



HAL
open science

Étude des interactions entre les médicaments et les plastiques utilisés pour l'administration parentérale

Isabelle Gaudart

► **To cite this version:**

Isabelle Gaudart. Étude des interactions entre les médicaments et les plastiques utilisés pour l'administration parentérale. Sciences pharmaceutiques. 1989. dumas-01684754

HAL Id: dumas-01684754

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01684754>

Submitted on 15 Jan 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

1er exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I - Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la merci - La Tronche

1989

7027

TITRE DE LA THESE

**ETUDE DES INTERACTIONS ENTRE LES MEDICAMENTS ET LES
PLASTIQUES UTILISES POUR L'ADMINISTRATION PARENTERALE**

THESE

Présentée à l'université Joseph FOURIER GRENOBLE I
Pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mlle Isabelle GAUDART

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 5 Juillet 1989

Devant Mme le Professeur A. VERRAIN, Présidente du Jury
Mr. J. CALOP, Pharmacien-chef
Mme A. VILLET, Maître de conférences



UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I - Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la merci - La Tronche

TITRE DE LA THESE

**ETUDE DES INTERACTIONS ENTRE LES MEDICAMENTS ET LES
PLASTIQUES UTILISES POUR L'ADMINISTRATION PARENTERALE**

THESE

Présentée à l'université Joseph FOURIER GRENOBLE I
Pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par



115 005495 9

Mlle Isabelle GAUDART

[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 5 Juillet 1989

Devant Mme le Professeur A. VERAÏN, Présidente du Jury
Mr. J. CALOP, Pharmacien-chef
Mme A. VILLET, Maître de conférence



A mon président de thèse, Mme le professeur A. Véraïn
Vous m'avez fait l'honneur de présider mon jury de thèse.
Veuillez trouver ici l'hommage de ma respectueuse gratitude.

A mon maître de thèse, Mr J. Calop Pharmacien-chef
Vous m'avez proposé ce sujet et guidée durant mon stage hospitalier.
Veuillez accepter mes sincères remerciements.

A Mme A. Villet,
Vous m'avez aidée dans la réalisation de ce travail.
Je vous remercie sincèrement pour vos conseils et votre disponibilité.

Au personnel de la C.A.M.S.P. pour leur collaboration et leur sympathie.

PLAN

PLAN

INTRODUCTION	pages 9 à 13
PREMIERE PARTIE : MECANISME DES INTERACTIONS	pages 14 à 19
1- L'ADSORPTION	pages 15 à 16
1.1- Cinétique	
1.2- Etat d'équilibre	
1.3- Isotherme de Langmuir	
2- L'ABSORPTION	pages 17 à 18
2.1- Cinétique	
2.2- Etat d'équilibre	
3- LA PERMEATION	page 19
DEUXIEME PARTIE : LES MEDICAMENTS ETUDIES	pages 20 à 136
1- LES BENZODIAZEPINES	pages 21 à 38
1.1- DIAZEPAM	
1.2- LORAZEPAM	
1.3- MEDAZEPAM - NITRAZEPAM - OXAZEPAM	

2- LES DERIVES NITRES	pages 39 à 53
2.1- NITROGLYCERINE	
2.2- DINITRATE D'ISOSORBIDE	
3- LES BARBITURIQUES	pages 54 à 57
4- LES PHENOTHIAZINES	pages 58 à 59
5- LE CLOMETHIAZOLE	pages 60 à 63
6- LES ANTIMITOTIQUES	pages 64 à 93
6.1- AMSACRINE	
6.2- AZACITIDINE	
6.3- BLEOMYCINE	
6.4- CARMUSTINE	
6.5- CISPLATINE	
6.6- CYCLOPHOSPHAMIDE	
6.7- CYTARABINE	
6.8- DACARBAZINE	
6.9- DACTINOMYCINE	
6.10- DOXORUBICINE	
6.11- EPIRUBICINE	
6.12- 5-FLUOROURACILE	
6.13- METHOTREXATE	
6.14- MITOMYCINE	
6.15- TENIPOSIDE	
6.16- VINBLASTINE	
6.17- VINCRISTINE	
7- INSULINE	pages 94 à 103
8- ANTIBIOTIQUES	pages 104 à 109

9- DIVERS MEDICAMENTS

pages 110 à 130

- 9.1- Aminophylline
- 9.2- Amiodarone
- 9.3- Amphotéricine B
- 9.4- Chloroquine
- 9.5- Ciclosporine
- 9.6- Cimétidine
- 9.7- Dexaméthazone
- 9.8- Diéthylstilbestrol
- 9.9- Dopamine et Dobutamine
- 9.10- Dropéridol
- 9.11- Héparine
- 9.12- Hydrocortisone
- 9.13- Lidocaïne et procaïnamide
- 9.14- Mépéridine
- 9.15- Métaraminol
- 9.16- Métronidazole
- 9.17- Milrinone
- 9.18- Morphine
- 9.19- Nitroprussiate de sodium
- 9.20- Paraldéhyde
- 9.21- Pentamidine
- 9.22- Phentolamine
- 9.23- Phénytoïne
- 9.24- Practolol
- 9.25- Prednisolone
- 9.26- Propranolol
- 9.27- Quinidine
- 9.28- Quinine
- 9.29- Ranitidine
- 9.30- Salbutamol et théophylline
- 9.31- Terbutaline
- 9.32- Vitamine A
- 9.33- Warfarine

10- CONCLUSION

pages 132 à 135

TROISIEME PARTIE:**PARTIE EXPERIMENTALE****pages 136 à 161****1- INTRODUCTION****page 137****2- MATERIEL****pages 138 à 139****3- METHODE****pages 139 à 143**

3.1- Interférences dûes à un relargage

3.2- Validation de la méthode

3.3- Etude statique des interférences entre une solution de théophylline et une seringue BD®

3.4- Etude dynamique des interférences entre une solution de théophylline et un système pousse seringue

3.4- Etude dynamique des interférences entre une solution d'amphotéricine B et un système pousse seringue

4- RESULTATS**pages 143 à 154**

3.1- Interférences dûes à un relargage

3.2- Validation de la méthode

3.3- Etude statique des interférences entre une solution de théophylline et une seringue BD®

3.4- Etude dynamique des interférences entre une solution de théophylline et un système pousse seringue

3.4- Etude dynamique des interférences entre une solution d'amphotéricine B et un système pousse seringue

5- DISCUSSION

pages 154 à 161

CONCLUSION

pages 162 à 163

ANNEXES

pages 164 à 166

BIBLIOGRAPHIE

pages 167 à 188

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le matériel médico-chirurgical à usage unique, en plastique, a fait la preuve de son utilité; il est devenu un outil indispensable pour le praticien.

Cette utilisation des matières plastiques n'a pas été un débouché naturel de l'industrie vu le faible tonnage de ce marché (1% seulement en France).

Les polymères utilisés dans la fabrication du matériel médico-chirurgical sont venus, pour la plupart, de l'industrie alimentaire.

En effet, ce secteur représente jusqu'à 20% du marché des matières plastiques.

La qualité exigée pour les composants a permis d'éliminer les produits toxiques de la fabrication de ces matières plastiques et d'éviter que des produits ne puissent migrer de l'emballage vers son contenu.

Des recommandations pour le choix des polymères de synthèse à usage médical apparaissent dans diverses pharmacopées mais leurs applications ne concernent qu'un nombre restreint de produits tandis que les performances demandées conduisent à un élargissement permanent de la palette des matériaux plastiques utilisés.

L'utilisation de matériel en plastique pour l'administration parentérale soulève la question essentielle de **la compatibilité entre les plastiques utilisés et les médicaments injectables.**

Le relargage des constituants du plastique semble actuellement bien maîtrisé par les fabricants.

Si ce relargage existe, notamment pour les plastifiants comme le diéthylhexylphtalate, il est à l'état de trace et sans incidence pour le malade.

Par contre, il a été constaté, lors de l'administration de certains médicaments, une **diminution de l'effet thérapeutique due à une perte de principe actif.**

Cette perte de principe actif est la conséquence d'un phénomène **d'adsorption, absorption ou perméation.**

Il sera donc important de connaître la compatibilité de chaque médicament avec les différents matériaux plastiques utilisés dans la fabrication du matériel d'administration parentérale.

Cette connaissance n'est pas toujours aisée car les études de compatibilité sont, en général, réalisées sur un matériel de perfusion constitué de différents plastiques; il est alors difficile d'attribuer les pertes observées à un plastique donné.

Il se pose également à ce niveau le problème de savoir à qui incombe ces études d'interactions entre les médicaments injectables et le matériel d'administration parentérale.

Rien n'est réellement défini au niveau législatif.

En dehors des différents systèmes d'administration développés ces dernières années, il faut noter l'utilisation de plus en plus courante des **poches en PCV** au niveau hospitalier.

Une enquête récente de l'association Conditionnement et Santé nous révèle l'utilisation encore prépondérante des flacons en verre (77,3%) par rapport aux poches en PCV (22,7%) dans les systèmes de perfusion (93).

L'utilisation des poches en PCV présente un certain nombre d'avantages.

Avant tout, une **meilleure asepticité** car il n'est pas nécessaire d'effectuer de prise d'air, mais également leur légèreté, leur solidité, leur souplesse qui facilitent le stockage et le transport.

Dans le cas des poches en PCV, les études d'interactions sont en général, effectuées par le fabricant.

Ainsi les laboratoires TRAVENOL, qui commercialisent des poches en PCV de différents volumes, contenant des solutés de chlorure de sodium et de glucose, ont étudié la stabilité de différents médicaments dans leur poches Viaflex®.

D'autres laboratoires suivent cette voie; le laboratoire BIOSEDRA, par exemple, vient d'effectuer une étude de la stabilité de différents antimétabolites lors de l'administration dans leurs poches.

Cette connaissance des interactions contenant-contenu devient encore plus importante avec le développement des **formes préremplies**.

Ces formes préremplies sont devenues d'une utilisation courante aux Etats-Unis où 24% des médicaments injectables sont ainsi présentés prêts à l'emploi.

Les avantages de cette présentation sont maintenant bien reconnus:

- . Gain au niveau de l'hygiène et de la conservation
- . Facilité d'identification du produit et de sa posologie
- . Rapidité d'utilisation appréciable tant pour le malade (urgence) que pour le personnel infirmier (gain de temps).

Un très grand nombre d'**antibiotiques**, la **théophylline**, la **cimétidine** sont commercialisés aux Etats-Unis dans les poches Viaflex® en PCV (Laboratoire BAXTER).

En France, il n'existe que très peu de spécialités se présentant sous forme de poches préremplies.

Le laboratoire DAKOTA vient de commercialiser le **Métronidazole** dans une poche en PCV.

Une demande d'AMM a été déposée par le laboratoire BAXTER pour une poche préremplie de **Flagyl**.

Une centaine de produits, dans un nombre limité de classes thérapeutiques, bénéficient du conditionnement sous forme de **seringues préremplies**: vaccins, sérums, héparines, corticoïdes, antinéoplasiques, antibiotiques, médicaments de l'urgence cardiaque.

Leur utilisation, contrairement aux Etats-Unis, n'est pas encore chose courante dans les hopitaux français.

On note que ces seringues préremplies sont toutes réalisées à partir d'un même système réalisé par la société BECTON DICKINSON; seuls deux systèmes s'en démarquent: le Min-I-Jet (laboratoire Unicet) destiné au traitement des urgences cardiaques et l'auto-injecteur d'adrénaline des laboratoires Aguettant.

L'utilisation, pour l'administration parentérale, de matériel en plastique de plus en plus perfectionné et l'apparition des formes préremplies demande une connaissance de plus en plus complète des interactions contenant-contenu.

