

# Stabilité et compatibilité des médicaments anticancéreux



Elise d'Huart – Pharmacien Assistant – CHRU Nancy

2022

# Stabilité et compatibilité des médicaments anticancéreux

- Les molécules
  - Stabilité physique
  - Stabilité chimique
- Interactions avec les contenants ou le matériel
  - Les contenants
  - Le matériel

# Stabilité et compatibilité des médicaments anticancéreux

- Les molécules
  - **Stabilité physique**
  - Stabilité chimique
- Interactions avec les contenants ou le matériel
  - Les contenants
  - Le matériel

- Précipitation due au froid et à la concentration
- Précipitation due à la concentration
- Formation d'un sel insoluble
- Précipitation par action physique
- Précipitation inconstante
- Agrégation des protéines

## PRÉCIPITATION DUE AU FROID ET À LA CONCENTRATION

- Au réfrigérateur
- Précipitation si la solution est trop concentrée
  - Fluoro-uracile 50 mg/mL (hiver)
  - Mitoxantrone 2 mg/mL (problématique : solution bleue)
  - Cisplatine > 0,6 mg/mL
  - Melphalan 10 mg/mL

## PRÉCIPITATION DUE À LA CONCENTRATION

- Cas du Vépéside®
  - Précipitation entre 0,4 et 10 mg/mL due à la composition en excipients (polysorbate 80, macrogol 400, éthanol)
  - Rester < 0,4 mg/mL pour les doses inférieures à 400 mg (RCP labo)
  - **Possibilité d'aller jusqu'à 1,75 mg/mL**
    - **dans le glucose 5% : stabilité 61 jours**
    - **moins stable dans NaCl 0,9%**

# Stabilité PHYSIQUE

## PRÉCIPITÉ ÉTOPOSIDE ET MITOMYCINE



## Physicochemical stability of etoposide diluted at range concentrations between 0.38 and 1.75 mg/mL in polyolefin bags

Elise D'Huart,<sup>1</sup> Jean Vigneron,<sup>1</sup> Pauline Lider,<sup>1</sup> Béatrice Demoré<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy, University Hospital, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

<sup>2</sup>University of Lorraine, EA 4360 APEMAC, Nancy, France

### Correspondence to

Elise D'Huart, Pharmacy Department, University Hospital, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France; dhuartelise@gmail.com

Preliminary data was presented as a poster during the Hopipharm Congress in Bordeaux France, in May 2018 - Etude de stabilité physico-chimique de solutions d'étoposide diluées en poches polyoléfine à des concentrations comprises entre 0.38 et 1.75 mg/mL. ED'H, JV, PL, BD. University hospital of Nancy, France.

Received 3 April 2018

### ABSTRACT

**Introduction** According to the manufacturers, the diluted solution of etoposide should not exceed 0.4 mg/mL because precipitation may occur. For high doses or for patients requiring fluid restrictions, etoposide phosphate may be an option but shortages occurs frequently. The objective of this work was to study the stability of etoposide solutions between 0.38 and 1.75 mg/mL, diluted in 0.9% sodium chloride (0.9% NaCl) or 5% glucose (G5%) in polyolefin bags, stored at 25°C and between 2°C to 8°C, in a 61-day period. This study also observed the impact of an infusion pump on the physical and chemical stability of etoposide solutions.

**Materials and method** Chemical stability was analysed at days 0, 9, 16, 21, 28 and 61 by high-performance liquid chromatography. Physical stability was evaluated by visual and subvisual inspection. The action of an infusion pump on solutions was evaluated to verify the impact of the mechanical pumping action on the etoposide solutions. This investigation was performed at day 61, at the end of the study.

This cytotoxic drug is used to treat several malignancies including non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma, small cell lung cancer and ovarian carcinoma.

The manufacturers determined a 96-hour stability for the etoposide diluted at 0.2 mg/mL up to 48 hours for 0.4 mg/mL etoposide solutions at 25°C. Summaries of product characteristics specify that etoposide needs to be diluted with 5% glucose or 0.9% sodium chloride (0.9% NaCl) with volumes ranging from 250 to 1000 mL. The final concentration should not exceed 0.4 mg/mL and diluted solutions should not be stored in the refrigerator because precipitation may occur.<sup>1,2</sup>

Stability studies of 0.4 mg/mL etoposide solutions were reported in a number of previous publications. Barthes et al recommended that 0.4 mg/mL solutions of etoposide should not be stored more than 24 hours at 25°C and 2°C to 8°C.<sup>3</sup> Joel et al determined a 7-day stability for 0.4 mg/mL etoposide solution in polyvinylchloride (PVC) bags, at 25°C in 0.9% NaCl and 5% glucose.<sup>4</sup> Beijnen et



## FORMATION D'UN SEL INSOLUBLE

- Le mélange de NaCl 0,9% avec une solution d'amsacrine (Amsalyo®) provoque la formation de **chlorhydrate d'amsacrine insoluble en solution aqueuse**.
- Formation d'un précipité orangé

## PRÉCIPITATION PAR ACTION PHYSIQUE

- Précipitation lors de l'utilisation de **pompes péristaltiques** pour des solutions diluées et en perfusions **continues** (micelles, cremophor)
  - Vépéside
    - Woloschuk, *Can J Hosp pharm*, 1992; 45, 4: 136
  - Taxol
    - Pfeifer, *Am J Hosp Pharm*, 1993; 50: 2518-21

**Solution** : perfusion intermittente

## RITUXIMAB AND PNEUMATIC CONVEYING SYSTEMS – ECOP BUDAPEST 2012

### Pneumatic conveying systems and physical stability of monoclonal antibodies: Example of rituximab

V. Vieillard<sup>1</sup>, K. Rilcy<sup>1</sup>, C. Magneux<sup>2</sup>, A. Bellanger<sup>2</sup>, A. Astier<sup>1\*</sup>, M. Paul<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> : Department of Pharmacy, Henri Mondor Hospital Group and \* UMR 7054, School of Medicine, Paris 12, University. Créteil France

<sup>2</sup> : Department of Pharmacy, Pitié Salpêtrière Hospital Group, Paris, France

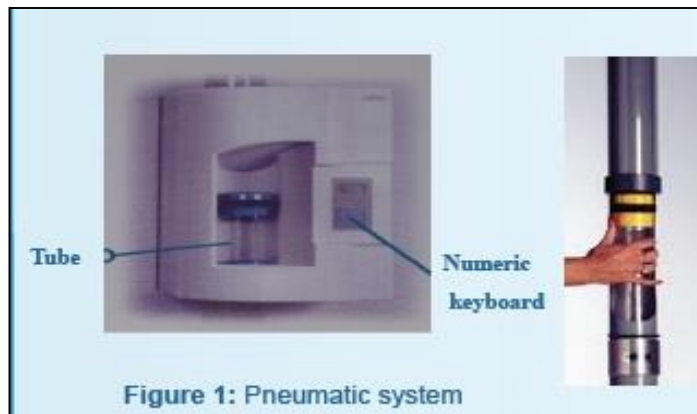


Figure 1: Pneumatic system

**In presence of air,** significant modifications were found after 4 cycles.

Table 2: For bags with air, an increase in optical densities was also observed (0.0053 to 0.0074).

		350nm
Rituximab	Bag 6	0,0053 ± 0,0002
	Bag 7	0,0062 ± 0,0002
	Bag 8	0,0057 ± 0,0001
	Bag 9	0,0063 ± 0,0002
	Bag 10	0,0074 ± 0,0004

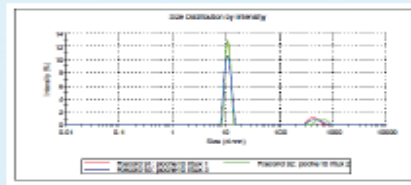


Figure 5: 2 populations were found by DLS with a polydispersity index of about 0.24 and with the presence of a second population  $md = 499 \pm 91.54$  nm in DLS.

