- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.231 Tue, 08 Jul 2025, 09:34:39

Incompatibilità tra farmaci e dispositivi per infusione in polivinilcloruri

Matilde Scaldaferri, Paolo Abrate, Carla Varola, Laura Rocatti

Struttura Complessa di Farmacia, ASL 9, Ivrea (TO)

Riassunto: I dispositivi per infusione sono costituiti da materiali plastici di varia natura che vengono scelti in base alle loro proprietà fisiche, meccaniche, chimiche e di biocompatibilità. Tra i materiali disponibili, i polivinilcloruri (PVC) sono quelli maggiormente utilizzati in virtù della loro versatilità, leggerezza, resistenza e basso costo. Al fine di migliorare le proprietà tecnologiche, il materiale viene spesso addizionato del plastificante dietilesilftalato (DEHP). Alcuni tra i farmaci che vengono somministrati per via endovenosa sono in grado di interagire con i dispositivi in PVC utilizzati per l'infusione. Tra i farmaci che vengono adsorbiti dal PVC abbiamo individuato la nitroglicerina, la carmustina e la clorpromazina: per i primi due farmaci la scheda tecnica riporta indicazioni concordanti con i risultati che emergono dalla letteratura, mentre per il terzo non vengono forniti dati al riguardo. Più numerosi sono, invece, i farmaci in grado di estrarre il DEHP dal PVC. Tale capacità non è direttamente dipendente dal principio attivo, ma è correlata alla presenza nella formulazione di eccipienti di natura lipidica. Soltanto per tre dei farmaci considerati è stata riscontrata una piena concordanza tra quanto dichiarato dal produttore e la letteratura (paclitaxel, teniposide e ciclosporina). Per gran parte dei farmaci effettivamente in grado di estrarre il DEHP, la scheda tecnica non riporta alcuna indicazione in merito, nonostante le evidenze in letteratura siano consolidate e numerose. Più in particolare abbiamo analizzato i dati relativi a etoposide, propofol, emulsioni lipidiche e diazepam in soluzione lipidica. L'ultimo passaggio della ricerca ha portato all'individuazione di dispositivi per infusione da utilizzare in alternativa a quelli in PVC: la valutazione delle specifiche riportate nelle schede tecniche e il confronto dei prezzi ci hanno condotto alla scelta di una linea infusionale "PVC-free".

Parole chiave: polivinilcloruri, dietilesilftalato, infusione.

Abstract: *Drug incompatibility with polyvinylchloride infusional devices.*

Infusional devices are composed of many plastic materials, chosen according to their physical, mechanical and chemical properties, in addiction to biocompatibility. Among available materials, polyvinylchlorides (PVC) are the most used ones because of their versatility, lightness, resistance and low cost. PVC is often added with the plasticiser diethylhexyl phthalate (DEHP) in order to improve its technological characteristics. Some drugs administered by endovenous route can interact with "PVC-made" medical devices used for infusions. Three drugs that are adsorbed on PVC's surface have been individuated: nitro-glycerine, carmustine and chlorpromazine. The technical-sheets of the first and the second one, but not that of the third one, include any information about the adsorption, according to results emerging from literature. There are instead several drugs that are able to extract DEHP from PVC infusional sets. This is not strictly related with the active molecule, but depends on the presence of lipidic excipient in the formulation. We found a warning about the phenomenon reported in literature in the technical sheet of only three drugs (paclitaxel, teniposide and cyclosporine). Most of the drugs' technical-sheets that are effectively capable of extracting DEHP from PVC do not mention this dangerous property, in spite of solid and numerous evidences found in literature. Particularly, we analysed data about etoposide, propofol, lipidic emulsions and diazepam in lipidic emulsion. The final step of our work conduced to the individuation of infusional devices that could be used alternatively to PVC ones: the evaluation of characteristics from technical-sheet and the comparison of prices led us to choose a "PVC-free" infusional line.

Key words: polyvinylchlorides, diethylhexyl phtalate, infusion.

Introduzione

Nella pratica clinica l'efficacia della terapia può essere condizionata da criticità presenti in momenti diversi del percorso terapeutico. Una delle fasi critiche è rappresentata dalla somministrazione del farmaco al paziente e, più in particolare, dalla corretta scelta dei dispositivi medici da utilizzare. In questo lavoro abbiamo valutato l'appropriatezza nell'uso di dispositivi per infusione endovenosa in funzione delle caratteristiche chimico-fisiche di alcuni farmaci e della loro capacità di interagire con il materiale costituente i dispositivi stessi.

