectable 1g (Saidal, Algérie), eau pour préparation injectable, perfuseur en polyvinylchlorure (PVC) (IMC, Algérie), iodure de potassium (Biochem-Chemopharma, France), iode bisublimé (Panreac, Espagne), acide chlorhydrique 37% (Sigma Aldrich, Allemagne), acide sulfurique 96% (Sigma Aldrich, Allemagne), amidon soluble (Biochem-Chemopharma, France). Burette en verre graduée à 0,05 mL.

2.2.2. Test de photostabilité

La solution parentérale d'amoxicilline a été obtenue par dissolution de la poudre dans 5 mL d'eau pour préparation injectable, tandis que la solution pour perfusion de la vitamine C a été préparée par dilution d'une ampoule dans 100 mL d'une solution saline 0,9% [4,5]. Les solutions ont été exposées à la lumière du jour pendant une à deux heures.

Des témoins non exposés ont été préparés selon les mêmes protocoles à l'abri de la lumière.

Dans le cas de la vitamine C, le dispositif de perfusion a été mis en place et le débit a été réglé à 0,7 mL/min. Après chaque 15 min, un échantillon de 10 mL a été prélevé et analysé par titrimétrie avec une solution de diiode (0,1N), en présence d'indicateur coloré l'amidon 1% et l'acide sulfurique (2N) [6].

L'évaluation de la stabilité de l'ampoule d'amoxicilline a été appréciée par observation macroscopique de tout changement ayant apparu dans la solution exposée à la lumière du jour pendant une heure.

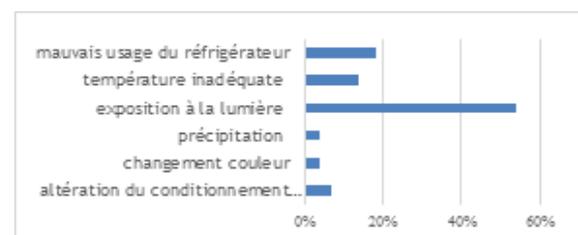
L'analyse statistique a été réalisée par un test d'ANOVA avec un seuil significatif à $p < 0,05$.

3. Résultats

3.1 Enquête

L'enquête a été réalisée au sein de quatre pharmacies et onze unités de soins, sur 546 médicaments parentéraux dont 391 (soit 72%) se trouvaient dans les pharmacies. Dans ce lot de médicaments en cours de validité, 131 non-conformités ont été enregistrées. Les conservations inadéquates sont les plus fréquentes (43%), suivies par les mauvaises pratiques d'administration (33%) et de préparations (24%). Les mauvaises conditions de stockage des spécialités parentérales ont été recensées dans les pharmacies (**figure 1**).

Figure 1. Principales non-conformités liées aux stockages dans les pharmacies



Il s'agit pour la grande majorité d'entre-elles, d'une exposition à la lumière du jour des médicaments photosensibles exempts de leurs conditionnements originaux (54%) et de l'usage inadéquat du réfrigérateur (18%), comme par exemple le stockage dans la porte ou le bac de ce dernier, l'emploi d'un réfrigérateur domestique, la présence de givre supérieur à 2 cm d'épaisseur, la conservation d'aliments à proximité des médicaments, etc. Les autres non-conformités de conservation concernent le non-res-

pect des températures de stockage (14%), il s'agit ici soit des molécules et des formes galéniques thermosensibles mal conservées, soit la congélation des médicaments liquides, tels que l'insuline Actrapid®. Par ailleurs, des instabilités ont été relevées sur 15% des médicaments stockés, il s'agit de la rupture de l'intégrité du conditionnement primaire (4 cas), des changements d'aspect, tels que l'existence d'un précipité dans une solution de mannitol, la présence de mousse dans une ampoule de cordarone®, un virement de couleur dans la solution d'Endoxan® et du compartiment des acides aminés de l'Olimel® (figure 2).

Figure 2. Instabilités relevées sur certains médicaments stockés (de droite à gauche : cordarone®, olimel®, mannitol® 20%)



Les anomalies d'administration des médicaments sont majoritairement liées à l'exposition à la lumière des molécules photosensibles au cours d'une perfusion (53,8%). Paradoxalement, 19 médicaments non photosensibles ont été protégés. Dans certains services la photoprotection n'est instaurée que pour des perfusions lentes du méthotrexate et d'albumine.