Après avoir redéfini les différents phénomènes de surface, nous avons essayé de **répertorier toutes les interactions signalées** dans la littérature et d'en expliquer le mécanisme, lorsque cela était possible.

Pour deux médicaments, la **théophylline** et l'**amphotéricine B**, nous avons établi un protocole d'étude pour vérifier leur compatibilité avec le matériel utilisé pour leur administration au C.H.R.U de Grenoble.

Nous ne nous sommes pas attachés dans ce travail à redéfinir les caractéristiques physico-chimiques des plastiques mais nous vous présentons en annexe 1 les formules chimiques des principaux plastiques utilisés dans la fabrication du matériel médico chirurgical.

PREMIERE PARTIE:
MECANISME DES INTERACTIONS

MECANISME DES INTERACTIONS

1- L'ADSORPTION

L'adsorption résulte de l'interaction entre la surface du contenant et les molécules du soluté.

Les interactions sont de type électrophile, nucléophile, force de Van Der Waals...

Les interactions entraînent la formation d'une couche monomoléculaire de soluté à l'interface liquide/solide et le phénomène s'arrête à ce stade.

1.1- Cinétique

L'adsorption est un phénomène rapide (s'exprimant en s ou en mn) pouvant être accéléré par la température.

La quantité adsorbée dépend de la surface de contact liquide/solide et de l'affinité soluté/solide.

Cette affinité peut varier en fonction du pH et du degré d'ionisation.

1.2- Etat d'équilibre

La quantité adsorbée est toujours indépendante du temps, une fois l'équilibre atteint.

De même, lorsque la surface est saturée, l'augmentation de la concentration n'a plus d'influence sur la quantité fixée.

1.3- Isotherme de Langmuir

Le phénomène d'adsorption gaz/solide a été décrit par Langmuir.

La même approche peut être utilisée pour le phénomène d'adsorption liquide/solide.

En effet, à l'approche de l'équilibre, la vitesse (V_1) de départ des molécules fixées est égale à la vitesse (V_2) de fixation de nouvelles molécules.

$$V_1 = V_2$$

$$V_1 = K_1 \Sigma$$

V_1 dépend d'une constante de départ K_1 à une température donnée et de la surface couverte par la monocouche moléculaire Σ .

$$V_2 = K_2 (1-\Sigma) C$$

V_2 dépend d'une constante de fixation K_2 , de la concentration du soluté C et de la surface non couverte par la couche monomoléculaire.

De l'égalité $V_1 = V_2$ on en déduit que $K_1 \Sigma = K_2 (1-\Sigma) C$

$$\text{d'où } \Sigma = k_2 C / k_1 + k_2 C$$

Lorsque la concentration C tend vers $+\infty$ la surface de la monocouche tend vers 1.

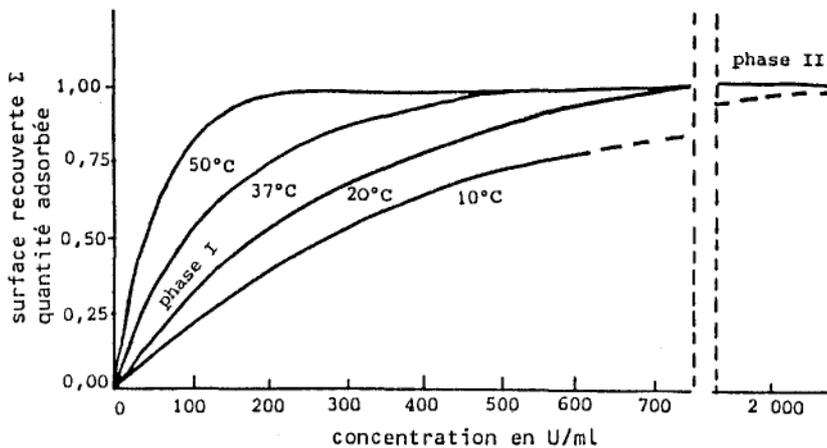


Figure 1: Isotherme de Langmuir- Modèle d'un équilibre d'adsorption au contact d'un polymère.
(D'après Arnaud (57))

L'état d'équilibre est atteint plus rapidement lorsque la température augmente.

Cette isotherme traduit bien le fait qu'aux faibles concentrations les molécules fixées ne peuvent couvrir toute la surface tandis qu'aux fortes concentrations, lorsque la surface est saturée, l'augmentation de la concentration n'a plus d'influence sur les quantités fixées.

2- L'ABSORPTION

Le phénomène d'absorption correspond à la pénétration de molécules de soluté dans l'épaisseur de la matière plastique.

2.1- Cinétique

Le mécanisme correspond à une diffusion de translation de la molécule i dans le solide j selon un gradient de concentration.

Le phénomène d'absorption est caractérisé par une cinétique lente (s'exprimant en heures ou en jours), accélérée par l'augmentation de la température ou de la concentration initiale.

La figure 2 représente les pertes de diazépam dans une poche en PCV; la cinétique de cette interaction est caractéristique d'un phénomène d'absorption.

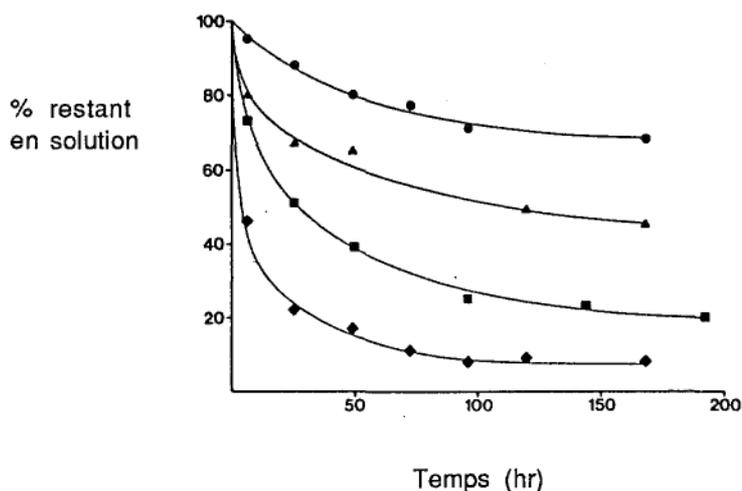


Figure 2 : Influence de la température sur le pourcentage de diazépam restant en solution dans un sac en PCV flexible (●) 4°C, (▲) 10°C, (■) 20°C, (◆) 36°C.
(D'après Kowaluk et coll. (38))

2.2- Etat d'équilibre

L'état d'équilibre est atteint lorsque le gradient de concentration devient nul.

Le coefficient de partage K est le rapport des concentrations relatives dans le liquide et dans le solide.

Il est indépendant de la concentration initiale ainsi que de la température.

Le pourcentage fixé à l'équilibre est donc indépendant de la concentration initiale.

La figure 3 illustre les pertes d'une solution de diazépam dans une poche en PCV; l'obtention de l'état d'équilibre est très lente.

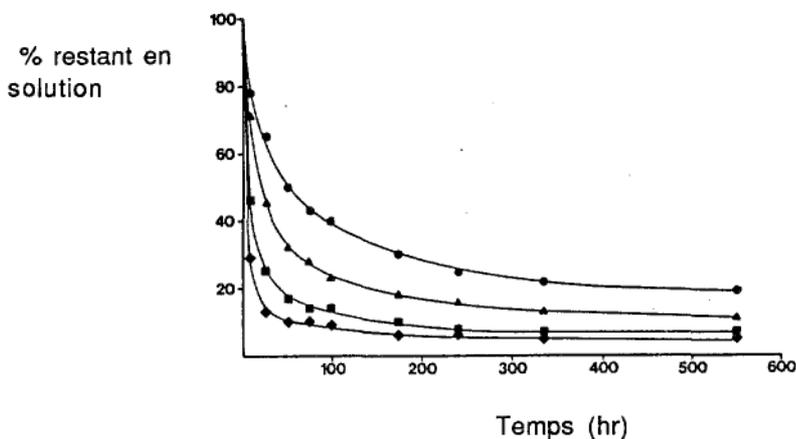


Figure 3 : Influence du volume de la solution de diazépam dans un sac en PCV de 1000 ml sur le pourcentage de diazépam restant en solution : (●) 1000 ml, (▲) 500 ml, (■) 250 ml et (◆) 100 ml.

(D'après Kowaluk et coll. (38))

3- PERMEATION

La perméation correspond à la traversée de la paroi du contenant par des molécules de soluté.

Le mécanisme est, cette fois, une diffusion de translation vers un troisième milieu qui peut être gazeux, solide ou liquide.

Dans la majorité des cas étudiés, le troisième milieu est gazeux. La monocouche, se créant à la surface extérieure du plastique et s'évaporant, entraîne un déplacement de l'équilibre.

L'interaction entre le clométhiazole et le PCV illustre bien ce mécanisme.

En effet, la conservation d'une solution de clométhiazole dans une poche en PCV entraîne un phénomène de perméation: on observe une modification de la consistance de la poche et l'on détecte, à l'extérieur, une odeur caractéristique de clométhiazole.

La figure 5 illustre les pertes de clométhiazole dans une poche en PCV.

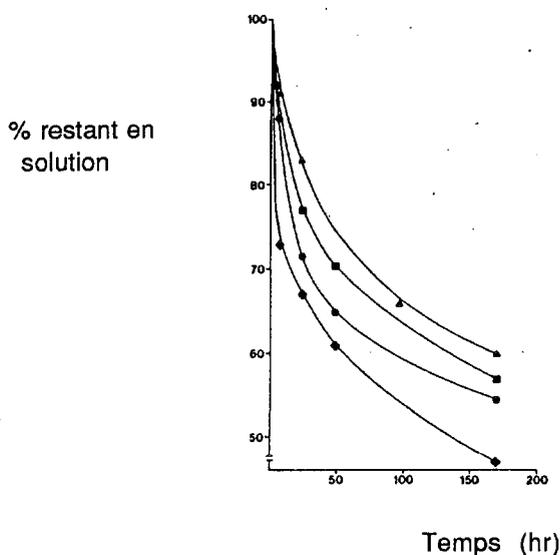


Figure 4 : Influence de la concentration sur le pourcentage de clométhiazole en solution non tamponnée restant après stockage dans un sac en PCV: (▲) 2 mg/ml, (■) 4 mg/ml, (●) 6 mg/ml, (◆) 8 mg/ml.

(D'après Kowaluk (34))

DEUXIEME PARTIE:
LES MEDICAMENTS ETUDIES

1- LES BENZODIAZEPINES

1.1- DIAZEPAM

1.1.1- DIAZEPAM ET VERRE

Différentes études ont été menées montrant la stabilité du diazépam dans un contenant en verre.

Kowaluk (38) a étudié la stabilité d'une solution à 0,05 mg/ml dans le chlorure de sodium 0,9 %.

L'étude a porté sur une période de 350 jours à 20°C et a permis de montrer la stabilité de la solution de diazépam dans un contenant en verre. (*Figure 1*)

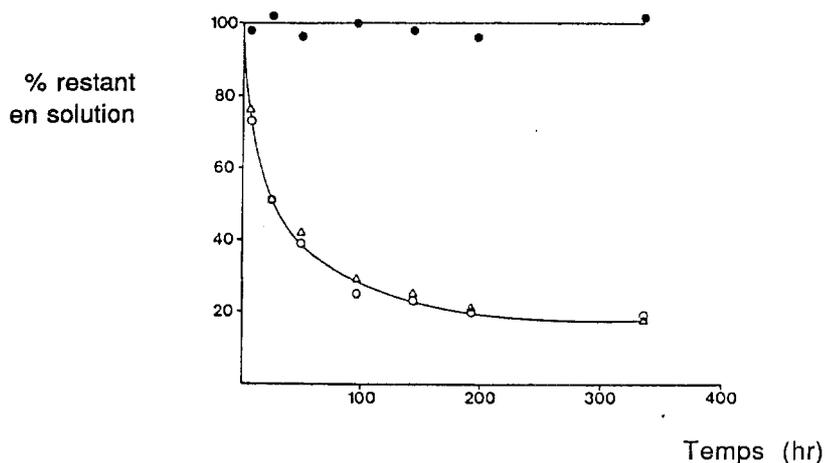


Figure 1 : Pourcentage de diazépam restant en solution.