I dispositivi per infusione sono costituiti da materiali plastici di varia natura che vengono scelti in base alle loro proprietà fisiche, meccaniche, chimiche e di biocompatibilità (per esempio, mancata cessione di componenti durante l'uso). Tra i materiali disponibili che rispondono alle specifiche tecniche appena ricordate, i polivinilcloruri (PVC) sono quelli maggiormente utilizzati in virtù della loro versatilità, leggerezza, resistenza e basso costo. Il PVC presenta tuttavia caratteristiche intrinseche di rigidità che ne precludono l'impiego come tale per la produzione di alcuni dispositivi infusionali. Per questo scopo viene quindi scelto un PVC ottenuto con l'aggiun-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.231 Tue, 08 Jul 2025, 09:34:39

ta, durante il processo di polimerizzazione, di plastificanti che consentono di migliorare le proprietà tecnologiche, raggiungendo gradi diversi di flessibilità. Il principale plastificante impiegato nella lavorazione del PVC è il dietilesilftalato (DEHP).

Alcuni tra i farmaci che vengono somministrati per via endovenosa sono in grado di interagire con i dispositivi in PVC utilizzati per l'infusione attraverso due meccanismi principali. In primo luogo è possibile che il principio attivo sia adsorbito sulla superficie del materiale, riducendo, a volte drammaticamente, la dose effettivamente somministrata[1-3]. In seconda battuta, alcuni farmaci sono in grado di determinare la cessione del DEHP alla soluzione infusionale, estraendolo dal polimero[4-6]. Quest'ultimo aspetto è particolarmente critico, infatti la capacità del DEHP e di altri ftalati di indurre la comparsa di effetti tossici nell'uomo è stata oggetto di notevole dibattito nella comunità scientifica. La tossicità del DEHP negli animali da esperimento è stata ampiamente dimostrata, evidenziando la comparsa di effetti cancerogeni e teratogeni, nonché di alterazioni epatiche ed endocrine, soprattutto a carico dell'apparato riproduttivo[7-9], e la possibilità che gli stessi eventi si manifestino anche nell'uomo è suggerita da alcuni studi[10-12]. A livello molecolare, si ritiene che, nel meccanismo di tossicità, sia implicata l'alterazione funzionale dei recettori Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs).

Sulla base di questi dati, la Commissione Europea ha bandito l'uso del DEHP nei giocattoli e più in generale nei prodotti realizzati in PVC e destinati all'uso in ambienti chiusi (decisione 1999/815 CE), mentre la statunitense FDA ne autorizza l'uso in contenitori destinati agli alimenti solo quando sono a base non lipidica. La Farmacopea Ufficiale, inoltre, stabilisce che nella composizione di prodotti medicali destinati al contatto con liquidi di infusionali la quantità di PVC deve essere non inferiore al 55%, mentre la quantità di DEHP non deve superare il 40%.

Materiali e metodi

È stata consultata innanzitutto la letteratura scientifica riguardo le interazioni tra i dispositivi medici per infusione e i farmaci più comunemente utilizzati per infusione endovenosa nell'ambito degli ospedali dell'ASL 9 di Ivrea: le informazioni sono state raccolte attraverso la ricerca per parola chiave nella banca dati on-line PubMed.

In un secondo momento si è passati all'analisi della scheda tecnica dei farmaci per i quali erano state individuate significative evidenze di interazione con il PVC e/o il DEHP, così da valutare la concordanza di quanto riportato in scheda tecnica con i dati sperimentali precedentemente raccolti e con ulteriori informazioni ricavate da testi specialistici[13,14].

Una volta stabilita la necessità per alcuni farmaci di essere somministrati in modo da minimizzare il contatto con il PVC, è stata valutata la disponibilità sul mercato di dispositivi per infusione, quali deflussori, tubi di prolungamento e regolatori di flusso, in materiali diversi e si sono raccolte informazioni riguardo la loro compatibilità con i farmaci studiati, ancora una volta attraverso la lettura delle schede tecniche.

Il nostro lavoro si è focalizzato esclusivamente sui farmaci utilizzati all'interno dell'ASL 9 al fine di fornire precise indicazioni agli operatori sanitari delle varie strutture, senza prendere in considerazione altre molecole potenzialmente in grado di interagire con i materiali plastici utilizzati per realizzare dispositivi medici per infusione endovenosa.