Il a aussi été noté comme non-conformité d'administration, l'usage d'un matériel non conforme pour la perfusion, dans 11,4% des médicaments destinés à une perfusion examinés dans les unités de soin. Il s'agit dans ce cas d'un matériel qui ne protège pas contre la lumière pour 15 médicaments photosensibles, ou d'un matériel qui présente un risque potentiel de migration ou d'adsorption notamment pour des produits contenant l'huile de ricin (tableau 1).

Dans la quasi-totalité des cas, les perfusions ont été effectuées avec des tubulures transparentes indépendamment de la couverture ou non de la poche.

Tableau 1. risques liés à l'utilisation d'un matériel de perfusion en PVC pour quelques médicaments parentéraux

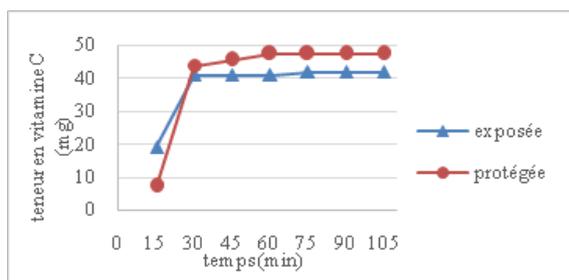
DCI-nom commercial	Risques
Amiodarone Cordarone®	Adsorption et migration possible du DEHP
Clonazépam Rivotril®	Incompatible [5]
Ciclosporine Sandimmun®	Adsorption du principe actif sur PVC et silicon. Présence d'huile de ricin pouvant extraire les phtalates du PVC [5]
Lorazépam Temesta®	Adsorption [5]
Diazépam Valium®	Adsorption [5]
Paclitaxel Paclitaxel EBEW®	Présence d'huile de ricin pouvant extraire les phtalates du PVC [8]
Docetaxel Taxorère®	Incompatibilité, migration du DEHP [17]
Nicardipine Loxen®	Adsorption avec des pH inférieurs à 5 et précipitation en présence de solutions salines de NaCL pH supérieur à 6 [7]

Les non-conformités de préparation sont représentées par les mauvaises conditions de conservation après ouverture et reconstitution (14 cas). Le maintien d'une aiguille métallique au contact des solutions parentérales (11 cas) et le non-respect de l'asepsie lors de la préparation (5 cas).

3.2 Essai

La solution de vitamine C exposée a présenté des faibles teneurs à partir de la 30ème min de perfusion, par comparaison aux teneurs de la solution protégée (Figure 3). D'une manière générale, les teneurs dans les deux courbes sont inférieures à la teneur théorique de la vitamine C (50 mg). Les plus basses valeurs ont toutefois étaient enregistrées à 15 min.

Figure 3. Variation de la teneur en vitamine C perfusée en fonction de la durée d'exposition à la lumière



D'un autre côté, la solution reconstituée d'amoxicilline exposée à la lumière du jour pendant une heure, avait présenté un virement de couleur vers un jaune pâle (Figure 4).

Figure 4. Ampoule d'amoxicilline reconstituée (à gauche après une minute, à droite après une heure après exposition)



4. Discussion

4.1. Enquête

L'enquête réalisée dans les pharmacies et unités de soin des trois structures hospitalières a mis en évidence l'existence de 24% de non-conformités sur un total de 546 médicaments examinés. Ces non-conformités ne sont pas réparties équitablement dans les différents sites et services, elles sont majoritaires dans les pharmacies et ceci revient en grande partie à la durée de l'enquête dans ces lieux.

Les non-conformités de stockage sont les plus importantes, elles sont représentées en majorité par le non-respect des conditions de conservation. Il est important tout d'abord de rappeler la nécessité de disposer d'un espace assez suffisant pour stocker les médicaments dans les pharmacies des hôpitaux conformément à leurs conditions de conservation [9], et de respecter les bonnes conditions d'entreposage et de transport au cours de la chaîne d'approvisionnement, allant de la fabrication jusqu'à la délivrance du médicament au patient [10].