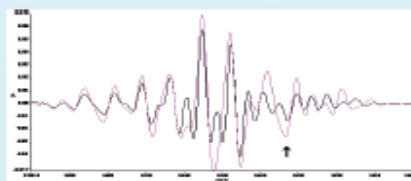


Figure 6: Derived spectra for bags 6 (black) and 10 (pink)

We observed important modifications between spectra without a route and spectra after 8 routes for bags with head space. (similarity coefficient < 0.9)

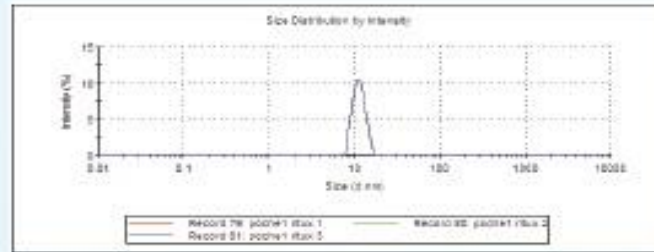
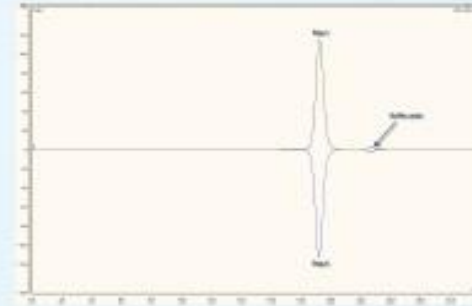
# Stabilité PHYSIQUE

## Without air

Up to 8 routes and without air into the bags, no modification was observed in comparison with the control (no route):

**Figure 2:** only one peak in SEC with a retention time of  $19.18 \pm 0.03$  min and an AUC of  $71.51 \pm 1.83$  mAU\*min.

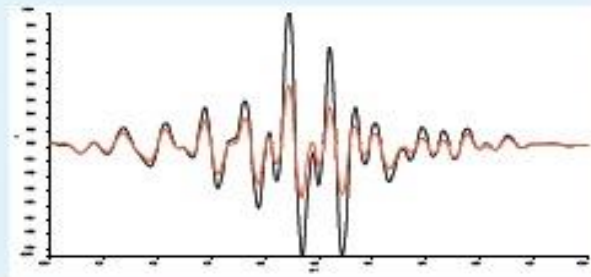
A second peak at 22.7 min was observed for all conditions corresponding to the buffer.



**Figure 3:** A monodisperse repartition was observed (polydispersity indexes were inferior to 0.1) with only one population  $md = 11.34 \pm 0.03$  nm in DLS.

**Table 1:** Just a slight increase of optical densities (0.0019 to 0.004) is observed, nevertheless optical densities remained low.

		350nm
Rituximab	Bag 1	$0,0019 \pm 0,0001$
	Bag 2	$0,0027 \pm 0,0006$
	Bag 3	$0,0035 \pm 0,0001$
	Bag 4	$0,0035 \pm 0,0005$
	Bag 5	$0,0043 \pm 0,0002$



**Figure 4:** Derivated spectra for bags 1 (red) and 2 (black)

No modification of the FT-IR spectra was observed. Similarity coefficients were close to 1. Even after 8 passages, no modification was observed.

# Stabilité et compatibilité des médicaments anticancéreux

- Les molécules
  - Stabilité physique
  - **Stabilité chimique**
- Interactions avec les contenants ou le matériel
  - Les contenants
  - Le matériel
- Synthèse des données de la littérature

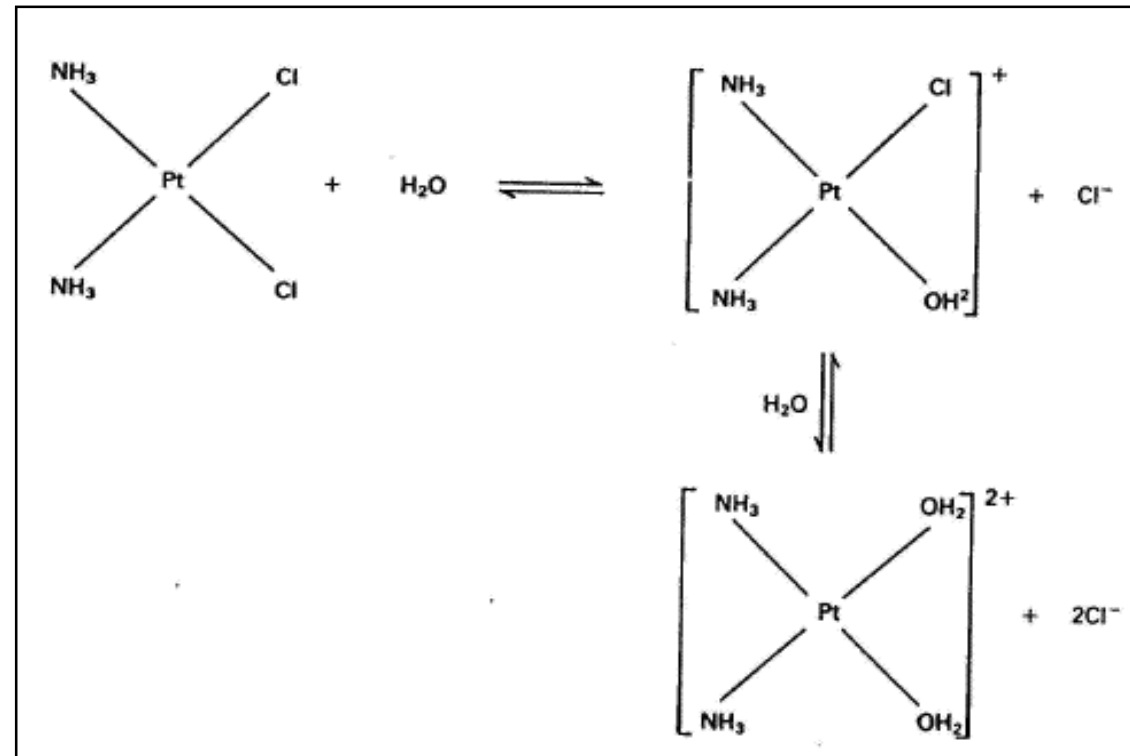
## STABILITÉ CHIMIQUE

- **Influence des ions chlorures**
- Influence du glucose
- Influence du pH
- Influence de la température
- Influence de la lumière
- Influence de la concentration
- Cas des liposomes
- Divers