Solution dans un contenant en verre (●)

Solution de diazépam (D.Bull) dans un sac en PCV (o)

Solution de diazépam (Roche) dans un sac en PCV (Δ)

(D'après Kowaluk et coll. (38))

La stabilité a également été étudiée sur une période de 168 heures par Yliruusi (87) et sur de plus courtes périodes par de nombreux autres auteurs (86)(18) (53)(49)(22).

Smith et Nuessle (68) ont étudié la stabilité d'une solution dosée à 5 mg/ml dans une seringue en verre pendant 90 jours. La concentration observée après 90 jours à 4°C est de 97,4 % par rapport à la concentration initiale; à 30°C elle est de 92,4 %.

Le dosage du produit de dégradation du diazépam, le 2-méthylamino 5-chlorobenzophénone montre une diminution de sa concentration. La concentration initiale observée est de 0,123 mg/ml, au bout de 60 jours à 4°C elle n'est plus que de 0,025mg/ml et à 30°C de 0,043 mg/ml.

Cette étude a permis de montrer la stabilité d'une solution de diazépam conservée dans des seringues en verre jetables pendant 90 jours à 4°C comme à 30°C; en notant cependant que la réfrigération est conseillée.

1.1.2- DIAZEPAM ET POLYOLEFINES

Une étude menée avec une solution de diazépam de 0,05 mg/ml dans un contenant en polyéthylène sur une période de 168 heures n'a montré qu'une faible perte de l'ordre de 5 % (87). (Figure 2)

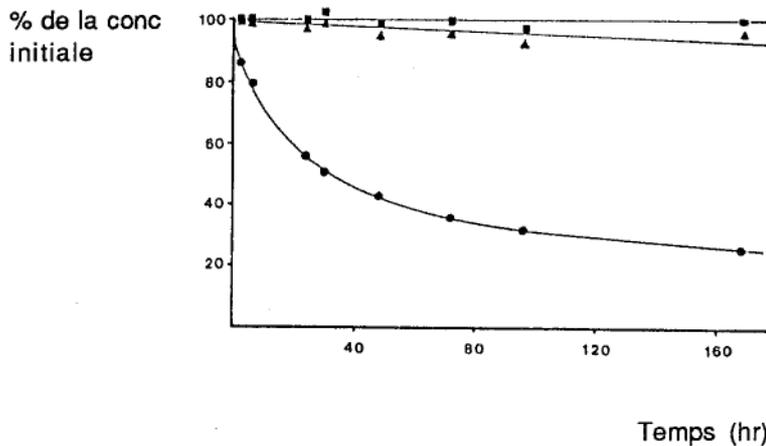


Figure 2 : Pourcentage de diazépam restant en solution dans un contenant en verre (■), en polyéthylène (▲), en chlorure de polyvinyle (●). (D'après Yliruusi et coll. (87))

Sur une période de 24 heures avec une solution à 0,2 mg/ml aucune perte n'a été noté par Yliruusi (86).

Kowaluk (36) , à partir d'une solution à 8 µg/ml n'a pas noté de perte lors de l'administration à l'aide d'une seringue en polypropylène et d'une tubulure en polyéthylène pendant 24 heures, à température ambiante. De nombreuses autres études ont été menées montrant l'absence d'absorption lors du passage de solution de diazépam dans des tubulures en polyéthylène de longueur variable (38) (26) (35).

Le passage d'une solution de diazépam sur un set d'administration en polybutadiène n'entraîne pas de perte sur une période de 4 heures (41).

1.1.3- DIAZEPAM ET POLYCHLORURE DE VINYLE

Mason (45) a mis au point une méthode de détermination du coefficient de répartition du diazépam par rapport à différents plastiques.

La méthode utilisée consiste à plonger des éprouvettes de 220 mg de plastique dans une solution de diazépam.

La concentration à l'équilibre (35 jours) est rapportée à la concentration initiale, à la densité et à la masse du plastique.

Le coefficient de répartition obtenu est de l'ordre de 700 pour le PCV, d'environ 175 pour le propionate de cellulose et de 1 pour les polyoléfinés.

Cette étude montre également que l'absorption dépend du temps de contact, ce qui correspond au fait que les pertes observées soient supérieures lorsque le débit est plus faible (87) (26).

1.1.3.1- Poches

Les problèmes d'interactions entre les poches en PVC et les solutions de diazépam ont fait l'objet de nombreuses études.

Yliruusi (86) a mis en évidence une perte de 20 % après 2 heures de contact entre une solution à 0,2 mg/ml dans le chlorure de sodium 0,9 % et une poche en PCV.

Cette perte atteint plus de 40 % au bout de 24 heures.

Les pertes observées sont peu différentes dans le sérum glucosé.

Ces travaux sont représentés par la figure 3.

Au bout de 160 heures Yliruusi (87) a chiffré cette perte à 75 %.

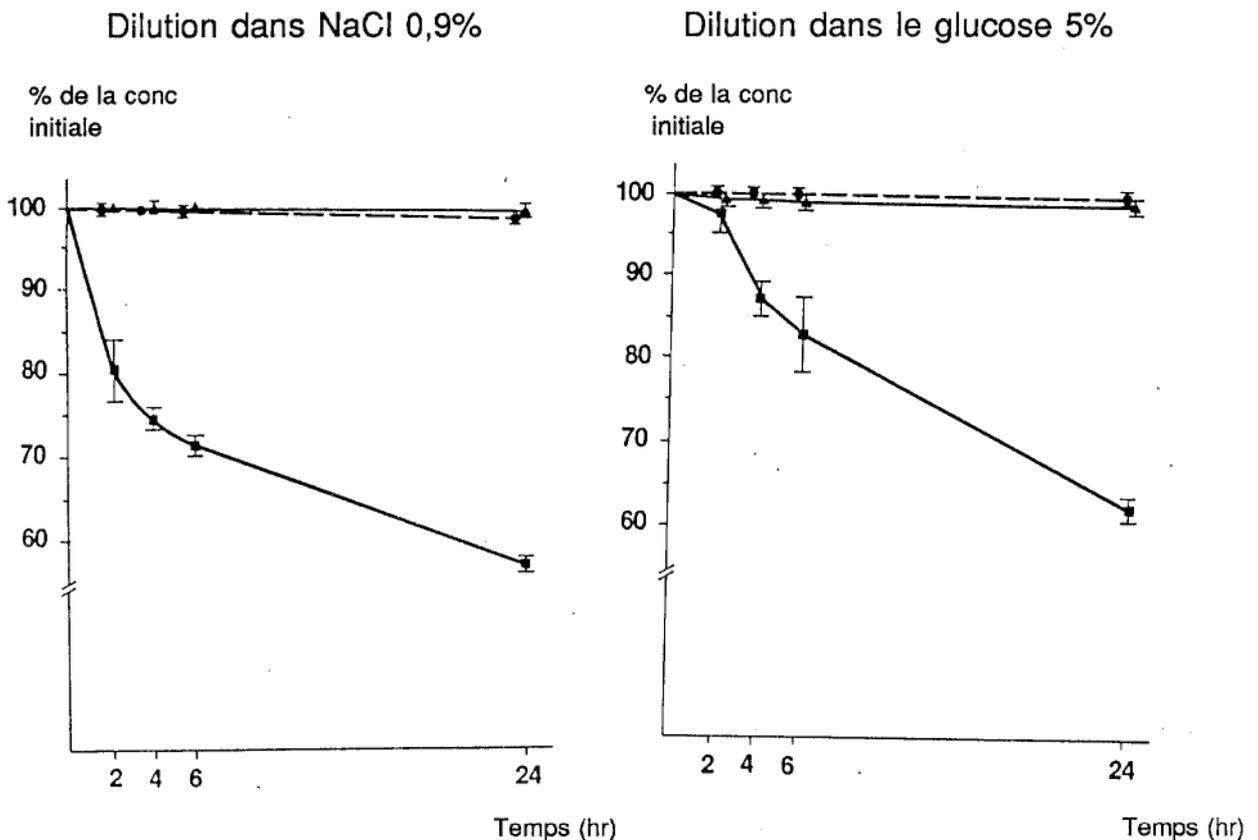


Figure 3 :

Pourcentage de diazépam (200 μ g/ml) restant en solution dans un contenant en verre(●), en polyéthylène (▲) , en PVC (■) en fonction du temps de contact et de la nature du soluté.

(D'après Yliruusi et coll. (86))

Des pertes plus importantes ont été rapportées par Cloyd (18) à partir de solutions à 0,05 et 0,2 mg/ml dans le sérum glucosé ou le chlorure de sodium.

Les pertes observées au bout de 8 heures sont de 80 % par rapport à la concentration initiale.

1.1.3.1.1- Influence du soluté de dilution

L'importance du phénomène d'absorption n'est pas influencée de façon significative par le soluté de dilution (chlorure de sodium 0,9%, sérum glucosé 5 %, liquide de ringer) (86) (18) (52) (38).

Les travaux d'Yliruusi (86), représentés à la figure 3, illustrent bien ce fait.

De même, l'étude réalisée par Cloyd et coll. (18) ne met pas en évidence de variation significative des pertes lorsque les dilutions sont effectuées dans le chlorure de sodium 0,9 % ou dans le sérum glucosé à 5 %.

% de la conc
initiale

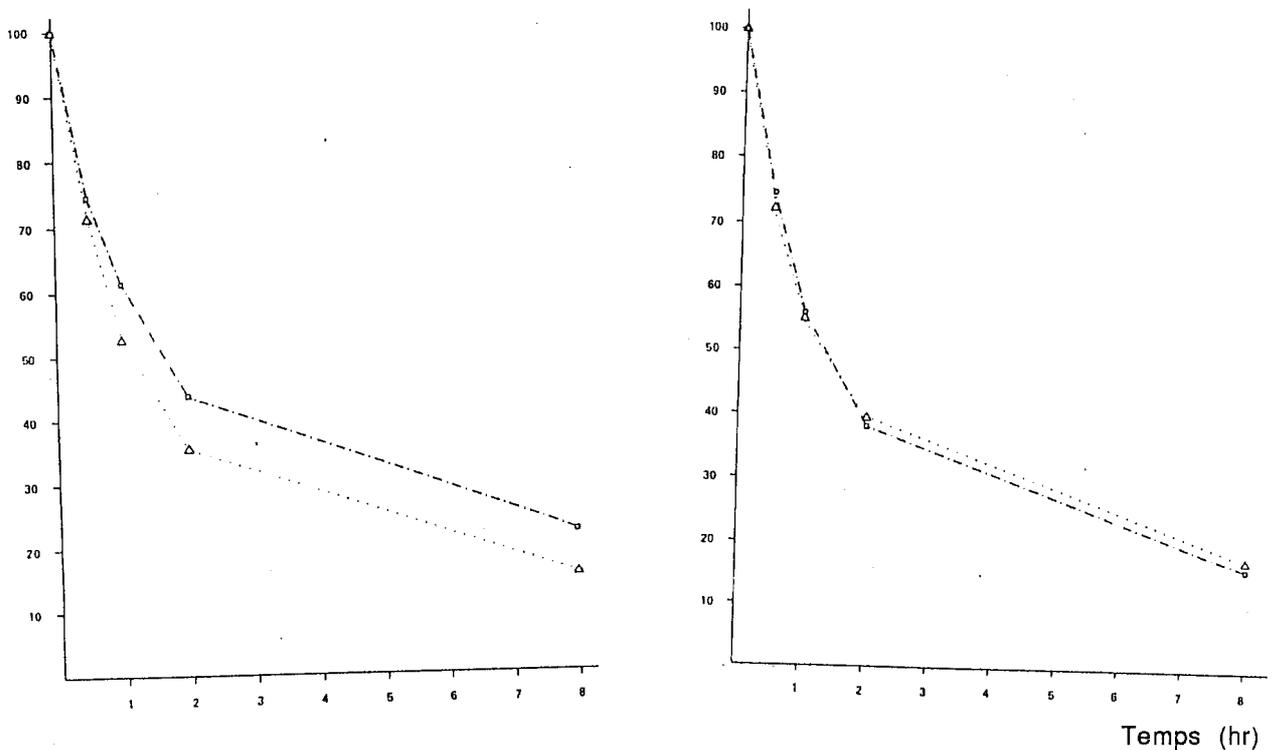


Figure 4 : Pourcentage de la concentration initiale de diazépam (50 µg/ml) restant, en solution de glucose 5 % (_ . _) et en solution de Na Cl 0,9 % (. . .), dans un sac en PCV en fonction du temps. (D'après Cloyd et coll. (18))

3-1-2 Influence de la surface de contact

Le rapport volume de solution par rapport à la surface de contact a une grande influence surtout sur les pertes en début de stockage (38).

