

COMPATIBILITE IN VITRO DU RÉMIFENTANIL ET DU SUFENTANIL AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS



Valia Humbert-Delaloye¹⁻², Markoulina Berger¹, Pierre Voirol¹, André Pannatier¹⁻²

¹Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse ²Section des sciences pharmaceutiques, université de Genève, université de Lausanne, Genève, Suisse

INTRODUCTION

Les unités de soins intensifs (USI) sont souvent confrontées à des problèmes de compatibilité physico-chimique entre médicaments intraveineux. Des données de compatibilité sont disponibles dans la littérature mais, pour certains médicaments comme le rémifentanil et le sufentanil, elles sont lacunaires.

OBJECTIF 1

Evaluer visuellement la compatibilité du rémifentanil et celle du sufentanil avec d'autres médicaments (insuline, midazolam, propofol, KCl, MgSO₄, furosémide, héparine, KH₂PO₄) couramment administrés sur la même voie veineuse.

METHODE

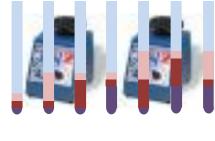
Les médicaments ont été préparés et dilués conformément aux pratiques de nos USI adultes (table 1).

principe actif	spécialité	soluté	dilution finale	pH final
rémifentanil HCI	Ultiva® GlaxoSmithKline 5 mg et 1 mg	Glucose 5%	(5 + 1 mg) / 50 ml (= 0.12 mg/ml)	3.3
sufentanil citrate	Sufenta [®] Janssen-Cilag 250 μg / 5 ml	Glucose 5%	250 μg / 50 ml (= 5 μg/ml)	4.2
insuline humaine	Actrapid [®] Novo Nordisk 1000 U / 10 ml	Glucose 5%	50 U / 50 ml (= 1 U/ml)	4.3
midazolam	Dormicum® Roche 50 mg / 10 ml	Glucose 5%	50 mg / 50 ml (= 1 mg/ml)	3.4
propofol	Disoprivan® AstraZeneca 1000 mg / 50 ml	(non dilué)	20 mg/ml	7.5
KCI	Chlorure de potassium B.Braun 50 mmol / 50 ml	(non dilué)	50 mmol / 50 ml (= 1 mmol/ml)	5.7
MgSO ₄ / GS	Magnesium sulfate Bichsel 1000 mg / 10 ml	GlucoSaline 2:1	4000 mg / 500 ml (= 8 mg/ml)	4.6
MgSO4 / RLS	Magnesium sulfate Bichsel 1000 mg / 10 ml	Ringer lactate Stocker	4000 mg / 500 ml (= 8 mg/ml)	6.1
furosémide	Lasix® Sanofi-Aventis 250 mg / 25 ml	NaCl 0.9%	50 mg / 50 ml (= 1 mg/ml)	6.5
	Lasix® Sanofi-Aventis 20 mg / 2 ml	NaCl 0.9%	50 mg / 50 ml (= 1 mg/ml)	8.2
héparine sodique	Liquémine [®] Drossapharm 25000 U / 5 ml	NaCl 0.9%	12500 U / 30 ml (= 416.7 U/ml)	6.1
KH ₂ PO ₄	Phosphate de potassium 1 molaire B.Braun 10 mmol / 10 ml	(non dilué)	1 mmol/ml	4.3
perfusion d'entretien	GlucoSaline 2:1 Ecoflac® B.Braun 250 ml	(non dilué)	-	4.3

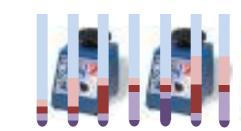
La compatibilité visuelle entre médicaments a été évaluée en préparant des mélanges de 2, 3 ou 4 médicaments à des proportions variables dans des tubes en verre (figure 1) et en examinant ces solutions sur une durée de 24 heures.

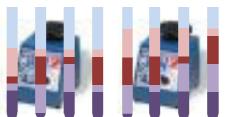


2 médicaments



3 médicaments





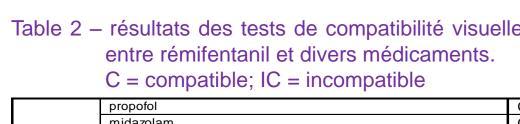
4 médicaments

Figure 1 – différents tests de compatibilité réalisés entre 2, 3 ou 4 médicaments, avec des proportions relatives variant de 1 à 4. ■ médicament 1 ■ médicament 2 ■ médicament 4

Les mélanges étaient considérés comme compatibles lorsqu'aucun changement (précipité, opalescence, filaments, particules, changement de couleur, dégagement gazeux) n'était détecté.