## STABILITÉ CHIMIQUE

# INFLUENCE DES IONS CHLORURES

- Incompatibilité due à l'absence d'ions chlorures
  - Cisplatine

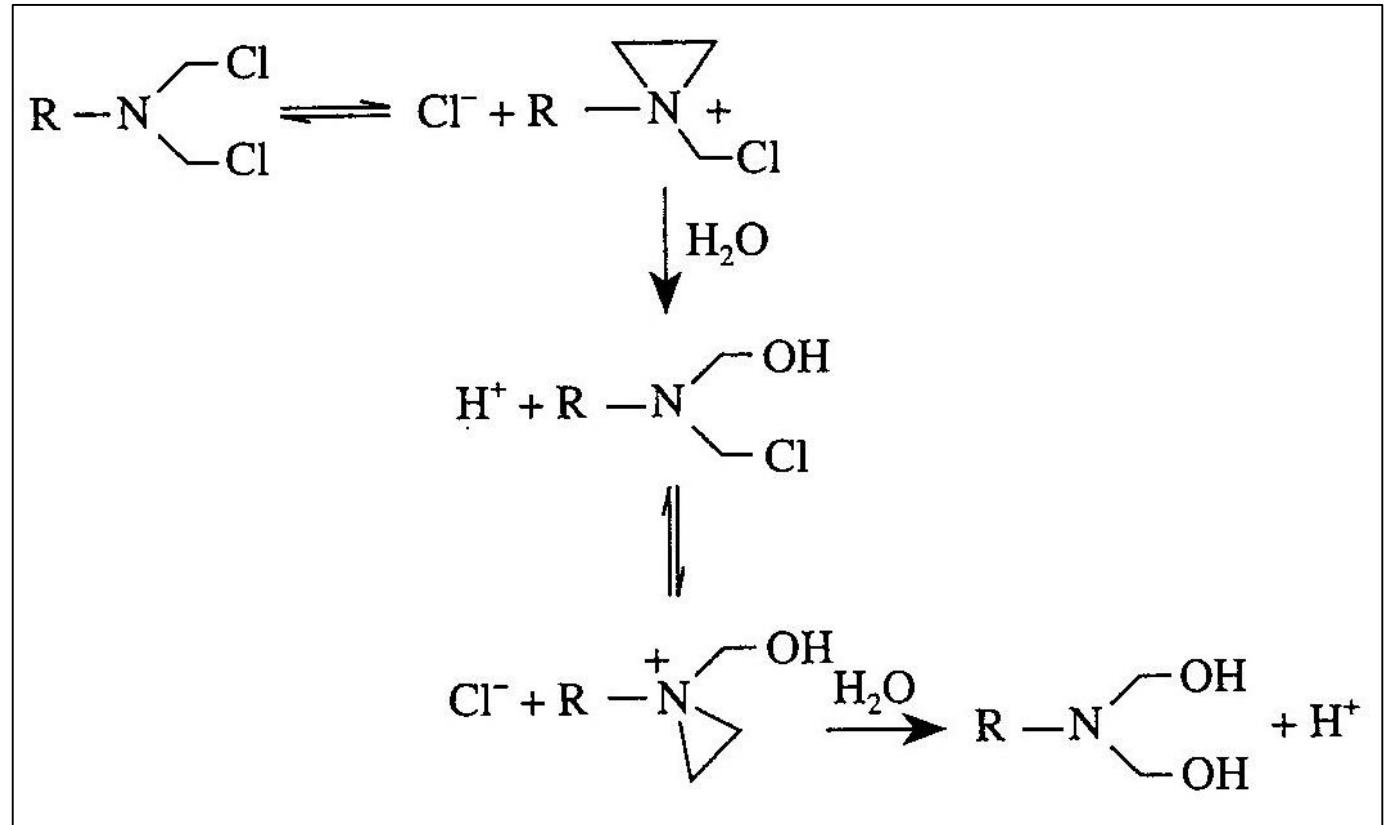


## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DES IONS CHLORURES

- Incompatibilité due à l'absence d'ions chlorures

– Bendamustine

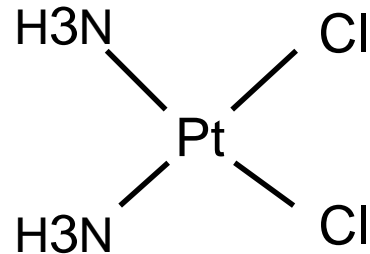




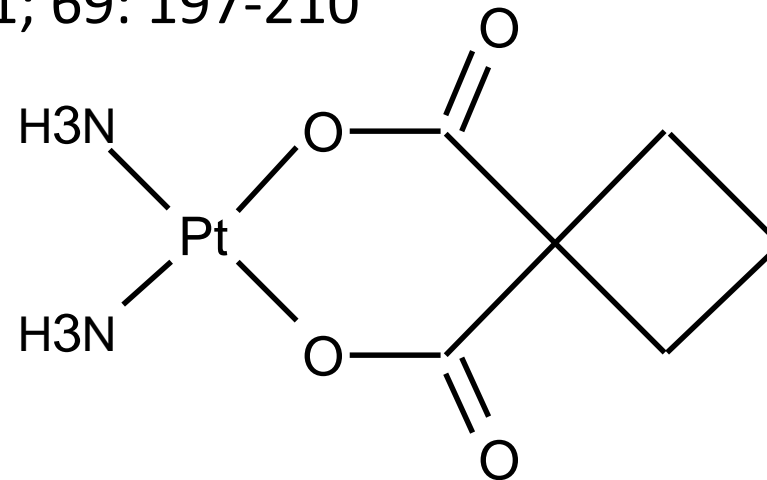
## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DES IONS CHLORURES

- Incompatibilités (relative) en **présence** d'ions chlorures
- Carboplatine (Paraplatine®)
  - Cheung, *Am J Hosp Pharm*, 1987; 44: 124-130
  - Perrone, *Am J Hosp Pharm*, 1989; 46: 258-9
  - Allsopp, *Am J Hosp Pharm*, 1991; 69: 197-210



Cisplatine



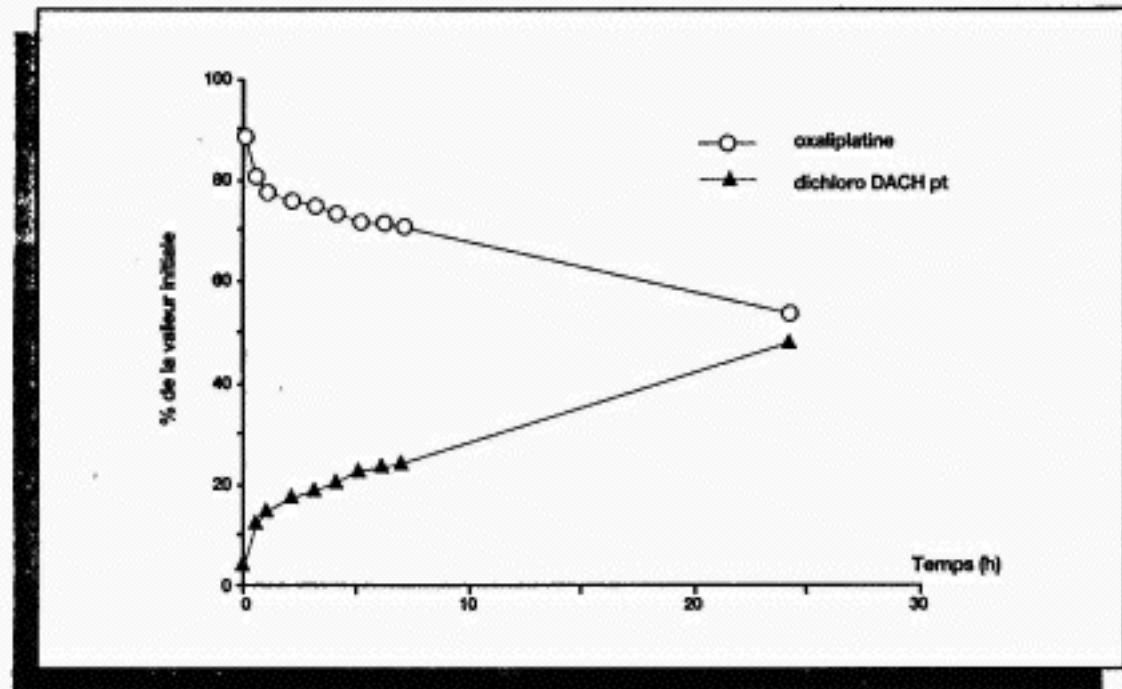
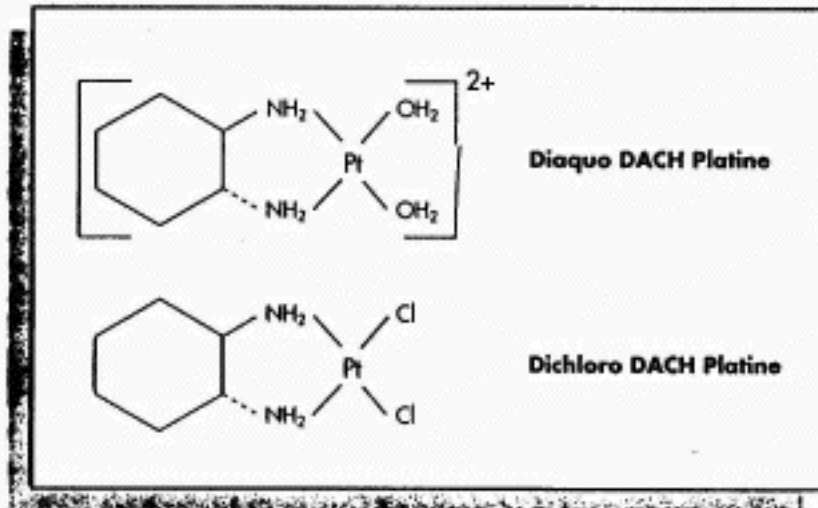
Carboplatine

# Stabilité et compatibilité des médicaments anticancéreux

## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DES IONS CHLORURES

- Incompatibilités en présence d'ions chlorures
- Oxaliplatine (Eloxatine®)





Contents lists available at ScienceDirect

## International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijpharm](http://www.elsevier.com/locate/ijpharm)



### Stability of oxaliplatin in chloride-containing carrier solutions used in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy



A.M. Mehta<sup>a,\*</sup>, J.M. Van den Hoven<sup>b,1</sup>, H. Rosing<sup>b</sup>, M.J.X. Hillebrand<sup>b</sup>, B. Nuijen<sup>b</sup>,  
A.D.R. Huitema<sup>b</sup>, J.H. Beijnen<sup>b,c</sup>, V.J. Verwaal<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Surgical Oncology, The Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands

<sup>b</sup> Department of Pharmacy & Pharmacology, The Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands

<sup>c</sup> Faculty of Science, Department of Pharmaceutical Sciences, Division of Pharmacoepidemiology & Clinical Pharmacology, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

**Results:** In 5% dextrose, oxaliplatin concentration remained stable over a 2-hour period. Increasing chloride concentrations were associated with increasing degradation rates; however, this degradation was limited to <10% degradation after 30 min (the standard peritoneal perfusion time in most clinical CRS–HIPEC protocols) and <20% degradation after 120 min at 42 °C. In addition, oxaliplatin degradation was associated with the formation of its active drug form [Pt(dach)Cl<sub>2</sub>].

## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DES IONS CHLORURES

- Influence de la concentration en ions chlorures
- Melphalan
  - 3 heures dans NaCl 0,9%
  - 12 heures dans NaCl 3%
  - Pinguet, Am J Hosp Pharm, 1994; 51: 2701-4
- Incompatible dans le glucose 5% (Vidal)

## STABILITÉ CHIMIQUE

- Influence des ions chlorures
- **Influence du glucose**
- Influence du pH
- Influence de la température
- Influence de la lumière
- Influence de la concentration
- Cas des liposomes
- Divers

## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DU GLUCOSE

- Bleomycine ++
- Anticorps monoclonaux (moins stables)

## STABILITÉ CHIMIQUE

- Influence des ions chlorures
- Influence du glucose
- **Influence du pH**
- Influence de la température
- Influence de la lumière
- Influence de la concentration
- Cas des liposomes
- Divers

## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DU PH

#### Caractéristiques des principaux solvants

- Glucose 5%
  - pH acide entre 3,5 et 6,5 (RCP)
  - Plutôt voisin de 4 en pratique
- Chlorure de sodium 0,9%
  - pH moins acide, entre 4,5 et 7 (RCP)



## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DU PH

- Meilleure stabilité à pH acide
- carmustine
  - stabilité optimale entre pH 3,3 et 4,8
  - Fredrikson, Acta Pharm Suec, 1986; 23: 115-124

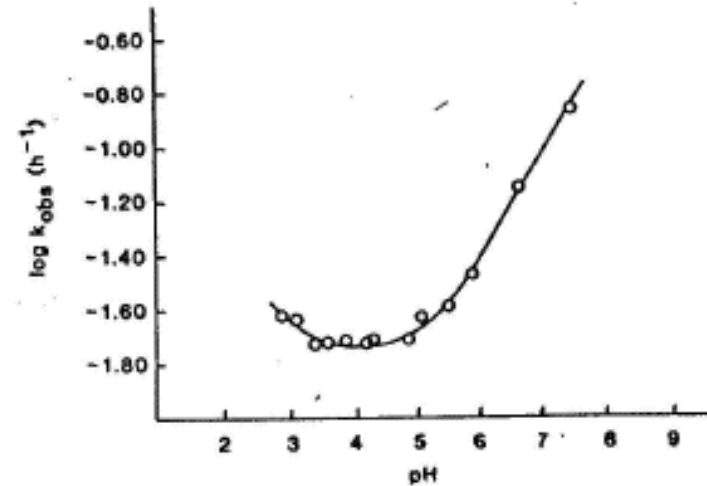
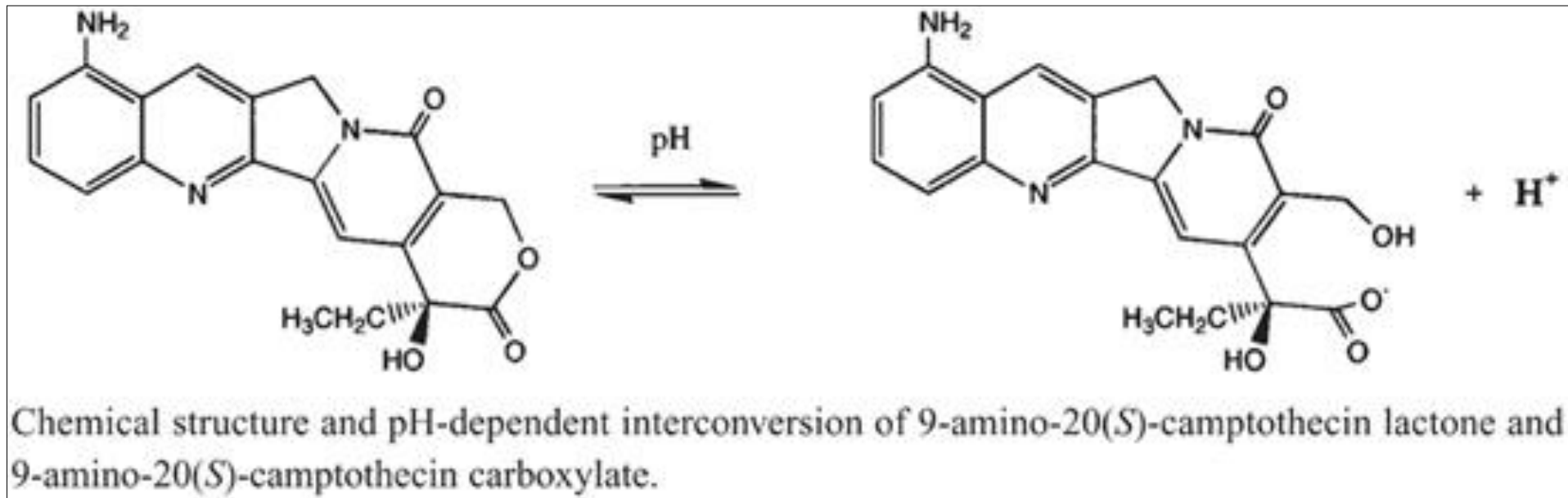


Fig. 1. pH-Rate profile of carmustine degradation at 25°C. (0.01 M citrate buffers,  $\mu=0.154$ )

## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DU PH

- Meilleure stabilité à pH acide : Irinotécan



*Lactone (forme active)*

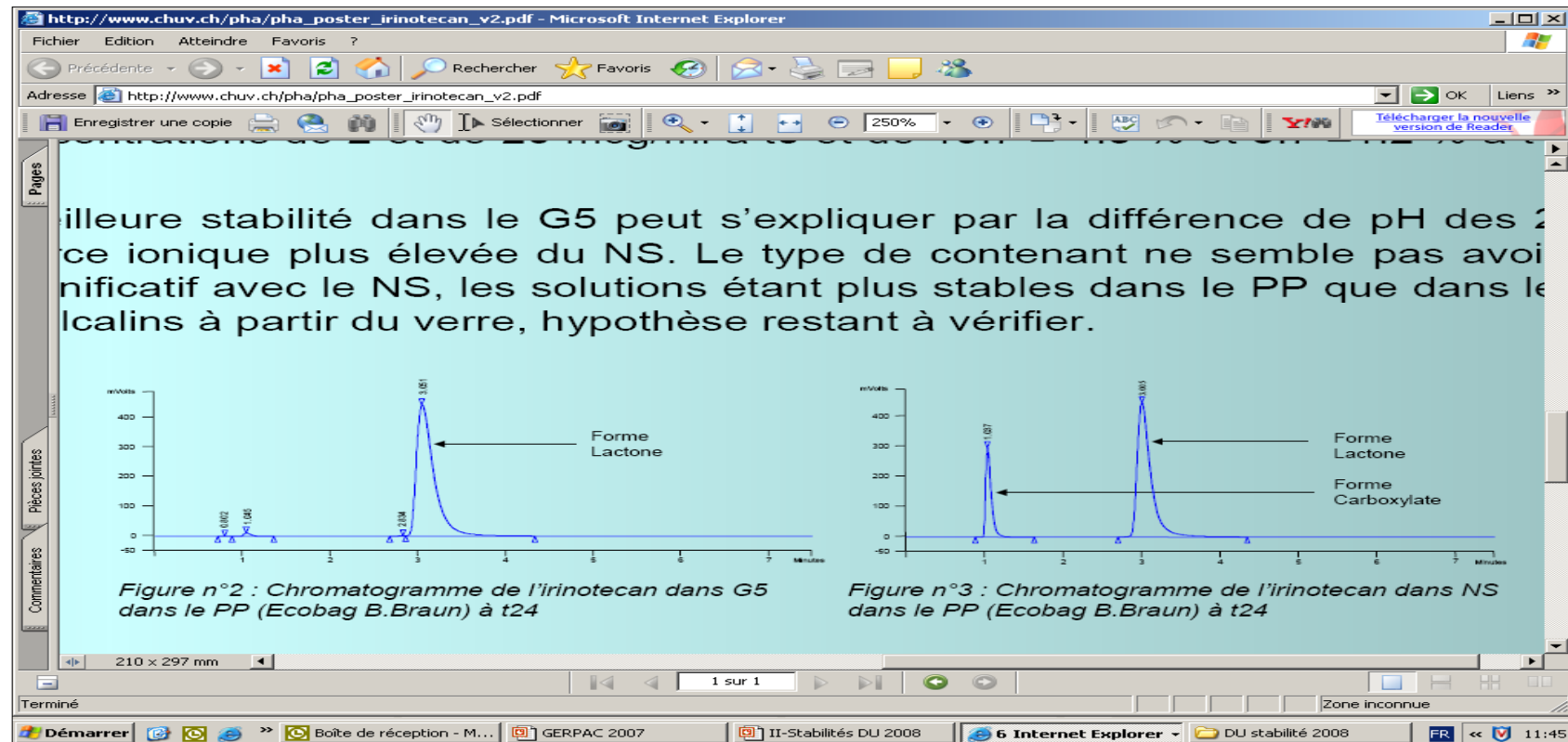
*Carboxylate*

## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DU PH

#### Irinotecan

Ref :Suard et al. CHUV Lausanne. Influence du soluté et du contenant sur la stabilité de solutions de perfusion d'irinotecan. Poster Hopipharm 2005



## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DU PH

#### **Mauvaise stabilité à pH acide**

- Mitomycine
  - Instabilité en dessous de pH = 6
  - Benvenuto, *Am J Hosp Pharm*, 1981; 38: 1914-18
  - Quebbeman, *Am J Hosp Pharm*, 1985; 42: 1750-54

## STABILITÉ CHIMIQUE

- Influence des ions chlorures
- Influence du glucose
- Influence du pH
- **Influence de la température**
- Influence de la lumière
- Influence de la concentration
- Cas des liposomes
- Divers

## STABILITÉ CHIMIQUE

### RITUXIMAB

Vieillard V., Ly K., Nicolson O., Astier A., Paul M.

[Influence of freezing on physical stability of Rituximab](#)

Poster at the ECOP 2 Krakow, Poland, June 2014

« It has been demonstrated that a freezing/thawing cycle alters RTX in solution (aggregation and secondary structure modifications), so freezing is not a proper method for rituximab conservation. Finally, our study point out that accidental [freezing](#) of RTX is probably harmful and [should be avoided](#). »

## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE

- A température ambiante
- Exemple du melphalan à 0,2 mg/ml dans NaCl 3%
  - 12 heures à 20°C
  - 5 heures à 23°C
  - 3 heures à 26°C
  - Pinguet, Am J Hosp Pharm, 1994; 51: 2701-4
- Possibilité de travailler avec des poches froides à 4°C pour améliorer la stabilité

## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE

- Nécessité de reconstituer ou diluer avec des solutions réfrigérées
  - Azacitidine
  - *Décitabine*



## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE

- A températures plus élevées : 30°C
  - Carmustine :
    - Point de fusion vers 31°C
    - Liquéfaction **irréversible**

## STABILITÉ CHIMIQUE

- Influence des ions chlorures
- Influence du glucose
- Influence du pH
- Influence de la température
- **Influence de la lumière**
- Influence de la concentration
- Cas des liposomes
- Divers

## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DE LA LUMIÈRE

#### Molécules très sensibles

- Dacarbazine
  - Stevens M.F.G et al. Photodegradation of solution of the antitumor drug DTIC. J Pharm Pharmacol 1978; 30: 47.
- Fotémustine et carmustine
  - Stability of carmustine - kinetics and compatibility during administration. Acta Pharm Suec 1986; 23: 115-124.
- Gemtuzumab ozogamycine (Mylotarg®)
  - « Eteindre la lumière de la hotte pour manipuler - Vidal »  
Curieusement pas de protection du perfuseur !
- Temsirolimus (Torisel®)
- Vinflunine (Javlor®)

## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DE LA LUMIÈRE

#### Molécules moins sensibles

- Protection en fonction de la concentration et de la durée
- **Anthracyclines**
  - Wood et al . Photodegradation of doxorubicin, daunorubicin and epirubicine measured by high performance liquid chromatography
  - J Clin Pharm Ther 1990; 15: 291-300.

## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DE LA LUMIÈRE

#### Molécules moins sensibles

- Protection en fonction de la concentration et de la durée
  - Zieske et al.
  - Characterization of **cisplatin** degradation as affected by pH and light
  - *Am J Hosp Pharm* 2001; 48: 1500-1506.

## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DE LA LUMIÈRE

#### Molécules moins sensibles

- Méthotrexate
- Irinotecan (pas de protection en pratique)
  - Dodds et al
  - Photodegradation of irinotecan (CPT 11) in aqueous solutions: identification of fluorescent products and influence of solution composition.
  - J Pharm sci 1997; 86: 1410-1416.

## STABILITÉ CHIMIQUE

- Influence des ions chlorures
- Influence du glucose
- Influence du pH
- Influence de la température
- Influence de la lumière
- **Influence de la concentration**
- Cas des liposomes
- Divers

## STABILITÉ CHIMIQUE

### INFLUENCE DE LA CONCENTRATION

- Doxorubicine
  - 3 à 4% de perte en 28 j à 1,25 mg/ml
  - 12 à 13% de perte en 28 j à 0,5 mg/ml
  - Rochard, Am J Hosp Pharm, 1992; 49: 619-623.



# Stabilité et compatibilité des médicaments anticancéreux

- Les molécules
  - Stabilité physique
  - Stabilité chimique
- **Interaction avec les contenants ou le matériel**
  - **Les contenants**
  - Le matériel
- Synthèse des données de la littérature

## LES CONTENANTS

- **Relargage**
- Adsorption
- Absorption
- Perméation
- (évaporation de l'eau au travers du contenant)

## RELARGAGE : CAS DU DEHP

### Formule du Polyvinyl chlorure plastifié (PVC )

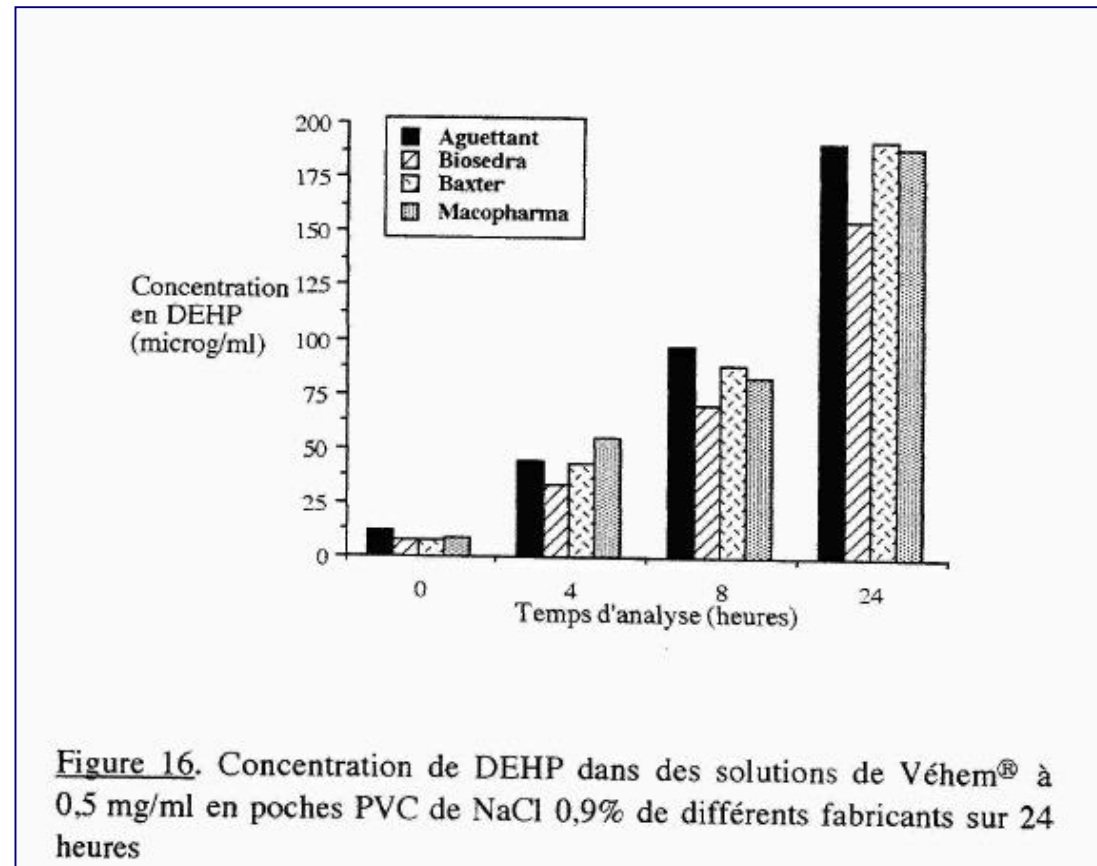
- Composition
  - Polychlorure de vinyl (PVC) (min 55%)
  - Diéthylhexylphtalate (DEHP) (max 40%)
  - Octanoate de zinc (max 1%)
  - Stéarate de calcium (Zn) (max 1%)
  - Huile de soja époxydée ou huile de lin époxydée (max 10%)
  - Colorant (Bleu outremer)