(figure 5)

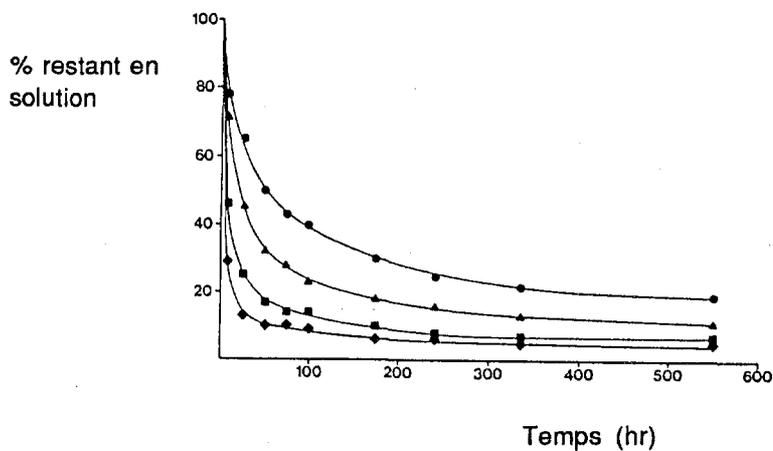


Figure 5 : Influence du volume de la solution de diazépam dans un sac en PCV de 1000 ml sur le pourcentage de diazépam restant en solution : (●) 1000 ml, (▲) 500 ml, (■) 250 ml et (◆) 100 ml.

(D'après Kowaluk et coll. (38))

1.1.3.1.3- Influence du pH

Contrairement à ce qui a été observé avec d'autres molécules, une variation de pH de 4,2 à 7,5 n'a pas entraîné de variation des pertes de diazépam.

1.1.3.1.4- Influence de la température

La température de stockage entraîne, elle aussi, de très grandes variations d'absorption (38).

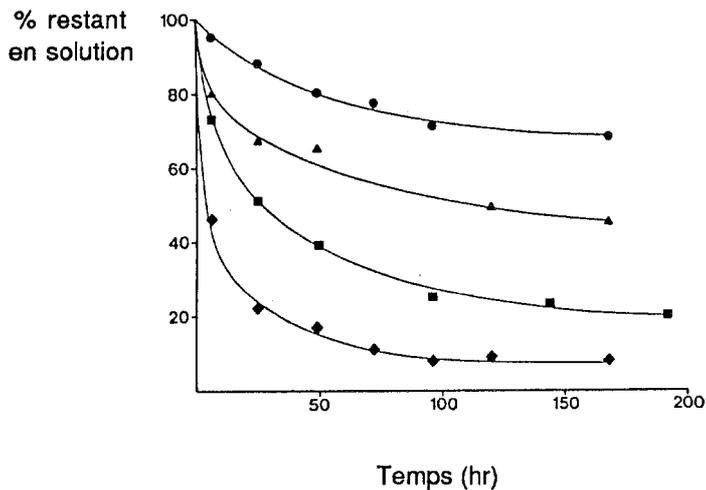


Figure 6 : Influence de la température sur le pourcentage de diazépam restant en solution dans un sac en PCV flexible
 (●) 4°C, (▲) 10°C, (■) 20°C, (◆) 36°C.
 (D'après Kowaluk et coll. (38))

1.1.3.1.5- Mécanisme

Les différentes courbes de décroissance de la concentration de diazépam dans des poches en PCV présentent la même cinétique de fixation (*figures 3 et 4*).

On observe pendant les 2 premières heures une perte importante représentée par la forte pente de la première partie de la courbe puis le phénomène diminue et la pente devient donc plus faible.

La plupart des auteurs s'accordent à expliquer la perte de diazépam par un phénomène d'absorption, la quantité adsorbée étant faible par rapport à la quantité diffusant dans le polymère.

Le phénomène d'absorption tend vers son équilibre en 3, 4 heures; la pente plus faible observée ensuite fait penser à une perméation du diazépam à travers la poche en PVC.

Kowaluk et coll. ont essayé de représenter le phénomène de façon mathématique par un modèle de diffusion ou de compartiment.

Le modèle de diffusion est le plus adéquate, il permet de prévoir les pertes en fonction du coefficient de diffusion, du coefficient de partition plastique/eau, du volume de la solution et du poids du plastique

(37).

1.1.3.2- Tubulures d'administration

Le passage d'une solution de diazépam dans une tubulure en PVC entraîne des pertes que Lee (41) a chiffré à 20 % pendant les premières minutes et qui se stabilisent autour de 10 % sur une période de 60 à 240 mn.

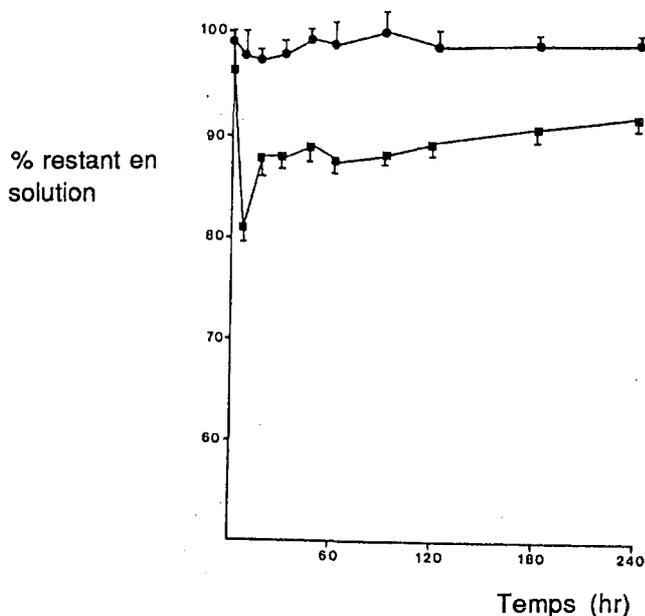


Figure 7: Absorption du diazépam sur une tubulure en PCV (■), sur une tubulure en polybutadiène (●).
(D'après Lee et coll. (41))

1.1.3.2.1- Influence du débit

Le passage d'une solution de diazépam dans une tubulure en PCV entraîne, au bout de 25 mn, une perte de 56 % avec un débit de 50 ml/h et une perte de 38 % lorsque le débit est de 100 ml/h.

Au bout de 5 heures les auteurs (26) notent une réaugmentation de la concentration mais toujours avec une perte supérieure (30 %) pour le débit le plus faible par rapport à 10 % pour le débit le plus fort.

(Figure 8)

Yliruusi (87) a également montré qu'avec un débit plus faible on observait des pertes supérieures.

Pour diminuer l'absorption il faudra, dans ce cas, utiliser le plus fort débit cliniquement acceptable.

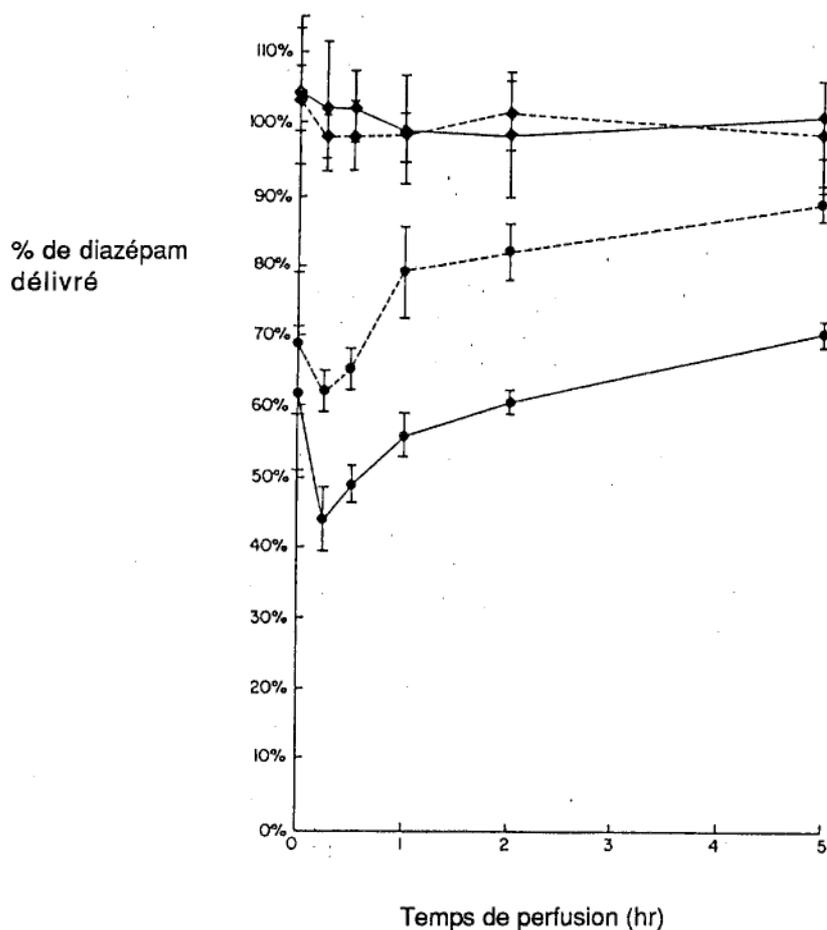


Figure 8 : Pourcentage de diazépam administré par :
 une tubulure en polyoléfine avec un débit de 50 ml/h (◆—◆)
 une tubulure en polyoléfine avec un débit de 100 ml/h (◆--◆)
 une tubulure en PCV avec un débit de 50 ml/h (●—●)
 une tubulure en PCV avec un débit de 100 ml/h (●---●)
 (D'après Hancock et coll. (26))

1.1.3.2.2 Influence de la surface de contact

Yliruusi (85) a étudié l'influence de la longueur de la tubulure sur le pourcentage d'absorption.

Une solution de diazépam à 0,05 mg/ml, contenue dans flacon en verre, est délivrée par des tubulures en PCV de 23 à 185 cm.