RESULTATS

Lors des examens visuels, seule l'association de rémifentanil et de furosémide s'est avérée incompatible (précipité blanc). Aucune incompatibilité n'est survenue avec le sufentanil (tables 2 et 3).



		e; IC = incompa		
	propofol	5, 10 = moompe		С
	midazolam			
	furosémide			
	héparine sodique			
	KH ₂ PO ₄			
	-			C
	insuline	propofol		
		midazolam		
		-		
	magnésium sulfate	insuline		
		propofol		
	dans GlucoSaline 2:1	midazolam		
		furosémide		
		héparine sodique		
		-		
		insuline		
	magnésium sulfate	propofol		
rémifentanil	dans Ringer lactate Stocker	midazolam		
hydrochloride		furosémide		
		héparine sodique		
	potassium chlorure	-		
		insuline		
		propofol		
		midazolam		
		furosémide		
		héparine sodique		
		magnésium sulfate dans GlucoSaline 2:1	insuline	С
			propofol	С
			midazolam	С
			furosémide	IC
			héparine sodique	С
			insuline	С
		magnésium sulfate	propofol	С
		dans Ringer lactate	midazolam	С
		Stocker	furosémide	С
			héparine sodique	С

	C = compatib	le		
	propofol			
	midazolam			
	furosémide			
	héparine sodique			
	KH ₂ PO ₄			
		-		
	insuline	propofol		
		midazolam		
		-		
		insuline		
	magnésium sulfate	propofol		
	dans GlucoSaline 2:1	midazolam		
		furosémide		
		héparine sodique		
	magnésium sulfate	-		
		insuline		
	dans Ringer lactate	propofol		
sufentanil	Stocker	midazolam		
citrate		furosémide		
		héparine sodique		
		insuline		
		propofol midazolam		
		furosémide		
		héparine sodique		
			insuline	
		magnésium sulfate dans GlucoSaline 2:1	propofol	
	potassium chlorure		midazolam	
			furosémide	
			héparine sodique	
		***************************************	insuline	
		magnésium sulfate	propofol	
		dans Ringer lactate	midazolam	
		Stocker	furosémide	
	1	I	héparine sodique	

CONCLUSION 1

Le rémifentanil est visuellement incompatible avec le Lasix® Sanofi-Aventis 250 mg / 25 ml et compatible avec les autres médicaments testés, y compris le Lasix® 20 mg / 2 ml.

Le sufentanil est visuellement compatible avec tous les médicaments testés.

OBJECTIF 2

Déterminer la compatibilité physico-chimique de trois associations de médicaments lors d'administrations en Y simulées *in vitro* (simulations dynamiques) :

- rémifentanil HCI insuline midazolam
- rémifentanil HCI insuline propofol
- sufentanil citrate insuline midazolam

METHODE

vitro

Pour les simulations dynamiques, les solutions médicamenteuses ont été préparées selon les dilutions de la table 1 dans des seringues installées sur des pousse-seringues et connectées à un cathéter de Swan-Ganz (figure 2). Plusieurs tests ont été réalisés avec des vitesses de perfusion variables pour les trois médicaments (table 4).