## RELARGAGE : CAS DU DEHP

- Relargage de DEHP dû à la présence
  - d'agents huileux (Cremophor<sup>®</sup>)
    - Taxol<sup>®</sup>, Paxène<sup>®</sup>
    - (Sandimum<sup>®</sup>)
  - de tensioactifs (polysorbate 80)
    - Vépéside<sup>®</sup> (étoposide), Taxotère<sup>®</sup> (docétaxel), Torisel<sup>®</sup> (temsirolimus)  
Jevtana<sup>®</sup> (cabazitaxel)
- >> Utiliser un contenant en verre, polyéthylène, polypropylène ou polyoléfine

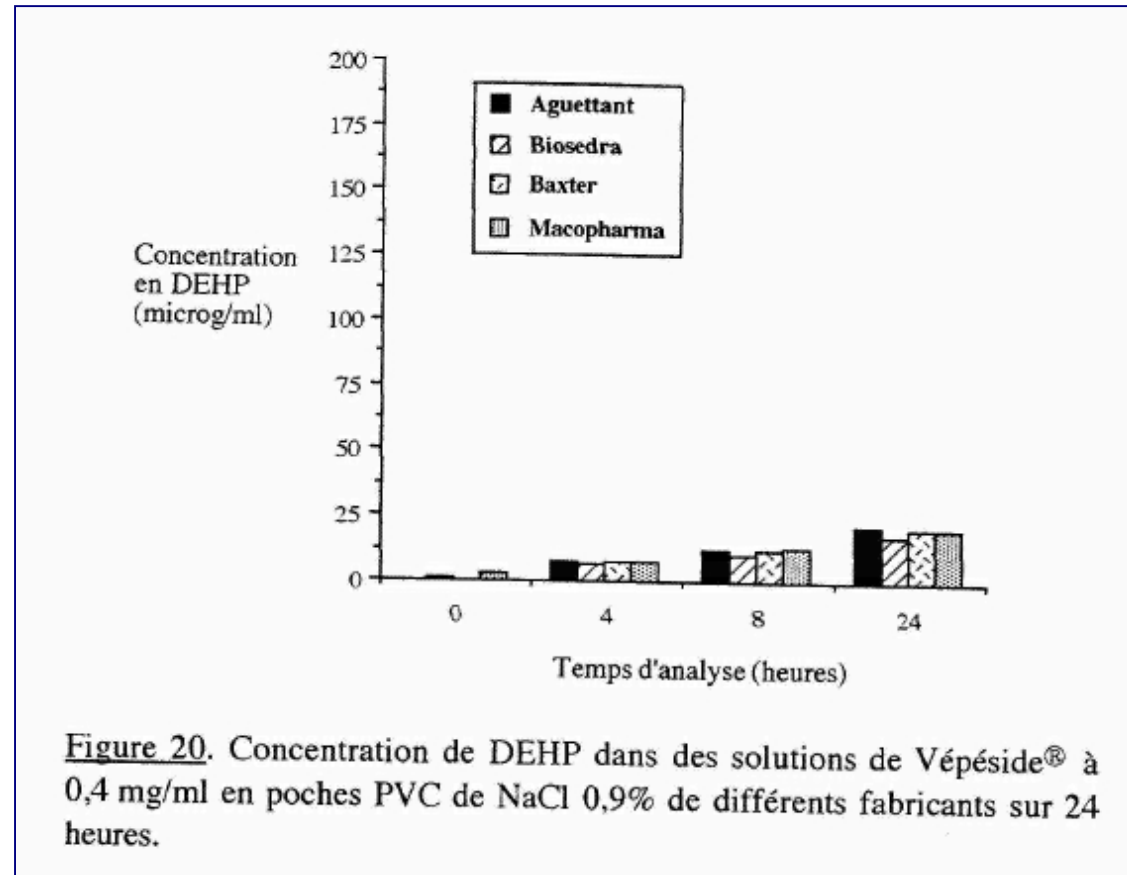
## RELARGAGE : CAS DU DEHP

- Exemple de relargage provoqué par Véhem®



## RELARGAGE : CAS DU DEHP

- Exemple de relargage provoqué par Vépéside®



## RELARGAGE : CAS DU DEHP

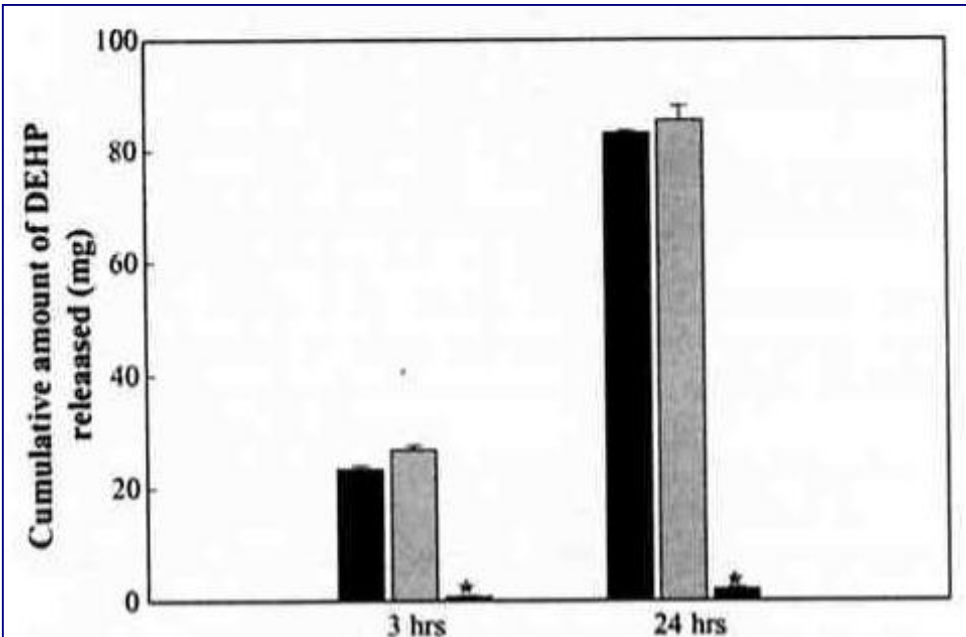


Fig. 3. The cumulative release of DEHP from PVC infusion bags and PVC administration sets containing PLPM, Taxol<sup>®</sup> and Taxol<sup>®</sup>-vehicle during 24 h-simulated i.v. infusion after dilution to nominal paclitaxel concentration of 0.6 mg/ml (Taxol<sup>®</sup>-vehicle; corresponding to paclitaxel injection 0.6 mg/ml) in i.v. infusion solutions containing 0.9% sodium chloride injection. Total volume was approximately 500 ml. Data are presented as mean  $\pm$  S.D. ( $n = 3$ ). \* $P < 0.05$ . Key: (■) Taxol<sup>®</sup>; (□) Taxol<sup>®</sup>-vehicle; (▢) PLPM.