Risultati

La letteratura consultata ha permesso di rilevare che numerosi farmaci, anche di comune impiego, sono in grado di interagire con i dispositivi per infusione in PVC, attraverso i due fondamentali meccanismi precedentemente ricordati.

Sono state eseguite due ricerche nella banca dati PubMed: nella prima, inserendo le parole chiave "PVC", "sorption" e "drug", il motore di ricerca interno ha individuato 27 articoli, di cui 4 pertinenti con l'argomento del nostro lavoro; nella seconda sono invece state utilizzate le parole chiave "DEHP", "PVC" e "drug", in questo caso la ricerca ha riportato 98 articoli, di cui 17 pertinenti alla tematica dell'estrazione del plastificante e ulteriori 3 circa l'adsorbimento di farmaci sul PVC.

Farmaci che vengono adsorbiti dal PVC

Tra i farmaci che vengono adsorbiti dal PVC la nostra attenzione si è concentrata sulla nitroglicerina (varie specialità medicinali), sulla carmustina (Nitrumon®) e sulla clorpromazina (Largactil®): per i primi due farmaci la scheda tecnica riporta indicazioni concordanti con i risultati che emergono dalla letteratura, mentre per il terzo non vengono forniti dati al riguardo. Per quanto riguarda la nitroglicerina, entrambe le fonti segnalano un significativo adsorbimento del farmaco (dal 40% all'80%) quando venga somministrato mediante dispositivi per infusione in PVC. Più in dettaglio, la fissazione da parte del materiale plastico dipende dalla concentrazione della soluzione, dalla velocità di flusso e dalla lunghezza della linea infusionale; anche i filtri in linea possono adsorbire la molecola, e il loro uso è quindi da evitare[15,16]. È stato inoltre dimostrato che la perdita di nitroglicerina è maggiore a basse velocità di infusione e che questa ammonta al 70% durante i primi trenta minuti di infusione, per poi scendere al 30% nelle successive sette ore[17].

Per quanto riguarda la carmustina, i dati della scheda tecnica e della letteratura indicano che questa viene adsorbita dal PVC e da altri materiali plastici in misura direttamente proporzionale al tempo di contatto. È quindi da evitare la conservazione della soluzione in PVC e la somministrazione mediante set in PVC (perdita del 10%

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.231 Tue, 08 Jul 2025, 09:34:39

in cinque minuti e del 65% in tre ore), ma anche in EtilVinil Acetato (perdita del 10% in cinque minuti e del 65% in tre ore) o in poliuretano (perdita dell'80% in due ore)[18].

La clorpromazina, come i farmaci citati in precedenza, può essere adsorbita da linee infusionali in PVC: due studi di alcuni anni fa hanno dimostrato rispettivamente che in una soluzione tamponata a pH 7,4 si ha una perdita di circa l'86% del farmaco in una settimana[19] e che una soluzione a concentrazione 9 mg/l in NaCl 0,9% mostra una caduta della concentrazione del 41% circa, durante un'infusione simulata della durata di sette ore mediante un sistema infusionale dotato di deflussore in PVC[20]. Questi risultati sono stati confermati da dati simili ottenuti in altri due studi più recenti[1,21] (Tabella 1).

Tabella 1. Farmaci che vengono adsorbiti da dispositivi per infusione.

Farmaco	Scheda tecnica	Percentuale adsorbita	Variabili coinvolte	Fonte
Nitroglicerina	Sì	PVC: 40% - 80%	• Concentrazione soluzione • Velocità infusione • Lunghezza linea infusionale • Presenza filtri in linea	15,16
Carmustina	Sì	PVC: 10% (5min) - 65% (3h) PU: 80% (2h) EVA: 10% (5min) - 65% (3h)	• Tempo di contatto	17
Clorpromazina	No	PVC: 86% (1sett.) a pH 7,4 PVC: 41% (7h) in NaCl 0,9%		1,20,21

PVC: polivinilcloruro; EVA: etilvinilacetato; PU: poliuretano.

Farmaci in grado di estrarre DEHP

Più numerosi sono invece i farmaci in grado di estrarre il DEHP dal PVC. Tale capacità non è direttamente dipendente dal principio attivo, ma è correlata alla presenza nella formulazione di eccipienti di natura lipidica, come il Tween 80 (Polisorbato 80), il Cremophor EL (olio di ricino polietossilato), l'olio di soia o i fosfolipidi.