54 % des cas de mauvais stockage ont été représentés par l'exposition directe à la lumière du jour des spécialités médicamenteuses, qui étaient dépourvues de leurs conditionnements secondaires, notamment la notice qui a le rôle de l'élément informatif sur les conditions de stabilité. En effet, dans un grand nombre de notices et résumés des caractéristiques des produits (RCP), il est mentionné que l'emballage extérieur ne doit pas être retiré. C'est le cas des solutions pour perfusion de paracétamol [11], l'albumine humaine [12], les émulsions pour nutrition parentérale contenant des lipides [13] et aussi des antibiotiques à usage parentéral [4,14]. Par ailleurs, il est indispensable d'avoir recours à un matériel réfrigérant qualifié destiné à l'usage pharmaceutique équipé d'un système fiable de contrôle de la température et muni d'un dispositif de dégivrage automatique. Des qualifications d'installation, opérationnelle et de performance de ces équipements doivent être établies via des procédures, de même que la mise en place d'un service de maintenance [15]. D'une manière générale, les écarts de température peuvent être autorisés pour des courtes durées d'exposition si des données de stabilité scientifiques et techniques montrent l'absence de nuisance sur l'efficacité et la sécurité du produit [10]. En effet, des instabilités ont été relevées sur des médicaments valides des kits d'urgence ambulancier lorsqu'ils étaient stockés à une température ambiante, c'est le cas du lorazepa, du méthylergonovine maléate et du Succinylcholine chlorure [16].

Le changement d'aspect au cours de la conservation d'un médicament est par définition une instabilité rendant le médicament inutilisable [1]. Dans le cas de la solution d'Endoxan® l'apparition d'une couleur jaune est due à l'agglomération du cyclophosphamide après exposition à des fortes températures pendant le transport ou le stockage [18].

L'Olimel® est une émulsion parentérale présentée en trois compartiments séparés et conditionnés dans un suremballage étanche à l'oxygène muni d'un indicateur d'intégrité, le changement de couleur du compartiment contenant les acides aminés est la conséquence d'une oxydation de ces derniers après altération de l'intégrité du conditionnement comme le montre l'indicateur coloré en noir (Figure 2) [19]. La cristallisation du soluté de mannitol® 20% est due à une exposition à basse température (inférieure à 15°C). Dans le cas du mannitol 10% ce changement d'état n'altère pas l'efficacité du médicament, il est toutefois possible de l'administrer à condition de dissoudre les cristaux et d'obtenir une solution limpide après chauffage à sec à 37°C (l'eau chaude et les fours à microondes sont proscrits en raison d'un risque de contaminations et d'endommagement) [20]. Il est également recommandé de faire passer le soluté à travers un filtre stérile avant la perfusion afin d'éliminer d'éventuels cristaux résiduels [21].

La présence de mousse/ gaz dans le flacon de la cordarone® est un signe d'altération irréversible, cette dernière n'a pas été décrite précédemment, elle pourrait probablement être due à une température de conservation élevée pendant une durée de stockage assez longue (supérieure à 48h) [22]. Concernant les anomalies de préparation, le maintien des aiguilles dans les flacons contenant le médicament reconstitué peut conduire à une interaction et la formation d'un précipité noir et d'un gaz. C'est le cas des aiguilles, des seringues, des cathéters et des kits pour perfusion contenant de l'aluminium en contact avec des dérivés de platines (carboplatine, cisplatine, oxaliplatine) et de l'Endoxan® [18, 23,24,25]. De plus, ces préparations sont unidoses et destinées à être administrées en une seule fois. Elles sont dépourvues d'un conservateur anti microbien qui éventuellement prévient leur altération par une contamination microbienne lors des multiples usages [26]. L'exposition à la lumière des médicaments au cours de la perfusion est également majoritaire dans les non conformités d'administration. En effet, dans certaines unités de soins cette notion est complètement négligée, dans d'autres, elle est mal adaptée comme par exemple lors de la protection d'un médicament non photosensible, et très souvent, la photoprotection est incomplète comme dans le cas de la protection de la poche et l'usage d'une tubulure transparente. Il est important de rappeler la nécessité de protéger les poches avec des enveloppes opaques adaptées à leurs tailles et de recourir à des tubulures opaques au cours de la perfusion des médicaments photosensibles, en particulier lorsque la durée de la perfusion est longue [5]. L'usage d'un matériel d'administration en PVC dans les perfusions de certaines molécules actives peut conduire à des risques d'interaction contenu-contenant. En effet, les médicaments contenant comme excipients le polysorbate 80 et l'huile de ricin polyoxyl risquent un relargage du DEHP (di 2 éthylhexylephtalate) dans leurs solutés. La migration du DEHP dans le contenu peut augmenter avec le temps et les concentrations des solutés [8,17]. Le DEHP est un agent plastifiant du PVC, il est actuellement suspecté d'être un perturbateur endocrinien et sa toxicité est au centre des préoccupations de santé mondiale [27]. L'absorption du Valium® peut aller jusqu'à 20% du principe actif [5].

