Interactions par incompatibilités physico chimiques

Physico-chemical incompatibilities

Manel Chaabna, Lina Aissa, Fadhila Debbah, Nassima Taleb

Département de Pharmacie.
Faculté de Médecine d'Annaba –
Algérie.

Correspondance à :
Manel CHAABNA
m.chaabna@facmed-annaba.com

DOI: <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2014.1212>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original

RÉSUMÉ

Les problèmes de compatibilité sont rencontrés fréquemment en milieu hospitalier, en particulier dans les unités de soins intensifs. Les incompatibilités physicochimiques (IPC) peuvent avoir différentes origines et plusieurs types, il en découle une inactivation du principe actif ayant réagi, voire la formation de dérivé(s) plus ou moins toxique(s). La question des IPC se complexifie, par ailleurs, par le fait que les réactions mises en jeu peuvent être influencées par de nombreux facteurs. Cette problématique chimique devient ainsi une préoccupation de santé publique puisqu'elle présente un risque pour le patient.

Mots clés : IPC, solubilité, adsorption, variations de pH, complexation.

ABSTRACT

Compatibility problems are frequently encountered in hospitals, particularly in intensive care units. Physico-chemical incompatibilities (PCI) may have different origins and several types. The result is an inactivation of the active ingredient reacted training or derivative(s) more or less toxic. The issue of PCI is made complex, moreover, by the fact that the reactions involved may be influenced by many factors. This chemical problem becomes a public health concern because it poses a risk to the patient.

Keywords: PCI, solubility, adsorption, pH changes, complexation.

المخلص

إن مشاكل التوافق متداولة بكثرة في المستشفيات ووحدات العناية المركزة خصوصا ان عدم التوافق الفيزيائي- كيميائي قد يكون من اسباب مختلفة وأنواع مختلفة ويؤدي إلى تثبيت المادة الفاعلة التي تفاعلت او حتى تكوين مشتقات أكثر أو أقل سمية. المشكل في عدم التوافق الفيزيائي- كيميائي يتعدّد أكثر لان التفاعلات المنتظرة يمكنها ان تقع تحت تأثير العديد من العوامل. قد تصبح هذه المشكلة الكيميائية ذات تأثير على الصحة العمومية لأنها يشكل خطرا على المريض.

الكلمات المفتاحية: عدم التوافق الفيزيائي- كيميائي، الذوبان، والامتزاز تغيرات درجة الحموضة.

INTRODUCTION

Le risque de survenue d'accidents par incompatibilités physico-chimiques entre les composants d'un médicament lors de sa fabrication et de son conditionnement est à l'heure actuelle prévenu par tant de contrôles minutieux qu'il apparaît presque nul ; mais reste à craindre les interférences lors du mélange des solutions médicamenteuses dans le flacon et seringue, l'addition à du sang ou à du liquide perfusé. Aucun mélange ne doit être tenté si l'absence d'incompatibilité physico-chimique n'a pas été clairement établie.

En l'absence de précipitation ou de formation d'un composé toxique, un mélange est dit compatible lorsque 90% de la substance active est encore disponible dans le mélange à la fin de la période d'observation [1]. Les réactions d'incompatibilité physico-chimiques peuvent se produire entre deux médicaments mais aussi entre un médicament et un solvant, un adjuvant (conservateur, tampon, stabilisateur...), un récipient ou un dispositif médical.

Les incompatibilités physico-chimiques (IPC) ne doivent pas être confondues avec les interactions médicamenteuses qui, elles, résultent de la modification de l'effet pharmacologique d'un produit suite à l'administration d'un autre médicament [2].

Les incompatibilités peuvent avoir différentes origines :

Action du contenu sur le contenant: ces interactions reposent sur trois phénomènes [3, 4] :

- l'adsorption (réversible, formation d'une

LES INCOMPATIBILITÉS

Réactions chimiques ou physico-chimiques reproductibles entre un ou plusieurs composants de médicaments mis en contact à l'occasion d'une administration par la même voie (définition de la haute autorité de santé) [1].