La concentration observée après 4 heures de passage dans une tubulure de 23 cm est de 91 % par rapport à la concentration initiale tandis qu'elle n'est plus que de 59 % avec une tubulure de 185 cm (Figure 9).

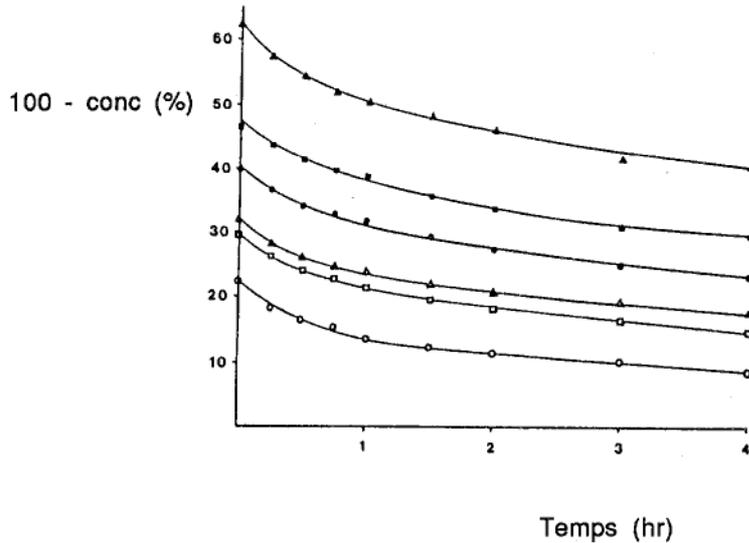


Figure 9 : Pourcentage de diazépam absorbé sur la tubulure en fonction du temps avec une tubulure de : 23 cm (o), 46 cm (◻), 62 cm (Δ), 92 cm (•), 123 cm (■) et 185 cm (▲). Les courbes représentées sont biexponentielles, de la forme $C(t) = C_1 e^{-K_1 t} + C_2 e^{-k_2 t}$ (D'après Yliruusi et coll. (85))

Manson (45) a étudié l'influence de la longueur de la tubulure et de la vitesse de perfusion sur l'absorption du diazépam.

Les résultats obtenus concordent avec les observations d'Yliruusi (85). Ainsi, si la tubulure est de 1 m de long seulement 17 % du diazépam est absorbé alors que ce taux est de 59 % quand la tubulure est de 3,50 m.

De même, conformément aux études décrites précédemment, les résultats indiquent que plus le temps de passage est long plus l'absorption est importante.

La confrontation de ces résultats permet de tracer un nomogramme indiquant la quantité de diazépam absorbée en fonction de la longueur de la tubulure et de la vitesse de perfusion (*Figure 10*).

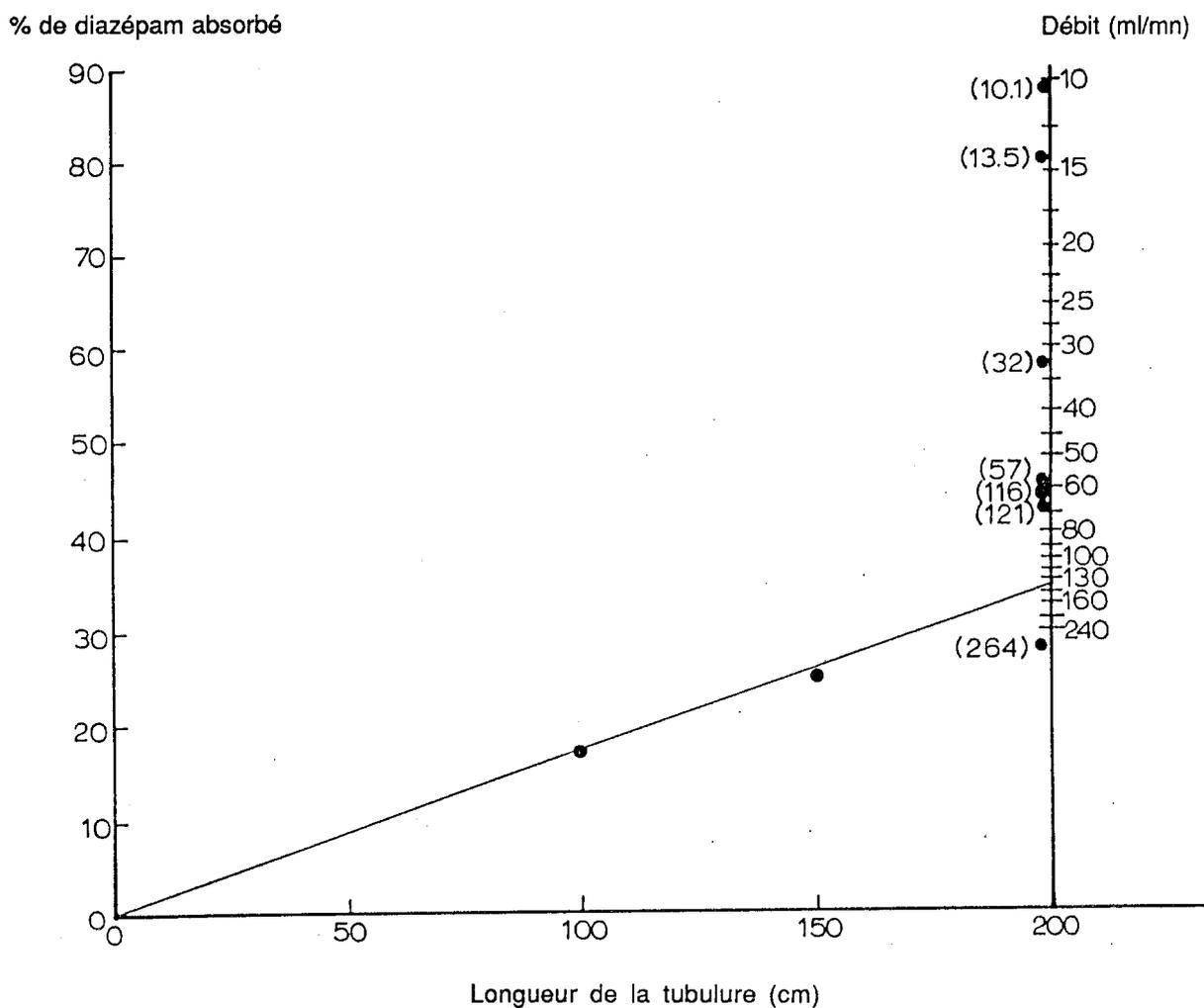


Figure 10 : Nomogramme de l'absorption du diazépam en fonction de la longueur de la tubulure et du débit.
 (Les chiffres entre parenthèses indiquent le débit des solutions passant dans une tubulure de 198 cm, les points indiquent la quantité absorbée en fonction de la longueur de la tubulure.)

(D'après Mason (45))

1.1.3.2.3- Mécanisme

Contrairement à ce que l'on observe lors du stockage dans des sacs en PVC, les pertes observées lors du passage dans des tubulures en PCV sembleraient dûes uniquement à un phénomène d'absorption sans phénomène de perméation.

En effet, au niveau des différentes courbes (figures 7 et 8), on observe des pertes importantes pendant les 20 premières minutes qui correspondraient à la saturation des sites d'absorption dans la matrice du polymère.

On note ensuite, une réaugmentation de la concentration délivrée.

Le passage de la solution, contrairement au contact statique, empêcherait donc la perméation.

1.1.4- DIAZEPAM ET CELLULOSES

L'adjonction d'une burette en propionate de cellulose sur un set d'administration en PVC entraîne une perte supplémentaire de 10 % de diazépam.

La concentration observée au bout de 90 mn n'est plus que de 80 % par rapport à la concentration initiale tandis qu'elle est de 90 % avec uniquement la tubulure en PVC (41).

Les pertes observées par Parker (52) au niveau d'une burette en propionate de cellulose sont plus importantes.

La figure 11 montre l'augmentation de ces pertes en fonction de la concentration et du temps de contact.

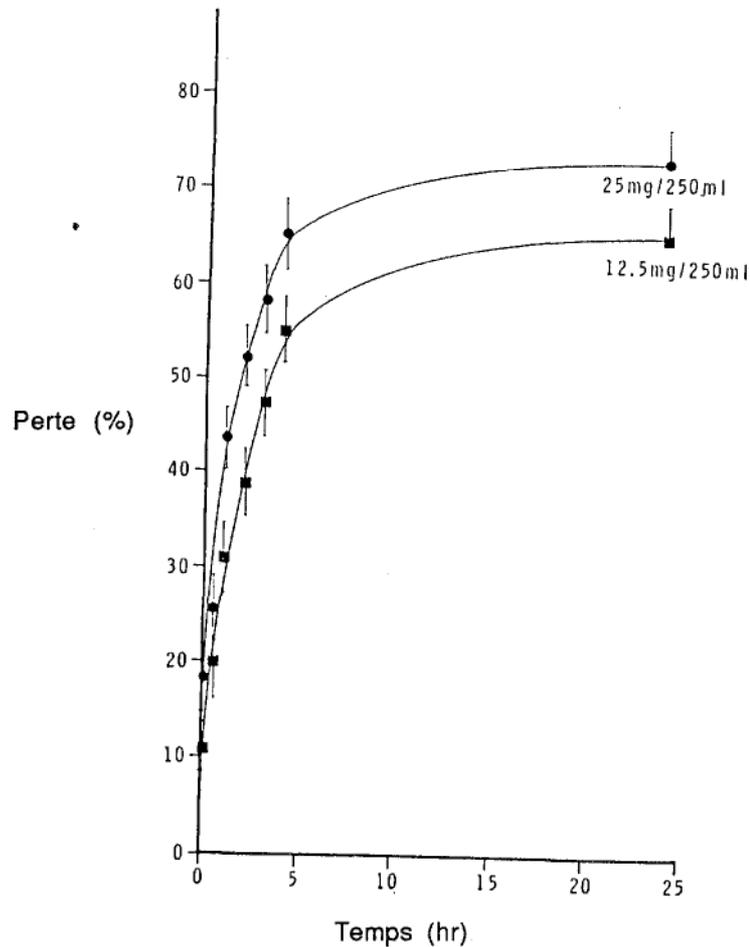


Figure 11 : Influence de la concentration (25 mg/250 ml(●), 12,5 mg/250 ml(■)) et du temps sur l'activité d'une solution de diazépam dans une burette en propionate de cellulose.
(D'après Parker (52))

1.1.5- DIAZEPAM ET STYRENIQUES

Lee (41) a montré que l'adjonction sur un set d'administration en polybutadiène d'une burette en méthacrylate butadiène styrène n'entraînait pas de perte.

1.2-LORAZEPAM

La stabilité d'une solution de lorazépam a été étudiée par Newton et coll. (50).

Ils ont tout d'abord vérifié la stabilité d'une solution dosée à 40 µg/ml dans le glucose 5 % à 23 °C pendant 5 jours.

L'étude a été ensuite menée avec des sacs en PCV de taille variable, de façon à obtenir différents rapports surface du sac / volume de la solution.

La figure 1 représente, à l'aide d'une équation biexponentielle, les pertes observées en fonction de ce rapport.