# Stabilité et compatibilité des médicaments anticancéreux

## ALTERNATIVE AU PVC : POLYÉTHYLÈNE





# Stabilité et compatibilité des médicaments anticancéreux

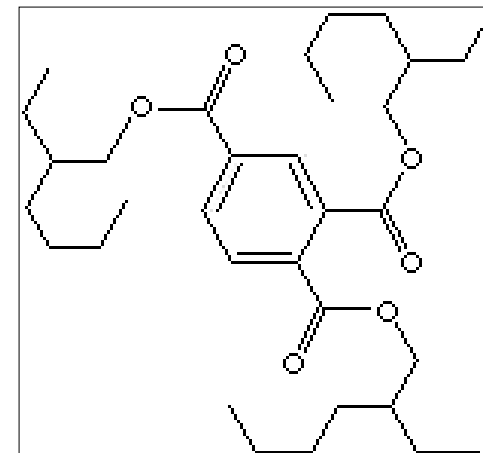
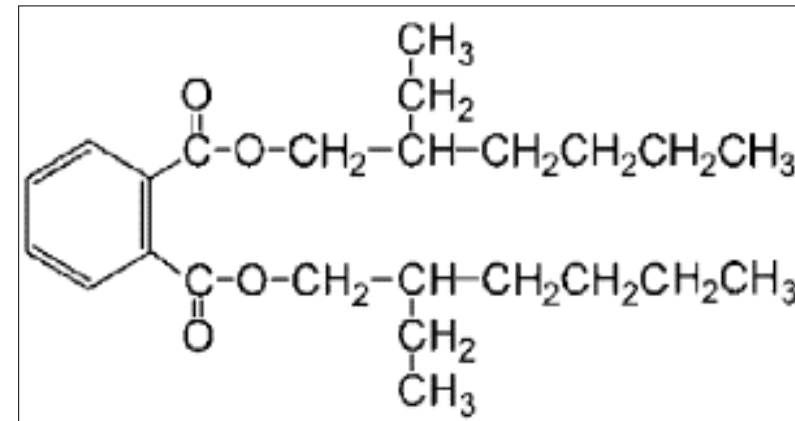
## ALTERNATIVE AU PVC : POLYPROPYLENE



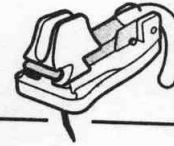
# Stabilité et compatibilité des médicaments anticancéreux

## ALTERNATIVE AU DEHP

- DEHP et TOTM  
(trioctyltrimellitate)
- Plastifiant qui ne se relargue pas  
en présence de solvants huileux  
ou tensioactifs



# GRIPPER PLUS®



STERILE EO



**Rx**  
ONLY

CE  
0473



**TOTM**

PORT-A-CATH and GRIPPER PLUS are trademarks of the Smiths Medical family of companies. The symbol ® indicates the trademark is registered in the U.S. Patent and Trademark Office and certain other countries.

Made in Mexico for:

**Smiths Medical MD, Inc.**

St. Paul, MN 55112 U.S.A.

1 800.426.2448, +1 651.633.2556

[www.smiths-medical.com](http://www.smiths-medical.com)

EC REP

**Smiths Medical International Ltd.**

WD24 4LG UK, +44 (0)1923 246434

**smiths**

## LES CONTENANTS

- Relargage
- **Adsorption**
- Absorption
- Perméation
- (évaporation de l'eau au travers du contenant)

## Adsorption

- Phénomène de surface : interaction entre la surface ( et elle seule) et les molécules du soluté et/ou du solvant
- Réversible
- Couche monomoléculaire
- Cinétique très rapide (température dépendant)

## Adsorption

- La quantité adsorbée sur le solide dépend
  - De la surface de contact liquide/solide
  - De l'affinité moléculaire liquide/solide
  - Des facteurs affectant cette affinité
    - Structure moléculaire
    - pH
    - Ionisation
- La quantité adsorbée est indépendante de la durée

## Adsorption sur le verre

- Doxorubicine
  - Beijnen, *J Parent Sci Tech*, 1985; 39, 6: 220-2
  - Bosanquet, *Cancer Chemother Pharmacol*, 1986; 17: 1-10
- Fluoro-uracile
  - Benvenuto, *Am J Hosp Pharm*, 1981; 38: 1914-8
  - Driessen, *J Pharm Sci*, 1978; 67, 10: 1494-5
- Affecte peu la concentration

## Adsorption sur le PVC

- Adsorption de la [carmustine](#)
  - Fredrikson, Acta Pharm Suec, 1986; 23: 115-124



## Adsorption sur EVA

- Le poly-éthylène acétate de vinyl est obtenu par copolymérisation d'éthylène et d'acétate de vinyl. Il contient une quantité définie d'acétate de vinyl pouvant atteindre 25% pour les récipients et 30% pour les tubulures
- Adsorption de la **carmustine**
  - Trissel : Stability of compounding formulations 2 ed . Am Pharm Assoc 2000, 433 p

## LES CONTENANTS

- Relargage
- Adsorption
- **Absorption**
- Perméation
- (évaporation de l'eau au travers du contenant)

## Absorption

- Absorption : la molécule pénètre dans le plastique sans phénomène de saturation
- Pas d'exemple d'anticancéreux
- Exemple des **benzodiazépines** souvent utilisées en adjuvant des chimiothérapies
  - Clonazépam (Rivotril®)
  - Diazépam (Valium®)

## LES CONTENANTS

- Relargage
- Adsorption
- Absorption
- **Perméation**
- (évaporation de l'eau au travers du contenant)

## LES CONTENANTS

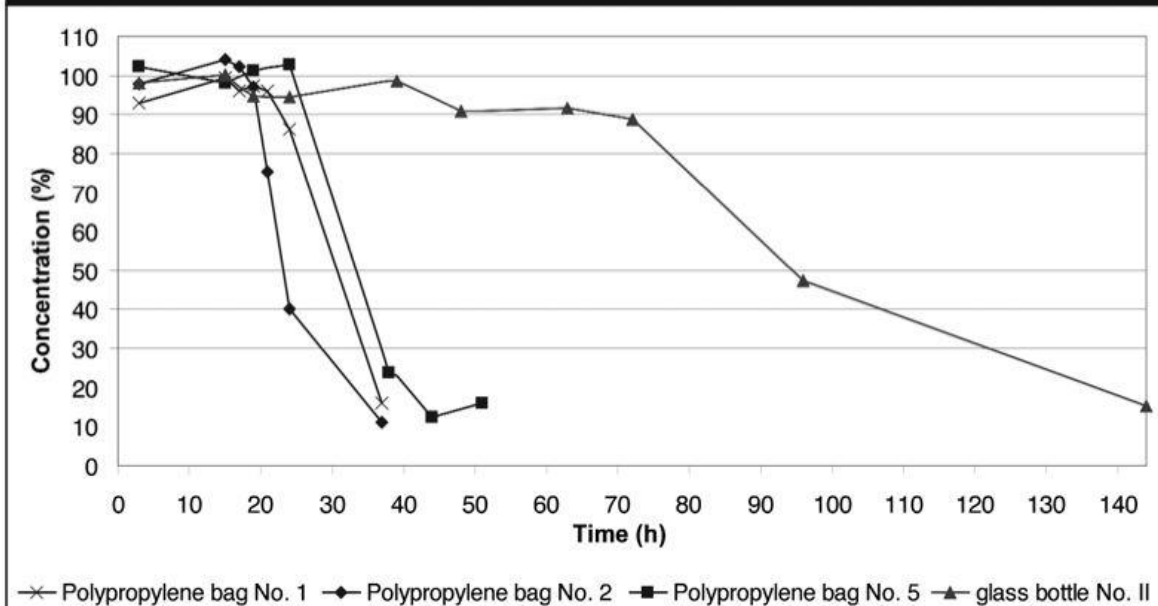
- Relargage
- Adsorption
- Absorption
- Perméation
- **(évaporation de l'eau au travers du contenant)**

## Autres problèmes

### Précipitation de busulfan en polypropylène

Ref : EJHP-Science 2007; 13, 2: 40-47.

Figure 1: Precipitation pattern of diluted busulfan infusion solutions stored at 2-8°C in different container materials (three test solutions in polypropylene bags, one test solution in a glass vial)



# Stabilité et compatibilité des médicaments anticancéreux

- Les molécules
  - Stabilité physique
  - Stabilité chimique
- **Interaction avec les contenants ou le matériel**
  - Les contenants
  - **Le matériel**

## Précipitation par réaction chimique

- Précipitation en présence de matériel comportant de l'aluminium
  - Cas des platines (Ref : Dictionnaire Vidal)
  - Doxorubicine (Gardener WA. Am J Hosp Pharm 1981; 38: 1276.)