Pour citer l'article :

Chaabna M, Aissa L, Debbah F, et al.
Interactions par incompatibilités physico-chimiques. *Batna J Med Sci* 2014;1(2):107-110.
<https://doi.org/10.48087/BJMStf.2014.1212>

couche de soluté à la surface),

- l'absorption (réversible, fait suite à l'adsorption, pénétration du soluté dans la phase solide ; exemple : le diazépam perd 30% d'activité après 30 sec et 50% après 2h dans des poches en PVC)

La perméation ou déperdition (le PA traverse la masse des matériaux puis la paroi externe et va ressortir sur l'interface de la paroi en contact avec le milieu extérieur exemple : la Trinitrine mis en évidence sur la paroi externe des poches simples de PVC à 45°C)

Action du contenant sur le contenu : par largage de substances chimiques ou d'ions, Exemple : phénomène lié à la migration des adjuvants, divers adjuvants sont capables, dans certaines conditions, de migrer à l'intérieur du matériel plastique et venir au contact du soluté médicamenteux dont lequel ils peuvent se dissoudre (les agents plastifiants sont retrouvés dans le sang des hémodialysés) [3, 4].

LES DIFFÉRENTS TYPES D'INCOMPATIBILITÉ

Les IPC peuvent être de deux types [5, 6, 7, 8]:

Physiques (visibles) : il peut s'agir de la formation d'un précipité, de l'apparition d'une coalescence ou d'une coloration, d'un dégagement gazeux etc. La plupart de ces réactions résultent d'un changement de solubilité d'un produit ou d'une réaction acide-base.

Chimiques (visibles ou invisibles) : telles que les réactions d'oxydo-réductions, de changement de pH, de photoréactions, d'hydrolyse etc. Ce type d'incompatibilité peut entraîner la dégradation d'un produit caractérisée par une inactivation d'un principe actif ou la formation d'un composé toxique. Ces changements peuvent être visibles ou non.

Incompatibilités physiques

Réactions acide-base : il s'agit de la précipitation de la forme acide ou basique (ion) d'un sel, consécutive à un changement de pH. Exemple : Furosémide + vérapamil (furosémide sodique : pH=9/ vérapamil HCl : pH=5)

Solubilité : lorsqu'on dépasse la solubilité d'une substance dans un solvant donné on parle de sursaturation ; une solution sursaturée peut précipiter à tout moment. Chaque substance a une solubilité spécifique pour chaque solvant donné (Exemple : Mannitol 10% solution non saturée stable, le Mannitol 20% : solution saturée avec risque de précipitation si T < 15°C, il faut donc utiliser un filtre en ligne). Cette solubilité dépend de nombreux paramètres (pH, concentration, température...) qui peuvent être modifiés par l'ajout d'une autre substance chimique. Les co-solvants sont des additifs permettant d'augmenter la solubilité d'un principe actif (ex : polysorbate (Tween) dans l'amiodarone, propylenglycol et éthanol dans le Diazepam).

Dégagement gazeux : il s'agit de réactions chimiques de médicaments contenant des groupes carbonyles avec des médicaments acides, libérant du CO₂ (= gaz carbonique) Exemple : lorsque le bicarbonate de sodium (pH 7-8,5) est en contact avec un médicament acide. Amiodarone, Amphotericine B, Dopamine, Norépinephrine, Midazolam, Phosphate, sels de calcium, sels de magnésium, sont incompatibles avec le bicarbonate.

Rupture d'émulsion : une émulsion est un système dispersé composé de 2 liquides non miscibles, dont l'un est finement dispersé dans l'autre à l'aide d'un émulateur (tensioactif). Certains facteurs, comme un changement de pH, de concentration ou la présence d'électrolytes, peuvent influencer la stabilité d'une émulsion et même provoquer une séparation irréversible des 2 phases, exemple : l'administration simultanée par la même voie du Propofol (en émulsion) et un sel de calcium ou sel de magnésium, provoque une rupture de l'émulsion.

Adsorption et désorption : certains principes actifs ou composants de médicaments peuvent adhérer et être adsorbés par la surface des contenants (tubulures, seringues, etc.) ou au contraire ce sont les composants plastiques de ces dispositifs qui peuvent être relargués (désorbés) dans la solution médicamenteuse. Les récipients en verre ou en polypropylène (PP) et les tubulures en polyéthylène (PE) permettent d'éviter ces problèmes. Exemple : PVC et nitroglycérine qui peut être adsorbé dans les tubulures en pvc (chlorure de polyvinyle) ou en polyméthane, il est recommandé d'utiliser des tubulures en polyéthylène ou en polypropylène.