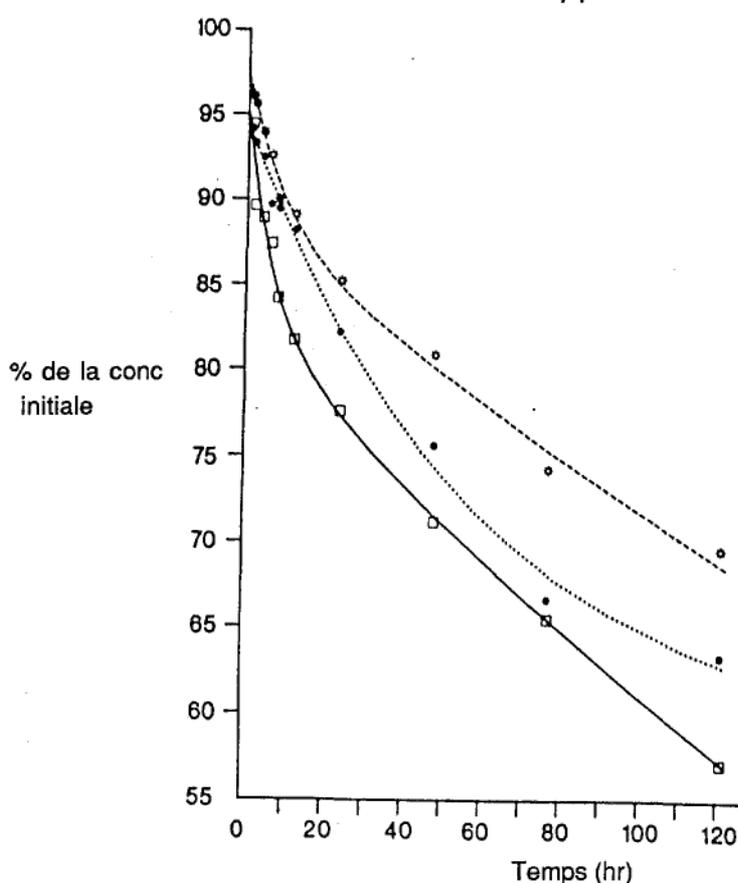


Figure 1: Courbes biexponentielles représentant le pourcentage de lorazépam par rapport à la concentration initiale.

(•) 50 ml de solution dans un sac en PCV de 50 ml

(*) 100 ml de solution dans un sac en PCV de 50 ml

(□) 100 ml de solution dans un sac en PCV de 250 ml

(D'après Newton (50))

On note qu' après un temps de contact de 5 heures , pour un rapport de la surface du sac au volume de la solution de 2 cm²/ml, la concentration observée est égale à 90 % de la concentration initiale.

Cette même concentration , lorsque le rapport est égal à 2,7 cm²/ml, est observée après 2 heures de contact.

On note donc, de nouveau ici, l'importance de la surface de contact sur le phénomène d'absorption.

En regardant les trois courbes de la figure 1 , on observe qu'après 8 heures de contact la diminution de la concentration du lorazépam devient plus faible.

Le même profil de courbe a été observé lors des différentes études des interactions entre poches en PCV et diazépam (86) (18).

Il faut bien noter que les pertes observées dans le cas du lorazépam sont très faibles par rapport à celle du diazépam.

De même, le passage d'une solution de lorazépam dans une tubulure en PVC de 180 et 350 cm avec un débit de 600, 200 ou 100 ml/h entraîne une perte maximale de 5 % avec une tubulure de 350 cm et un débit de 100 ml/h.

Une autre étude (16) a montré l'absence de perte sur des sets d'administration en PCV de cinq fabricants différents.

1.3- CLONAZEPAM

Les deux figures suivantes représentent l'étude de la stabilité d'une solution de clonazépam dans du sérum glucosé (a) et dans du chlorure de sodium 0,9 % (b).

Les solutions sont stockées dans une bouteille en verre ou dans un sac en PCV et passent dans une tubulure en PVC.

La concentration reste constante, après 7 heures, dans une bouteille en verre.

Dans le sac en PVC, la concentration après 7 heures est de 90 % si le clonazépam est dans un soluté glucosé et de 85 % dans le chlorure de sodium 0,9 %.

Après une perte maximale pendant les 20 premières minutes la concentration réaugmente et se stabilise.

Les pertes observées sont plus importantes lors de l'emploi du sac et de la tubulure en PVC.

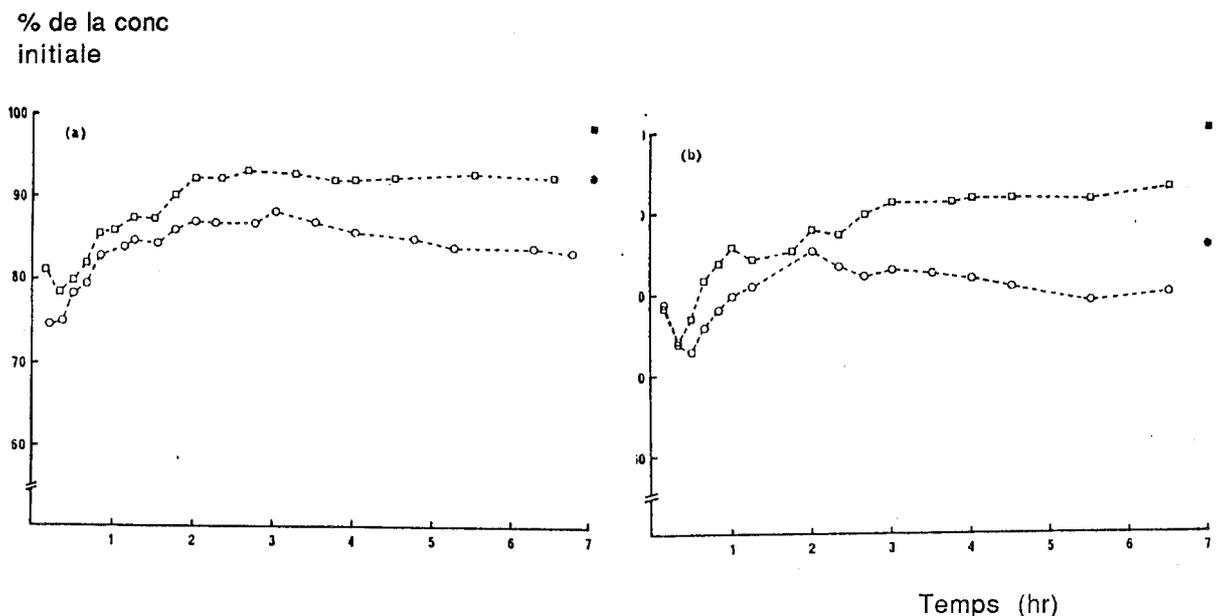


Figure 1 : Concentration en clonazépam de l'effluent en fonction du temps pour une solution dans le glucose 5% (a) et une solution dans le chlorure de sodium 0,9% (b) dans une bouteille en verre (■) ou un sac en PVC (○). Les symboles noircis indiquent la concentration en clonazépam dans la bouteille en verre à la fin de l'expérience. (D'après Nation et coll. (49))

1.4- MEDAZEPAM - NITRAZEPAM - OXAZEPAM

La figure 1 montre le pourcentage de ces benzodiazépines restant en solution dans des poches en PVC après un contact de 200 heures.

Les pertes observées sont beaucoup plus rapides et plus importantes dans le cas du diazépam et du médazépam que pour le nitrazépam et l'oxazépam.

Les auteurs (29) ont étudié l'influence du coefficient de partage eau/hexane sur l'importance de la perte de ces différentes benzodiazépines.

Le tableau 1 permet de constater la corrélation entre le degré de lipophilie et l'importance de la fixation sur le PVC: le diazépam et le médazépam, plus lipophiles que le nitrazépam et l'oxazépam, se fixeront plus que ces derniers sur le PCV.

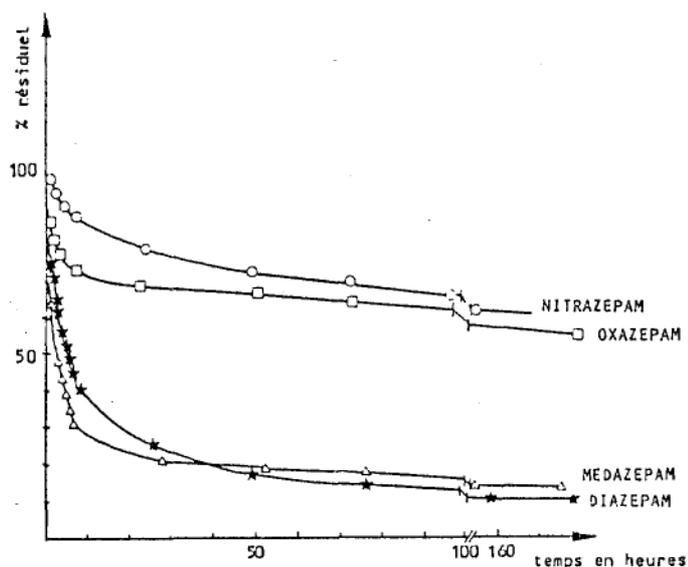


Figure 1 : Cinétique de fixation sur des poches en PCV.
(D'après Illum et Bundgaard (29))

	Absorption à l'équilibre %	log P Coefficient de partage hexane/eau
Médazépam	85	2,9
Diazépam	90	0,9
Oxazépam	46	-0,1
Nitrazépam	47	-0,1

Tableau 1 : Coefficient de partage eau/hexane et pourcentage d'absorption des différentes benzodiazépines au contact des poches en PCV.
(D'après Illum et Bundgaard (29))

De même sur des poches en polypropylène seul le médazépam, très lipophile, est absorbé à raison de 42 % après 8 heures.

2- LES DERIVES NITRES

2.1- NITROGLYCERINE

2.1.1-NITROGLYCERINE ET VERRE

Une étude menée sur des solutions de nitroglycérine à 200 µg/ml et 400 µg/ml dans les solutés suivants:

- | | |
|--------------------|---------------------------------|
| . NaCl 0,9% | . glucose 5% |
| . NaCl 0,45% | . glucose 5% + NaCl 0,9% |
| . Soluté de ringer | . glucose 5% + NaCl 0,45% |
| . Lactate de Na | . glucose 5% + soluté de ringer |

a montré que la nitroglycérine reste stable dans un flacon en verre pendant 28 jours à 5°C comme à température ambiante ou à 40°C (79). D'autres études ont également montré l'absence de dégradation ou de perte dans un contenant en verre (9)(2)(86).

2.1.2- NITROGLYCERINE ET POLYOLEFINES

Différentes études ont montré la stabilité des solutions de nitroglycérine dans des contenants en polyoléfine.

L'étude présentée précédemment (79), montrant la stabilité dans un contenant en verre, a également été effectuée avec un contenant en polyoléfine.

Le dosage de solutions de nitroglycérine dosées à 200 µg/ml et 400 µg/ml après 24, 48 heures, 7, 28 jours n'indique pas de pertes supérieures à 4%.

Des études menées avec des concentrations plus faibles (50 $\mu\text{g/ml}$) mais sur des périodes plus courtes (48 heures) ont également montré la stabilité de la solution dans un contenant en polyoléfine (2)(86).

D'autres auteurs (46) ont vérifié l'efficacité d'un système pousse seringue constitué d'une seringue en polypropylène et d'un prolongateur en polyéthylène.

Pour un débit de 6 ml/h, les concentrations observées toutes les heures varient peu; au bout de 360 mn le pourcentage en fin de ligne est de 97% de la concentration initiale.