4.2. Essai de photostabilité

La vitamine C en perfusion est indiquée en supplémentation lors d'une alimentation parentérale totale et dans le traitement symptomatique et complémentaire des intoxications aiguës par substances méthémoglobinisantes [28]. Son action oxydo-réductrice est à mise à profit dans le traitement de nombreux cancers [29]. Grâce à son action contre la libération des cytokines et le renforcement de l'activité antivirale, la vitamine C a été largement utilisée dans le traitement de la COVID 19 dans les unités de soins intensifs

ou en réanimation [30].

A noter que certaines notices consultées ne précisent pas les conditions de photoprotection au cours de la perfusion. Dans certaines d'entre elles, il est bien précisé que les ampoules doivent rester à l'abri de la lumière dans leurs emballages extérieurs [28], mais cette phrase est limitée à la conservation et non à la perfusion en particulier lorsque le débit est lent. Par ailleurs, la durée de perfusion de la vitamine C doit être supérieure à 15 min, or il a été noté dans notre expérience (figure 3) que la teneur dans la poche est réduite après 30 min de perfusion en comparaison avec celle de la poche protégée ($p = 0.0002$). Cela suggère non seulement que la stabilité de la préparation exposée est réduite mais aussi que la solution est moins efficace puisque les valeurs sont situées en dehors de l'intervalle de confiance [45%-55%] [6]. Un dosage par une méthode de référence plus sensible serait en mesure de confirmer cette réduction.

Les faibles teneurs en acide ascorbique dans les premiers prélèvements (figure 3) sont dues à une éventuelle dilution par la solution isotonique de NaCl 0,9% présente préalablement dans les tubulures des perfuseurs. En effet, afin d'ajuster les volumes nécessaires à la concentration de la préparation, les poches sont partiellement vidangées, ce qui laisse un petit volume du sérum physiologique dans la tubulure. Cette petite observation doit également être prise en considération au cours des perfusions lentes. L'exposition à la lumière du jour de la solution d'amoxicilline reconstituée entraîne un changement de couleur (figure 4). Cette photodégradation de l'amoxicilline a été décrite dans plusieurs travaux, notamment dans ceux de Bernard et al. qui avaient trouvé une réduction de 10% de la teneur après 24h dans des conditions ambiantes [31]. D'autres travaux avaient prouvé que l'amoxicilline présentait une meilleure stabilité lorsque les solutions étaient conservées au froid et mises à l'abri de la lumière [32-34]. Il est ainsi impératif de protéger les solutions reconstituées d'amoxicilline de la lumière lorsque l'administration n'est pas effectuée dans l'immédiat.