Complexation : formation de chélates ou complexes insolubles. Exemple : ceftriaxone+ sels de calcium ou de magnésium, tétracycline + sels de calcium, aluminium, fer, magnésium

Incompatibilités chimiques :

Changement de pH : de nombreuses substances sont instables à des pH basiques ou acides. Des solutions tampons sont d'ailleurs souvent utilisées pour stabiliser le pH d'un médicament. Or, l'ajout d'une substance à caractère acide ou basique peut provoquer un changement de pH d'une solution et entraîner la dégradation d'un produit. Exemple : Ésoméprazole est détruit en milieu acide.

Réactions d'oxydo-réduction : il s'agit de réactions d'échanges d'électrons entre deux molécules entraînant une modification de la charge et aboutissant à un changement des propriétés physico-chimiques. Exemple : l'adrénaline est sensible à l'oxydation.

Photoréactions : la lumière peut favoriser des réactions d'oxydation ou d'hydrolyse de certaines substances. La vitesse de dégradation dépend de l'intensité de la lumière et de la durée d'exposition. Exemple : pour l'isoprénaline, il faut utiliser une tubulure opaque ; pour la nifédipine une seringue noire et une tubulure noire ou un flacon noir sont fournis par le fabricant et pour le nitroprussiate il faut également utiliser une seringue et une tubulure opaques.

Hydrolyse : il s'agit d'une attaque par l'eau des liaisons chimiques fragiles, entraînant une décomposition et une inactivation du produit.

CONSÉQUENCES DES INCOMPATIBILITÉS [5, 9]

De tous ces phénomènes découlent une inactivation du principe actif ayant réagi, voire la formation de dérivé(s) plus ou moins toxique(s). La conséquence directe est une réduction de l'efficacité du traitement par une diminution de la quantité de principe actif disponible. De plus, ceci peut être

accompagné de la précipitation des produits de la réaction. Le risque est alors l'obstruction de la lumière du cathéter ou, pire, l'injection au patient où ces précipités ou cristaux pourront provoquer des thromboses et/ou s'accumuler dans les organes (reins et poumons notamment). Les conséquences des IPC peuvent être :

- une obstruction des cathéters
- une perte d'efficacité (échec thérapeutique)
- une perte de la stabilité et/ou de la pureté.
- une formation de dérivés toxiques
- un risque d'embolie
- un dépôt de cristaux dans certains organes.

Cette problématique chimique devient ainsi une préoccupation de santé publique puisqu'elle présente un risque pour le patient.

FACTEURS INFLUENÇANT LES IPC [1, 9, 10].

La question des IPC se complexifie, par ailleurs, par le fait que les réactions mises en jeu peuvent être influencées par de nombreux facteurs :

La concentration : d'une manière générale, plus une solution est concentrée, moins elle est stable car plus elle est proche de la saturation. Cela s'applique aux principes actifs en solution, pour la majorité des cas. De plus, plus une solution médicamenteuse sera concentrée et plus l'équilibre d'une potentielle réaction chimique avec un autre médicament sera en faveur de la formation des produits de cette réaction.

Le temps de contact : certaines réactions à l'origine d'incompatibilités sont immédiates (telle la formation d'un complexe insoluble de phosphate de calcium à partir de solutions contenant des ions phosphates inorganiques et des ions calcium), d'autres sont plus lentes et peuvent nécessiter plusieurs heures (le mélange du midazolam à 5 mg/mL avec la ciprofloxacine à 2 mg/mL résulte en la formation de particules en 8h).

Le pH : le pH d'une solution mère de médicament (en ampoule ou après reconstitution) est un paramètre critique pour la stabilité et la compatibilité lors de l'administration. Certaines solutions sont très basiques et d'autres très acides. Ainsi, il faut éviter à tout prix le contact entre ces deux extrêmes sous peine d'observer une réaction type acide-base.

Le véhicule : La spécialité injectable est reconstituée et/ou diluée dans un solvant compatible. Cependant, certains principes actifs, pour des raisons de pH notamment, sont incompatibles avec tel ou tel véhicule. Le furosémide, par exemple, est compatible avec le NaCl 0,9%, mais pas avec le G5 qui peut entraîner sa cristallisation.