De même, l'administration d'une solution de nitroglycérine à l'aide d'un Tridilset[®] (set d'administration en polyoléfine) ou par l'intermédiaire d'une seringue en verre et d'une tubulure en polyéthylène n'entraîne pas de perte de nitroglycérine (8). (Figure 1)

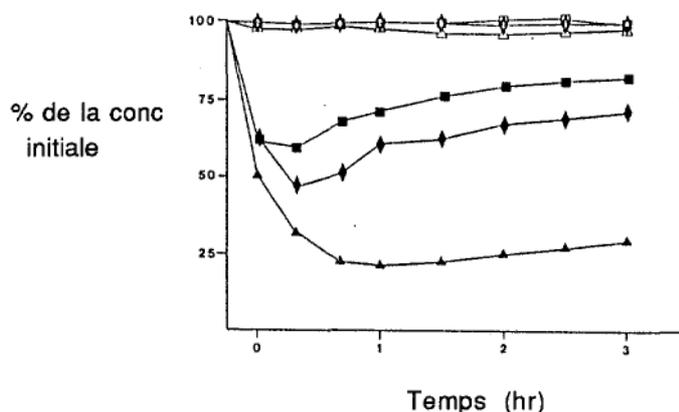


Figure 1 : Pourcentage de nitroglycérine administrée à l'aide d'un tridilset avec un débit de 1,0 ml/mn (□); de 0,6 ml/mn (◇); de 0,2 ml/mn (Δ); avec un set d'administration en PVC avec un débit de 1,0 ml/mn (■); de 0,6 ml/mn (◆); de 0,2 ml/mn (▲).
(D'après Baaske et coll. (8))

2.3.1- NITROGLYCERINE ET POLYCHLORURE DE VINYLE

Les différentes études effectuées à ce sujet montrent une perte très importante de nitroglycérine lors d'un contact avec le PVC.

Le tableau 1 représente les pertes observées après un temps de contact de 48 heures dans une bouteille en verre, une bouteille en polyoléfine et un sac en PVC.

Température	soluté de dilution	Composition et capacité du contenant		
		Verre (250 ml)	Polyoléfine (1000 ml)	PCV (150 ml)
4°C	Na Cl 0,9%	95,5	103,7	61,8
4°C	glucose 5%	97,1	99,2	56,3
25°C	Na Cl 0,9%	95,5	101,6	32,0
25°C	glucose 5%	100,2	94,3	30,3
40°C	Na Cl 0,9%	100,0	100,6	42,1
40°C	glucose 5%	93,5	98,6	14,4

Tableau 1 : Pourcentage de nitroglycérine restant en solution après 48 heures.

(D'après Amann et coll. (2))

2.1.3.1- Poches

L'étude de la stabilité d'une solution à 50 µg/ml dans du sérum glucosé ou du sérum physiologique contenue dans une poche en PVC (Viaflex[®], Travenol) montre une perte d'environ 50 % au bout de 24 heures à température ambiante (9).

La même étude effectuée par d'autres auteurs (2) montre une perte de nitroglycérine plus importante de l'ordre de 70 %.

A des concentrations supérieures, 90 et 200 µg/ml, les pertes observées ont été, respectivement, de 30 et 40 % (86). (Figure 2)

2.1.3.1.1- Influence du soluté de dilution

Certains auteurs ont trouvé les pertes de nitroglycérine supérieures lors de dilution dans le sérum glucosé (2)(9) tandis que d'autres ont trouvé ces pertes équivalentes qu'il s'agisse du sérum glucosé ou du sérum physiologique (72)(86). (Figure 2)

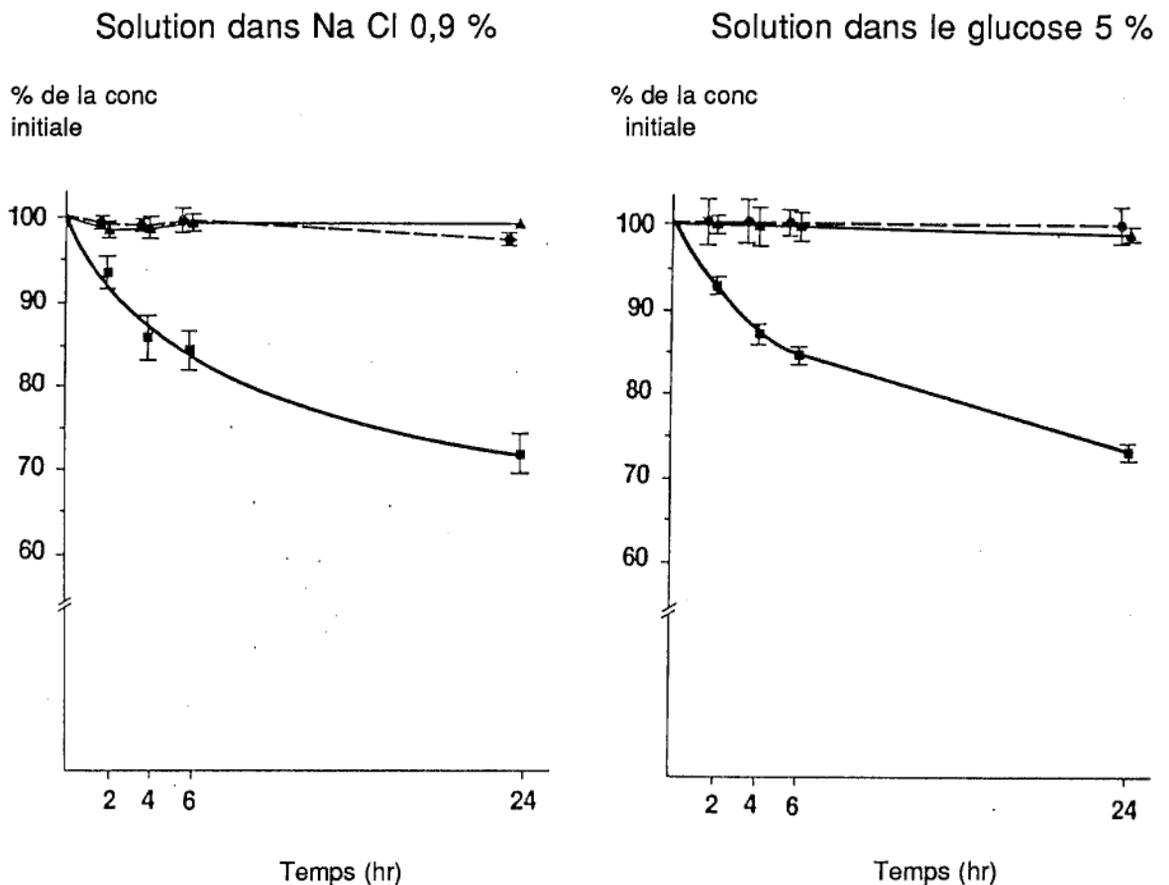


Figure 2 : Pourcentage de la concentration initiale de nitroglycérine (90µg/ml) restant en solution dans un contenant en verre (●), en polyéthylène (▲) ou en PVC (■) (D'après Yliruusi et coll. (86))

3-1-3 Influence de la surface de contact

Les pertes observées augmentent avec la surface de contact par unité de volume (9).

	Volume du sac (ml)					
	50	100	150	250	500	1000
Surface de contact (cm ²)	136,1	187,4	188,9	244,8	365,8	590,9
Surface de contact par unité de volume (cm ² /ml)	2,72	1,87	1,26	0,98	0,73	0,59
Conc initiale (µg/ml)	38,6	44,9	45,3	45,9	45,9	50,1
Conc après 24 h	7,5	11,5	15,3	19,8	20,5	27,0
Conc après 48 h	4,5	7,7	11,4	14,6	19,2	22,0
Conc après 7 j	2,0	3,8	6,2	8,1	11,5	13,9
Quantité de nitroglycérine perdue après 7 j (mg)	2,4	4,62	6,53	10,48	19,25	36,1

Tableau 3 : Influence de la surface de contact sur les pertes en nitroglycérine.
(D'après Baaske et coll. (9))

2.1.3.1.3- Influence de la température

Les résultats obtenus par différents auteurs montrent que les pertes augmentent avec la température (2)(9). (*Tableaux 1 et 2*)

	Concentration en nitroglycérine ($\mu\text{g/ml}$)					
	4°C		25°C		40°C	
	glucose 5% NaCl 9%	glucose 5% NaCl 9%	glucose 5% NaCl 9%	glucose 5% NaCl 9%	glucose 5% NaCl 9%	glucose 5% NaCl 9%
0	45,1	37,7	46,2	39,1	41,8	39,7
24 h	28,5	27,7	18,2	22,9	9,5	16,8
48 h	25,4	23,3	14,0	16,7	6,0	12,5

Tableau 2 : Perte de nitroglycérine à partir d'une solution à 50 $\mu\text{g/ml}$ en fonction de la température. (D'après Baaske et coll.(9))

2.1.3.1.4- Mécanisme

Les auteurs s'accordent à expliquer les pertes des dérivés nitrés au contact du PCV par un phénomène d'**absorption**.

En effet les pertes observées sont importantes et ne peuvent donc s'expliquer uniquement par un phénomène d'adsorption, phénomène rapide et limité.

A 45°C, on retrouve de la nitroglycérine sur la surface externe du PCV; les pertes sont alors dûes au phénomène de perméation (65).

Il semblerait qu'il y ait une corrélation entre le nombre de groupements NO_2 et l'affinité pour le PCV.

L'affinité pour le PCV diminue de la nitroglycérine (3 groupements NO_2) au dinitrate d'isosorbide et au dinitrate d'éthylène glycol (2 groupements NO_2).

Les dérivés ayant un seul groupement nitré ne seraient pas fixés par les plastiques (65)

2.1.3.2- Tubulures d'administration

Des pertes importantes sont également notées lors du passage d'une solution de nitroglycérine dans une tubulure en PVC.

Baaske (9) a noté une perte d'environ 50 %, variant en fonction du débit, pendant les 20 premières minutes de passage d'une solution à 100 µg/ml dans le sérum glucosé dans une tubulure en PVC reliée à une bouteille en verre.

Les résultats obtenus par Lee (41), représentés à la figure 2, sont comparables.

On observe une diminution d'environ 50 % de la quantité de nitroglycérine administrée pendant les 20 premières minutes puis une réaugmentation de la concentration. (*Figure 3*)