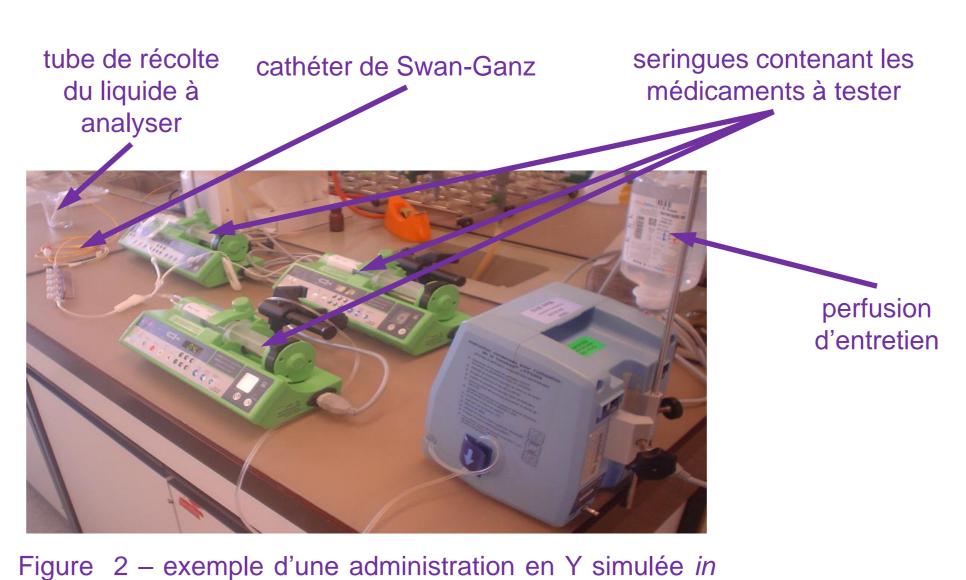


Table 4 – vitesses de perfusion relatives des trois médicaments testés 1 ml/h 1 ml/h 1 ml/h test 1 4 ml/h 1 ml/h 1 ml/h 1 ml/h 4 ml/h 1 ml/h 1 ml/h 1 ml/h 1 ml/h 4 ml/h 4 ml/h 1 ml/h

La solution récoltée à l'extrémité du cathéter a été examinée visuellement, son pH mesuré et la teneur de chaque principe actif déterminée par HPLC (tables 5 et 6) après 2, 4, 6 et 24 heures.

Table 5 – paramètres HPLC généraux pour les trois tests (Waters 2695, DAD)

Colonne

Chromolith® Performance RP-8e (100 x 4.6 mm) de Merck avec Symmetry® C18 Guard Column de Waters

Phase A acétate de sodium 14.64 gr + acide acétique glacial 1.28 gr ad 2000.0 ml H₂O.

Phase B méthanol Phase C acétonitrile

Débit 0.8 ml/min

Volume d'injection 100 μl

remifentanil-insu	line-midazolam			
Température	30 ± 2 °C			
Gradient	90% A	10% C	de 0 à 1 minu	te
		$10 \Rightarrow 35\% C$		
		$35 \Rightarrow 50\% \text{ C}$		
		50% C		
		$50 \Rightarrow 10\% \text{ C}$	de 13 à 15 mi	nutes
Détection	DAD 218 nm			
remifentanil-insu	line-propofol			
Température	30 ± 2 °C			
Gradient	$60 \Rightarrow 30\% \text{ A}$	$20 \Rightarrow 35\% B$	$20 \Rightarrow 35\% C$	de 0 à 3 minutes
	$30 \Rightarrow 20\% A$	$35 \Rightarrow 40\% B$	$35 \Rightarrow 40\% C$	de 3 à 8 minutes
	60% A	20% B	20% C	de 8 à 10 minutes
Détection	DAD 214 nm (insuline) – 218 nm (rémifentanil) – 270 nm (propot			nil) – 270 nm (propofo
sufentanil-insulir	ne-midazolam			
Température	35 ± 2 °C			
Gradient	$60 \Rightarrow 30\% A$	$20 \Rightarrow 35\% B$	20 ⇒ 35% C	de 0 à 3 minutes
	30% A	35% B	35% C	de 3 à 8 minutes
	60% A	20% B	20% C	de 8 à 10 minutes
Détection	DAD 218 nm			

Les médicaments étaient considérés comme compatibles si leur concentration respective était comprise entre 90 et 110% de la teneur attendue.

RESULTATS

Lors des simulations dynamiques, aucun changement visuel n'a été détecté dans les solutions finales et leur pH n'a pas varié de plus de ± 0.5 unités. D'autre part, la concentration en principes actifs est restée stable durant 24 heures pour les trois associations dosées, quelles que soient les vitesses de perfusion.

CONCLUSION 2

Le rémifentanil est physico-chimiquement compatible avec l'insuline et le midazolam ou l'insuline et le propofol. Le sufentanil est physico-chimiquement compatible avec l'insuline et le midazolam.