La présence de co-solvant : (éthanol, alcool benzylique, etc.). S'ils entrent dans la formulation d'un injectable pour optimiser la solubilité du principe actif, ils peuvent, par contre, altérer la limpidité des autres médicaments avec lesquels ils pourraient être en contact. De plus, la dilution d'une solution mère médicamenteuse peut entraîner la précipitation du principe actif, à l'origine peu soluble en phase aqueuse, mais dont la solubilité apparente a été augmentée par l'adjonction de co-solvant. Diluer cette solution mère revient à diminuer la concentration en co-solvant donc diminuer la solubilité du principe actif concerné. Exemple avec le diazépam :

- ampoules : solubilité apparente dans l'eau du diazépam augmentée par des co-solvants miscibles à l'eau (propylène glycol, éthanol et alcool benzylique – titre alcoolique 9,6% v/v).
- préparation d'une perfusion : l'ampoule va être diluée. Or, la solubilité du diazépam en dilution aqueuse dépend de sa concentration finale.

La présence d'anions et/ou de cations : qu'ils soient présents en tant qu'excipients ou comme médicaments, ils peuvent facilement former des complexes insolubles. Lorsque, par exemple, des ions phosphates inorganiques (HPO_4^{2-}) sont administrés en même temps que des ions calcium (chlorure ou gluconate de calcium), il en résulte un précipité de phosphate de calcium.

CONCLUSION

Les problèmes de compatibilité sont rencontrés fréquemment en milieu hospitalier, en particulier dans les unités de soins intensifs. Les questions à se poser sont :

- dans quel solvant je reconstitue et/ou dilue mon produit ?
- puis-je mélanger deux ou plusieurs médicaments (vérification Vidal, et/ou Handbook on injectable drugs) ?
- combien de temps je peux laisser le produit dans la seringue/poche pour qu'il reste stable ? dois-je utiliser un dispositif opaque ?
- quelle est la voie et le dispositif par lequel je dois administrer le médicament ?
- y a-t-il, par cette voie, un contact avec un ou plusieurs médicaments ?

On peut prévenir les incompatibilités de différentes manières [6] :

- limitations aux médicaments essentiels ;
- ne pas administrer par la même voie veineuse des médicaments ayant une grande différence de pH (réaction acide-base, risque de précipitation) ;
- être prudents avec certains médicaments qui posent souvent des problèmes d'incompatibilités physico-chimiques comme les produits de nutrition parentérale (TPN), les émulsions etc. ;
- toujours bien rincer les tubulures entre deux administrations de médicaments ;
- lorsqu'on utilise une connection en Y, toujours la placer la plus proche du patient afin de diminuer au maximum le temps de contact des produits ;
- emploi de filtre en ligne ;
- toujours contrôler visuellement une solution avant de l'administrer ;
- faire des tests in vitro ;
- le sang et ses dérivés doivent toujours passer seuls ;
- emploi du tableau de compatibilité.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Neveu N. administrations parentérales en Unité d'Hématologie Soins Intensifs : incompatibilités physico-chimiques et optimisations. [Thèse]. Pharmacie : Grenoble ; Novembre 2012. 189p.

2. Newton DW, Physicochemical determinants of incompatibility and instability in injectable drug solutions and admixtures. *Am J Hosp Pharm*, 1978 Oct;35(10):1213-22.
3. Shulman R et al (Eds). *UCL Hospitals: Injectable Drug Administration Guide*, London: Blackwell Science, 2000
4. Newton DW. Drug incompatibility chemistry, *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Aug;66(16):1431.
5. A M Sautter ; Bases de donnée de question d'incompatibilité physicochimique ; pharmacie HUG-04.01-mise à jour 25.11.04
6. Bulletin d'information du CAPP (Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique) n° 40 mai2006
7. Di Paolo. E. incompatibilité des médicaments injectables : que faut-il savoir ; mini symposium de médecine intensive 18 mar 2010
8. Trissel LA. *Handbook on injectables Drugs 15th Edition* Bethesda : American Society of Health System Pharmacyst 2009
9. Delaloye V. Administration des médicaments par voie parentérale aux soins intensifs, évaluation et validation des pratiques infirmières. [Thèse]. Pharmacie : Lausanne ; Janvier 2006. 171p.
10. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Lettre aux professionnels de santé - Ceftriaxone et incompatibilités physico-chimiques, particulièrement avec les solutions contenant des sels de calcium – Modifications des Résumés des Caractéristiques du Produit. Saint Denis ; 30 Novembre 2006.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com
ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com