Conclusion

La stabilité des médicaments requière une grande attention au cours des activités quotidiennes du personnel hospitalier. La responsabilité est collective, néanmoins, il revient au pharmacien hospitalier de disposer d'un système d'assurance qualité dans lequel seront mises en place des procédures, des inspections, des recommandations et aussi des formations sur les bonnes pratiques hospitalières à tous les personnels en charge du médicament au cours de son circuit à l'hôpital.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. 34ème rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1996.
2. OMS. Assurance qualité des produits pharmaceutiques ; volume 1. 1998. p.51-58.
3. ICH Harmonised tripartite guideline. Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2), 2015.
4. SAIDAL. Notice Amoxyphen 1g. 2010.
5. Marcos N. Manuel des médicaments injectables pour adultes. Côte: Pharmacie Interhospitalière 2020. p.20, 199.
6. Monographie acide ascorbique. In: International Pharmacopeial 10th edition. 2020.
7. Sabot C. Guide de reconstitution et d'utilisation des médicaments injectables disponibles à la pharmacie. 2000. p 1-30.
8. Health Products Regulatory Authority Summary. Summary of product characteristics Paclitaxel Ebewe. Pharmaceutical Medicine. 2014. p. 87-9.
9. WHO. Model requirements for the storage and transport of time and temperature sensitive pharmaceutical products. 2010.
10. Santé Canada. Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport. 2020.
11. ANSM. Notice Paracétamol Perfalgan 10mg/mL. 2020.
12. ANSM. Notice Albumine humaine Baxter Bioscience. 2011.
13. HUG. Guide d'administration des médicaments injectables chez l'adulte. Genève; 2022. p. 1-64.
14. Frater Razes. Notice Ciprofloxacine Razes 400mg/ 200 mL. 2013
15. WHO. Qualification of temperature-controlled storage areas. 2011. Report No.: No.961, 2011.
16. De Winter S, Vanbrabant P, Vi NTT, Deng X, Spriet I, Van Schepdael A, et al. Impact of temperature exposure on stability of drugs in a real-world out-of-hospital setting. *Ann Emerg Med.* 2013;62(4)
17. Park KH, Chung DJ. Stability study of docetaxel solution (0.9%, saline) using Non-PVC and PVC tubes for intravenous administration. *Biomater Res.* 2015;19(1):1-5
18. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Endoxan 1000 mg poudre pour solution injectable. 2005. p. 1-7.
19. Baxter. Guide de l'utilisateur Olimel HCP. 2015
20. EMC. Summary of Product Characteristics Mannitol 10% Solution for Infusion. 2017. p. 1-10.
21. FDA. Mannitol Intravenous. Hospira. 2015. p. 1-5.
22. Marcoz N. Etude de stabilité des solutions injectables d'Amiodarone [thèse]. Genève. Université de Genève et Hopitaux Universitaire de Geneve; 2003.
23. Vidal. Notice Eloxatine 5 mg/ml. 2021.
24. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Cisplatine. 2013. p. 1-10.
25. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Carboplatine. 2013. 2013. p. 1-11.
26. Pharmacopée Européenne 10ème édition. Monographie préparations parentérales. 2020. p.923.
27. Wang Y, Qian H. Phthalates and their impacts on human health. *Healthc.* 2021;9(5):1-9.
28. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Vitamine C 10% AGUETTANT solution injectable pour perfusion. 2015. p. 10-2.
29. National Cancer Institute. High-Dose Vitamin C (PDQ ®) Patient Version Questions and Answers About High-Dose Vitamin C. 2022. p. 1-10.
30. Letonturier. D. Vitamine C, une approche thérapeutique efficace dans la pathologie Covid-19. *Médecine thérapeutique.* 2020;26(3):145-148.
31. Bernard L, Sautou V, Bourdeaux D et Chopineau J, Stabilité et compatibilité du paracétamol, du kétoprofène et de l'amoxicilline administrés avec un perfuseur de sécurité> 2011 :47-52.
32. Kambia NK, Merite N, Dine T, Dupin-Spriet T, Gressier B, Luyckx M, et al. Stability studies of amoxicillin/clavulanic acid combination in polyolefin infusion bags. *EJHP Sci,* 2010, Vol. 16: 30-37.
33. Concannon J, Lovitt H, Ramage M, Tai LH, McDonald C, Sunderland VB; Stability of aqueous solutions of amoxicillin sodium in the frozen and liquid states. *Hosp Pharm,* 1986: Vol. 43: 3027-3030.
34. Vahdat L, Sunderland VB; Kinetics of amoxicillin and clavulanate degradation alone and in combination in aqueous solution under frozen conditions. *Int J Pharm,* 2007:Vol.342: 95-104