# Stabilité et compatibilité des médicaments anticancéreux

- Incompatibilité du busulfan avec le polycarbonate



- Ici après mélange avec du NaCl 0,9%

## Récapitulatif sur la stabilité physico-chimique des médicaments anticancéreux

- Formes injectables
  - stabilité à long terme
  - stabilité entre 24 h et une semaine
  - stabilité inférieure à 24 h
  - A propos des mélanges
- Formes orales
  - solutions
  - suspensions
  - gélules
- Formes topiques
- Collyres

## Formes injectables

### Stabilité à long terme

#### Intérêt économique et Dose-Banding

- Bortézomib
- Bévacicumab
- Nivolumab
- Rituximab
- Trastuzumab

#### Dose-Banding

- Carboplatine
- Epirubicine
- Fluoro-uracile
- Ganciclovir
- Gemcitabine
- Oxaliplatine
- Vincristine

## Formes injectables

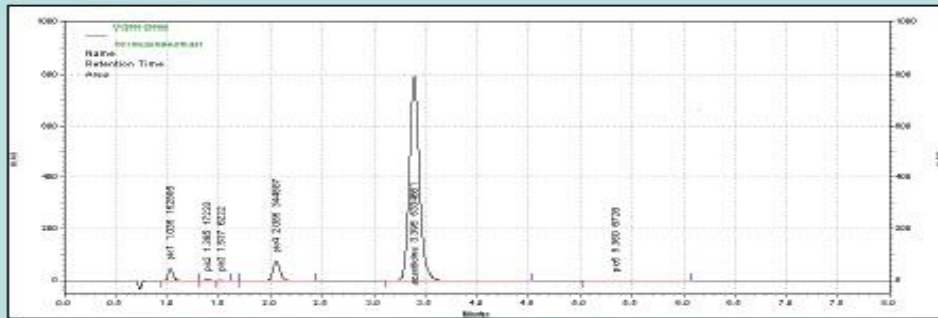
- Stabilité inférieure à 24 heures
  - > 4 heures
    - Busulfan (12 h à 2-8°C + 3 h TA)

## Formes injectables

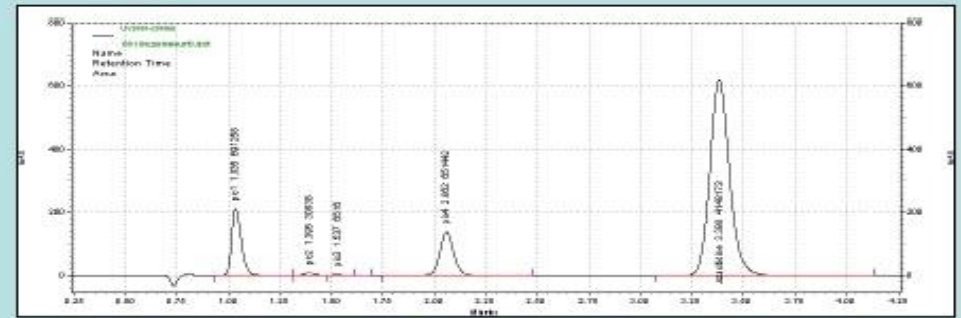
- Stabilité inférieure à 24 heures
  - $\leq 4$  heures
    - Azacytidine (45 minutes à TA, 22h 4°C) >> congélation
    - Melphalan (1h 30 TA) >> poche froide
    - Carmustine (2h TA) >> poche froide
    - Bendamustine (3,5 h à TA) >> poche froide
    - Fotémustine (8h TA)
    - Dexrazoxane (4 h TA)

# Stabilité et compatibilité des médicaments anticancéreux

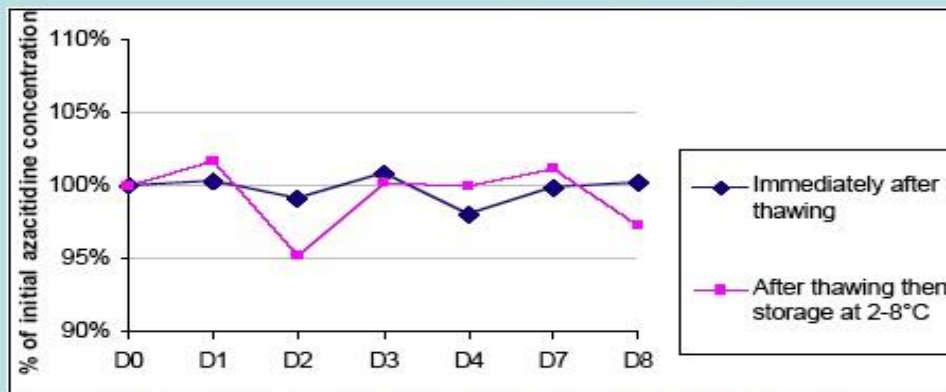
## Stabilité de l'azacitidine congelée à $-20^{\circ}\text{C}$



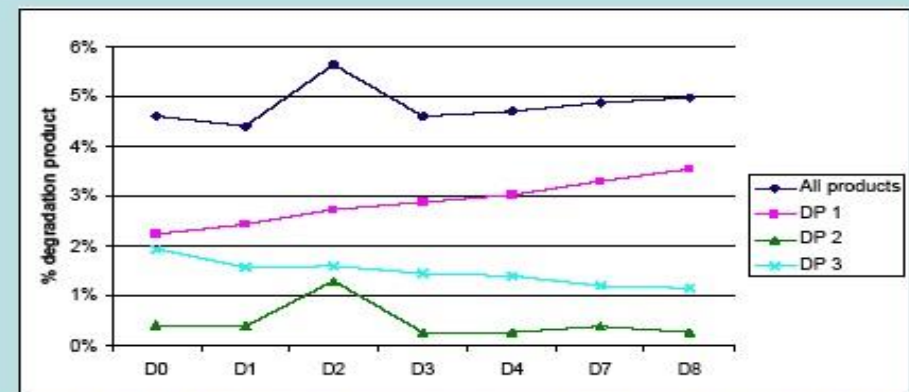
Graph 1 : Chromatogram of 100 µg/mL azacitidine solution in water for injection freshly prepared



Graph 2 : Chromatogram of 100 µg/mL azacitidine solution after storage for 3 hours at 37°C



Graph 3 : Evolution of concentrations of 25 mg/mL azacitidine suspensions after freezing at  $-20^{\circ}\text{C}$



Graph 4 : Evolution of degradation products (DP) after freezing, defrosting and storage for 8 hours at 2-8°C

## A propos des mélanges

- Doivent tenir compte de la stabilité chimique des différents constituants
  - 2 produits
    - Cyclophosphamide et mesna
    - Ifosfamide et mesna
    - Cytarabine + granisétron ...
  - 3 produits
    - Cytarabine + méthotrexate + hydrocortisone
    - Vincristine, doxorubine, étoposide (protocole EPOCH)

## Formes orales (1)

### Solutions

- **Cyclophosphamide**

- 2mg/ml dans Elixir aromatique, stable 15 j à 5°C et 1 j à 25°C. *Am J Hosp Pharm*, 1973; 30: 618-20
- 20 mg/mL dans sirop simple ou OraPlus 56 j à 4°C- *Ann Pharmacother* 2010; 44: 295-301.

- **Etoposide**

- 10 mg/ml dans NaCl 0,9%, stable 3 semaines à TA. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 2784-5
- 20 mg/ml dans NaCl 0,9% 31 j à 4°C – *J Pharm Clin* 1999; 18, 3: 251-257.



## Formes orales (2)

### Gélules

#### Mercaptopurine

*Eur J Hosp Pharm Sci* 2006

#### Cyclophosphamide

*J Pharm Biomed Anal* 2005; 38: 180-185.

Dans Ora Blend<sup>®</sup>, Ora Plus<sup>®</sup>, OraBlend<sup>®</sup>, Syrpalta<sup>®</sup>, Syrspend SF pH 4

#### Hydroxyurée

*Int J Pharm Compound* 2017; 21, 2: 160-163.

*J Ped Hematol Oncol* 2004; 26: 179-184.

#### Mercaptopurine

*Poster SFPO* 2011 Sutra et al

*Int J Pharm Compound* 2016; 20, 1: 81-85

#### Methotrexate

*Eur J Hosp Pharm* 2016; 23: 352-358.

*Int J Pharm* 2015; 487 : 270-273.

## Formes orales (3)

Dans Ora Blend®, Ora Plus®, OraBlend®, Syrpalta®, Syrspend SF pH 4

### Sunitinib

*Ann Pharmacother* 2008; 42: 962-966.

### Temozolomide

*Int J Pharm Compound* 2006; 10, 5: 396-9

### Thalidomide

*Am J Health-Syst Pharm* 2012; 69:56-58.

*J Pharm Pract and Res* 2012; 42, 2: 115-117.

### Thioguanine

*Am J Health-Syst Pharm* 2011; 68: 900-908.

**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**