Soltanto per tre dei farmaci considerati è stata riscontrata una piena concordanza tra quanto dichiarato dal produttore e la letteratura. Il paclitaxel (Anzatax®, Paclitaxel IPFI, Paclitaxel EB, Paclitaxel EM, Paxene® e Taxol®), il teniposide (Vumon®) e la ciclosporina (Sandimmun®), essendo molecole altamente idrofobe, vengono commercializzate come soluzioni contenenti olio di ricino polietossilato e alcool assoluto: per questa ragione le rispettive schede tecniche suggeriscono di utilizzare linee infusionali prive di DEHP. A sostegno di queste indicazioni la letteratura riporta che una soluzione allo 0,06% di paclitaxel, contenente il 5% di Cremophor EL e infusa attraverso una linea interamente in PVC estrae in tre ore 9,1 mg di DEHP e in cinque ore 15,4 mg; utilizzando una linea formata da sacca, tubo di prolungamento e regolatore di flusso privi di DEHP con un ago in PVC, i valori scendono rispettivamente a 0,84 mg e 1,4 mg[4]. Una soluzione di teniposide, invece, mantenuta per otto ore a 24 °C in una sacca da 50 ml in PVC, presenta una concentrazione di DEHP pari a 7,5 µg/ml, che nelle successive 24 ore sale a 22,2 µg/ml[22]. Per la ciclosporina, infine, i dati raccolti indicano che soluzioni a concentrazione di 2,5 mg/ml e 0,5 mg/ml sono in grado di indurre la migrazione dello 0,02-0,08% del DEHP presente nella sacca in cui sono state conservate per dodici ore, con un andamento tempo dipendente[5].

Per gran parte dei farmaci effettivamente in grado di estrarre il DEHP, la scheda tecnica non riporta alcuna indicazione in merito, nonostante le evidenze in letteratura siano consolidate e numerose. Più in particolare abbiamo analizzato i dati relativi a etoposide (Lastet®, Vepesid® e farmaci generici), propofol (Diprivan® e generici), docetaxel (Taxotere®), emulsioni lipidiche (Intralipid®, Lipofundin® e Lipovenos®) e diazepam in soluzione lipidica (Diazemuls®).

Il farmaco a base di etoposide è in grado di estrarre il DEHP vista la presenza del Polisorbato 80 nella formulazione; uno studio del 2005 ha indagato le proprietà estrattive del farmaco mediante un esperimento di tipo statico e uno di tipo dinamico. Nel primo esperimento, in cui la soluzione di etoposide veniva lasciata a contatto con la linea infusionale per tempi variabili, si è evidenziata una massiccia presenza di DEHP nella soluzione a fine esperimento anche con sistemi a doppio (PVC e PE) e triplo strato (PVC, EVA e PE). Nell'esperimento dinamico, in cui si simula una somministrazione per infusione, è stata confermata l'estrazione, ma a livelli inferiori a 5 µg/ml e variabili in funzione della velocità di flusso, della lunghezza della linea e della concentrazione del farmaco[6].

Uno studio ha dimostrato che il propofol è in grado di estrarre 6,6 mg quando infuso per 24 ore: il fenomeno è correlato alla formulazione del farmaco che è un'emulsione olio/acqua contenente olio di soia e lecitina d'uovo[23].

Il docetaxel è in grado di determinare la cessione del plastificante così come il paclitaxel[4], farmaco con formulazione analoga di cui si è discusso in precedenza; tuttavia, mentre il produttore di paclitaxel avvisa sulla scheda tecnica di questa interazione, quello del docetaxel non ne fa menzione. Informazioni reperibili sul sito americano della ditta produttrice Aventis (taxotere.com) raccomandano, comunque, di conservare le soluzioni diluite in contenitori in vetro o polipropilene e di scegliere per la somministrazione set infusionali rivestiti in polietilene.

L'analisi della capacità di estrazione delle emulsioni lipidiche ha portato alla luce alcuni aspetti inattesi: le emulsioni prima dell'utilizzo, infatti, risultavano contaminate da DEHP (0,82 µg/ml) e l'infusione simulata del-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.231 Tue, 08 Jul 2025, 09:34:39

le stesse mediante linee in PVC della lunghezza di 1,5 m produceva una concentrazione finale di DEHP compresa tra 74 e 107 µg/ml. Inoltre, anche linee infusionali in PVC/poliuretano e PVC/polietilene, che dovrebbero evitare la contaminazione da plastificanti, hanno consentito il passaggio di DEHP nell'emulsione, con valori confrontabili con quelli delle linee esclusivamente in PVC[24]. Una possibile conseguenza di quanto appena riportato è che i farmaci che sono formulati utilizzando emulsioni lipidiche come veicolo (per esempio, il diazepam) possiedano la stessa capacità estrattiva, anche se nel corso della nostra ricerca non sono emersi studi a riguardo (Tabella 2).

Tabella 2. Farmaci in grado di determinare cessione di DEHP da dispositivi medici in PVC.

Farmaco	Scheda tecnica	DEHP estratto	Fonte
Paclitaxel	Sì	Linea in PVC: 9,14 mg (3h) Linea in PVC: 15,4 mg (5h) Linea senza DEHP: 0,84 mg (3h) Linea senza DEHP: 1,4 mg (5h)	4
Teniposide	Sì	Sacca in PVC da 50 ml: 7,5 mcg/ml (8h, 24°C) Sacca in PVC da 50 ml: 22,2 mcg/ml (32h, 24°C)	22
Ciclosporina	Sì	0,02 - 0,08% del contenuto sacca in PVC (12h)	5
Etoposide	No	5 mcg/ml f(velocità di flusso, lunghezza linea, concentrazione farmaco)	6
Propofol	No	6,6 mg (24h)	23
Docetaxel	No	Situazione analoga al Paclitaxel	4
Emulsioni lipidiche	No	Linea in PVC (l=1,5m): 74 – 107mcg (simulazione infusione)	24

PVC: polivinilcloruro; DEHP: dietilesilftalato.

Dispositivi per infusione da utilizzare in alternativa a quelli in PVC

Tabella 3. Elementi di linee infusionali da utilizzare nella ASL 9 per farmaci interagenti e non con il PVC.

Tipo di farmaco	Deflussore	Deflussore per pompa infusionale	Regolatore di flusso	Tubo di prolungamento
Non interagenti con il PVC	PVC	PVC	PVC senza DEHP	PVC
Interagenti con il PVC	EVA con filtro PU senza filtro	PE	PVC senza DEHP	PE

PVC: polivinilcloruro; DEHP: dietilesilftalato; EVA: etilvinilacetato; PU: poliuretano; PE: polietilene.

L'ultimo passaggio della ricerca ha portato all'individuazione di dispositivi per infusione da utilizzare in alternativa a quelli in PVC. In primo luogo, la raccolta di informazioni dalle ditte produttrici (consultazione di cataloghi e informatori scientifici) ci ha permesso di individuare una gamma di prodotti idonei alle nostre esigenze; la valutazione delle specifiche riportate nelle schede tecniche e il confronto dei prezzi ci hanno condotto alla scelta di una linea infusionale "PVC-free". In verità, è stato mantenuto l'uso di un regolatore di flusso in PVC privo di DEHP, idoneo anche per i farmaci adsorbiti sul PVC, visto il breve tempo di contatto tra la soluzione e il materiale (Tabella 3).

Conclusioni

Il lavoro di ricerca svolto ha permesso di individuare una serie di farmaci per i quali non è appropriato l'uso di dispositivi infusionali in PVC, in alcuni casi per la possibilità di adsorbimento sulla superficie del dispositivo e in altri per la loro capacità di determinare la cessione del plastificante dietilesilftalato (DEHP) dal materiale polimerico.

I risultati ottenuti sono stati illustrati agli operatori sanitari della nostra azienda durante una serie di incontri di formazione. Inoltre, a partire dagli stessi risultati, sono state elaborate delle indicazioni riguardanti il tipo di dispositivo infusionale da utilizzare con i farmaci oggetto dello studio, divulgate attraverso una comunicazione rivolta alle Strutture Complesse.

Durante la nostra ricerca abbiamo preso in considerazione alcuni dei farmaci maggiormente impiegati nella realtà dell'ASL 9 di Ivrea; sicuramente indagini più allargate porterebbero a individuare un'ampia gamma di prodotti capaci di interagire con i materiali dei dispositivi per infusione.

Il lavoro svolto costituisce quindi un'esperienza metodologica applicabile all'analisi delle interazioni, spesso sottovalutate, tra farmaci e dispositivi medici, che è risultata utile per la creazione di un modello di lavoro all'interno della nostra struttura e che può essere facilmente esportata in realtà analoghe.

Bibliografia

1. Kambia NK, Dine T, Dupin-Spriet T, et al. Compatibility of nitroglycerin, diazepam and chlorpromazine with a new multilayer material for infusion containers. J Pharm Biomed Anal 2005; 37: 259-64.
2. Barranco Ruiz F, Sanchez Alarcon MA, Lesmez Serrano A, Martinez Ruiz D, Barranco Sanchez R. Loss of intravenous nitroglycerin administered with polyvinyl chloride infusion systems. Med Clin (Barc) 1991; 96: 129-31.
3. Martens HJ, De Goede PN, Van Loenen AC. Sorption of various drugs in polyvinyl chloride, glass, and polyethylene-lined infusion containers. Am J Hosp Farm 1990; 47: 369-73.
4. Théou N, Havard L, Maestroni ML, Prognon P, Bonan B. Leaching of di(2-EthylHexyl)Phthalate from polyvinyl chloride medical devices: recommendations for taxanes infusion. EJHP-S 2005; 11: 55-61.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.231 Tue, 08 Jul 2025, 09:34:39

5. Gotardo MA, Monteiro M. Migration diethylhexyl phthalate from PVC bags into intravenous cyclosporine solutions. J Pharm Biomed Anal 2005; 38: 709-13.
6. Bagel-Boithias S, Sautou-Miranda V, Bourdeaux D, Tramier V, Boyer A, Chopineau J. Leaching of diethylhexyl phthalate from multilayer tubing into etoposide infusion solutions. Am J Health Syst Pharm 2005; 62: 182-8.
7. Borch J, Metzdorff SB, Vinggaard AM, Brokken L, Dalgaard M. Mechanisms underlying the anti-androgenic effects of diethylhexyl phthalate in fetal rat testis. Toxicology 2006; 223: 144-55.
8. Li H, Kim KH. Effects of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on fetal and neonatal rat testis organ cultures. Biol Reprod 2003; 69: 1964-72.
9. Grande SW, Andrade AJ, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate: effects on female rat reproductive development. Toxicol Sci 2006; 91: 247-54.
10. Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. BJOG 2006; 113: 515-20.
11. Marsee K, Woodruff TJ, Axelrad DA, Calafat AM, Swan SH. Estimated daily phthalate exposure in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. Environ Health Perspect 2006; 114: 805-9.
12. Main KM, Mortesen GK, Kalva MM, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. Environ Health Perspect 2006; 114: 270-6.
13. Trissel AL. Handbook of injectable drugs. 13th edition. AHFS, 2005.
14. AAVV. AHFS Drug Information. AHFS, 2001.
15. Baaske DM, Amann AH, Wagenknecht DM, et al. Nitroglycerin compatibility with intravenous fluid filters, containers and administration sets. Am J Hosp Farm 1980; 37: 201-5.
16. Hans P, Paris P, Mathot F. Intravenous nitroglycerin perfusion technique: clinical implications. Intensive Care Med 1982; 8: 93-5.
17. Hansen HC, Spillum A. Loss of nitroglycerin during passage through two different infusion sets. Acta Pharm Nord 1991; 3: 131-6.
18. Frederiksson K, Lundgren P. Stability of carmustine-kinetics and compatibility during administration. Acta Pharm Suec 1986; 23: 115-24.
19. Kowaluk EA, Roberts Ms, Blackburn HD, et al. Interaction between drugs and polyvinyl chloride infusion bags. Am J Hosp Pharm 1981; 38: 1308-14.
20. Kowaluk EA, Roberts MS. Interactions between drugs and intravenous delivery systems Am J Hosp Pharm 1982; 39: 460-7.
21. Airaudo CB, Gayte-Sorbier A, Bianchi C, Verdier M. Interactions between six psychotherapeutic drugs and plastic containers. Influence of plastic material and infusion solutions. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1993; 31: 261-6.
22. Pearson SD, Trissel LA. Leaching of dietylhexyl phthalate from polyvinyl chloride containers by selected drugs in formulation components. Am J Hosp Pharm 1993; 50: 1405-9.
23. Loff S, Kabs F, Witt K, et al. Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large amounts of toxic plasticizers. J Pediatr Surg 2000; 35: 1775-81.
24. Loff S, Subotic U, Reinicke F, Wischmann H, Brade J. Extraction of Di-ethylhexy-phthalate from perfusion lines of various material, length and brand by lipid emulsions. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39: 341-5.

Indirizzo dell'Autore:
Dott.ssa Laura Rocatti
SC di Farmacia, ASL 9
P.zza Credenza, 2
10015 Ivrea (TO)
E-mail: farmacia@ospedale.ivrea.to.it