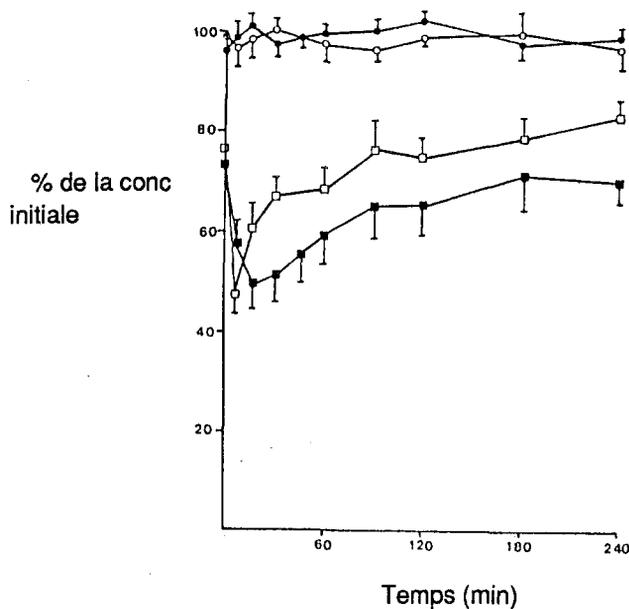
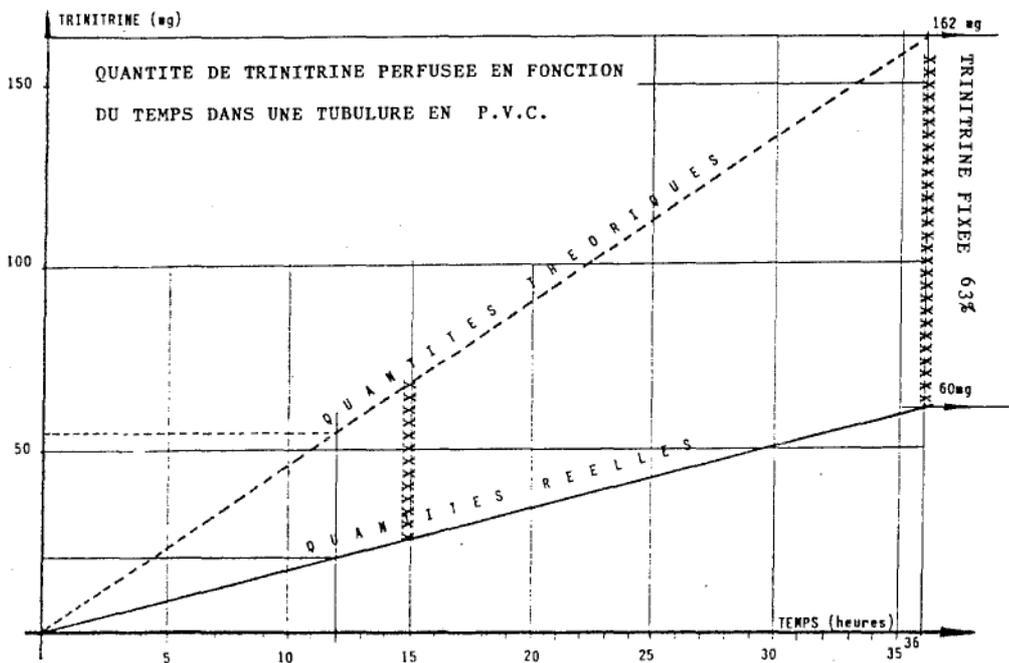
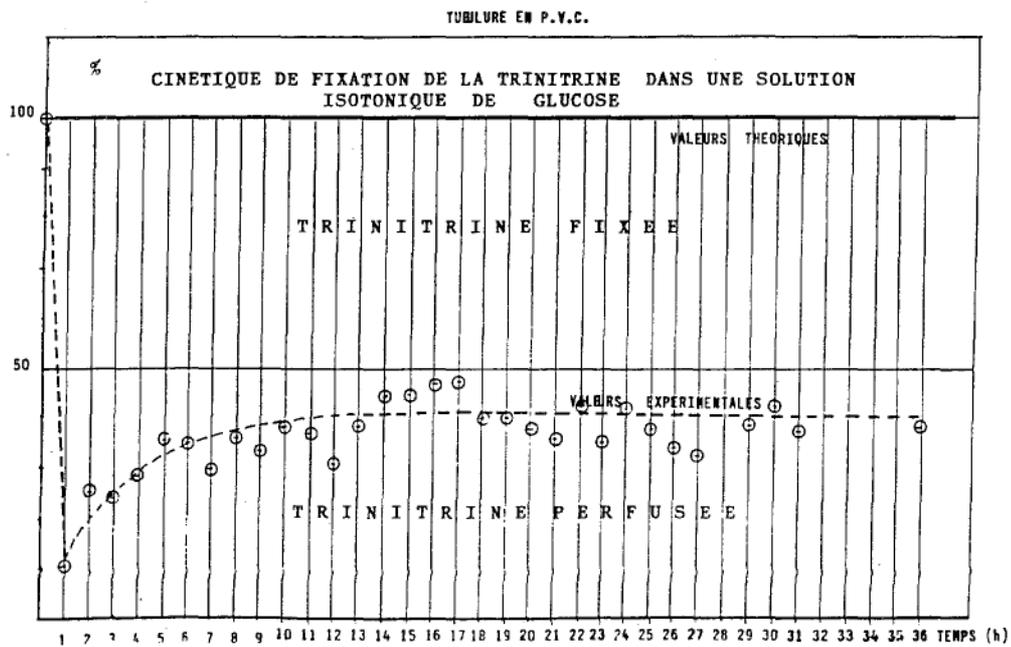


Figure 3 : Absorption d'une solution de nitroglycérine sur un set d'administration en PCV avec un débit de 0,5 ml/mn (o), PCV 1,0 ml/mn (■), PBD 0,5 ml/mn (●), en PBD 1,0 ml/mn (◊).
(D'après Lee (41))

La représentation graphique des travaux de Touzain-Majcherczyk (72) (*figure 4*) indique une perte de 90 % de la concentration initiale pendant la première heure puis une stabilisation de la quantité perfusée à 40 % de la concentration initiale entre 10 et 36 heures.

La *figure 5* indique, qu'après 36 heures de perfusion, la quantité réelle administrée est de 60 mg par rapport aux 162 mg qui aurait dûs être administré en théorie.



2.1.3.2.1- Influence du débit

Les pertes observées sont plus importantes lorsque le débit est plus faible (41)(9)(51)(8)(30)(54). (figures 1 et 3)

La représentation graphique des travaux de Baaske (9) et de Peter (54) montre bien l'influence du débit sur les pertes observées. (figures 6 et 7)

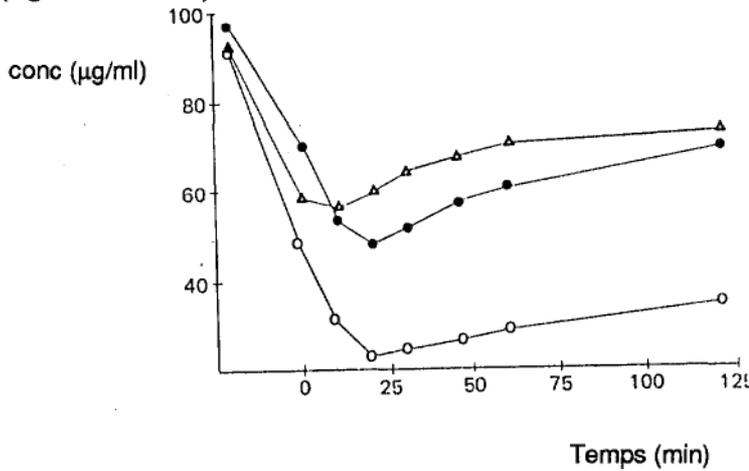


Figure 6 : Concentration de nitroglycérine ($\mu\text{g/ml}$) administrée à l'aide d'une tubulure en PCV reliée à une bouteille en verre avec un débit de 2,0 ml/mn (Δ); 1,0 ml/mn (\bullet); 0,5 ml/mn(\circ).
(D'après Baaske et coll. (9))

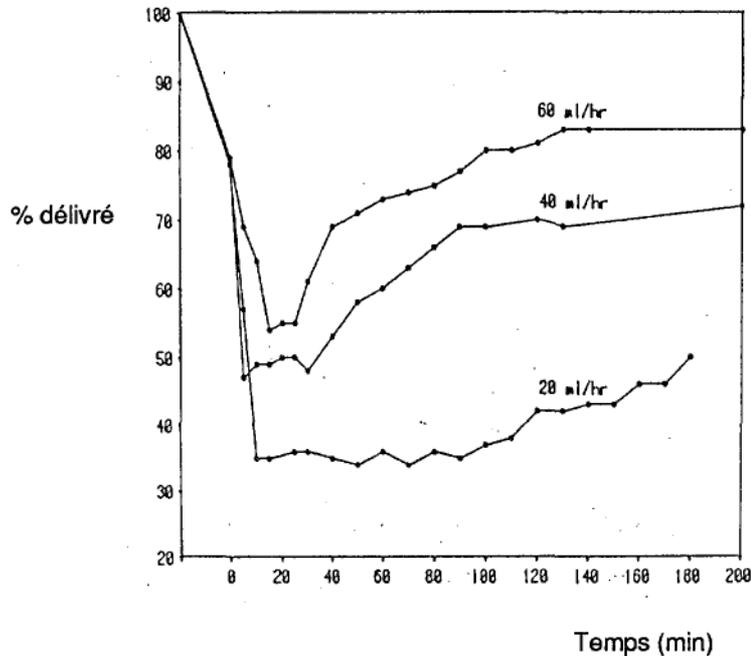


Figure 7 : Pourcentage de nitroglycérine délivrée par rapport à la concentration initiale à différents débits.
(D'après St. Peter (54))

Certains auteurs (51) ont proposé, pour éviter les pertes, la **saturation des sites d'absorption** avant l'administration.

Ils ont présaturé la tubulure avec une solution à 1 mg/ml avant le passage de la solution à administrer, dosée à 100 µg/ml.

Ils ont observé, pendant les 20 premières minutes, une augmentation de la concentration qui serait due à un relargage de la nitroglycérine adsorbée par le PCV.

Puis la concentration diminue; elle n'est plus que de 17 à 36 % par rapport à la concentration initiale après 12 à 24 heures.

La présaturation par une solution de nitroglycerine plus concentrée ne résoud pas le problème de la perte par adsorption, au contraire, elle pourrait compliquer l'administration en entraînant une augmentation de la concentration en début d'administration.

2.1.3.2.2- Mise en évidence du mécanisme

Touzain-Majcherczyk (72) a effectué une expérience de désorption de la trinitrine retenue sur une tubulure en PCV.

La circulation en continu de méthanol pur dans les mêmes conditions que pour la perfusion permet de recueillir une partie de la trinitrine perdue.

La représentation graphique (*figure 8*) permet d'observer que la désorption se produit rapidement en début d'expérimentation et se stabilise ensuite, ce qui peut laisser supposer qu'un stade d'équilibre s'établit entre l'absorption et la désorption.

Cette expérience confirme l'absorption de la nitroglycérine à l'exclusion de tout phénomène de dégradation.

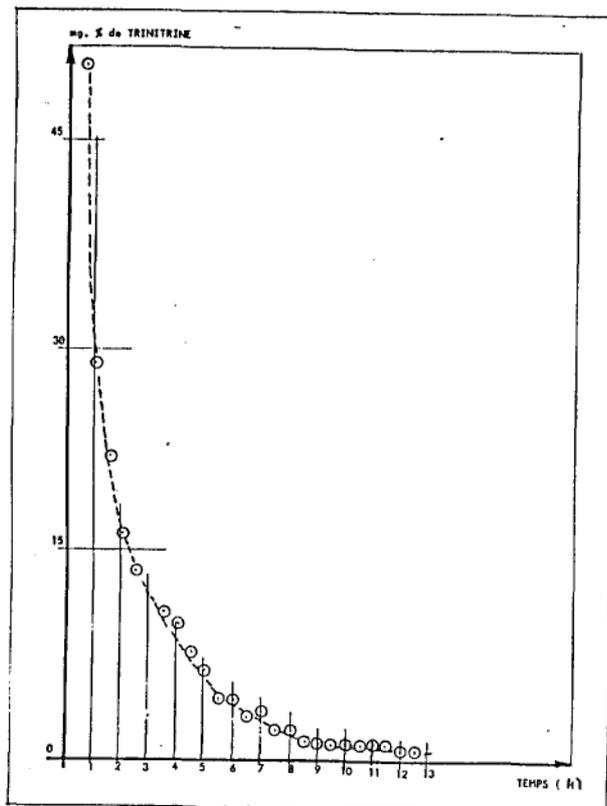


Figure 8 : Désorption de la trinitrine sur une tubulure en PCV.
(D'après Touzain-Majcherczyk (72))

2.1.3.3- Catheter

La perte supplémentaire de nitroglycérine sur les cathéters de l'artère pulmonaire en PCV a des conséquences cliniques graves.

Jacobi (30) a étudié les pertes lors de l'administration d'une solution de trinitrine dosée à 100 µg/ml par l'intermédiaire d'une tubulure et d'un catheter en PCV.

La figure 9 représente les quantités administrées en fonction du temps.

Aux pertes d'environ 50 % dues à la tubulure s'ajoutent 10 % de pertes dues au cathéter.

L'importance des pertes observées laisse présager des conséquences cliniques.

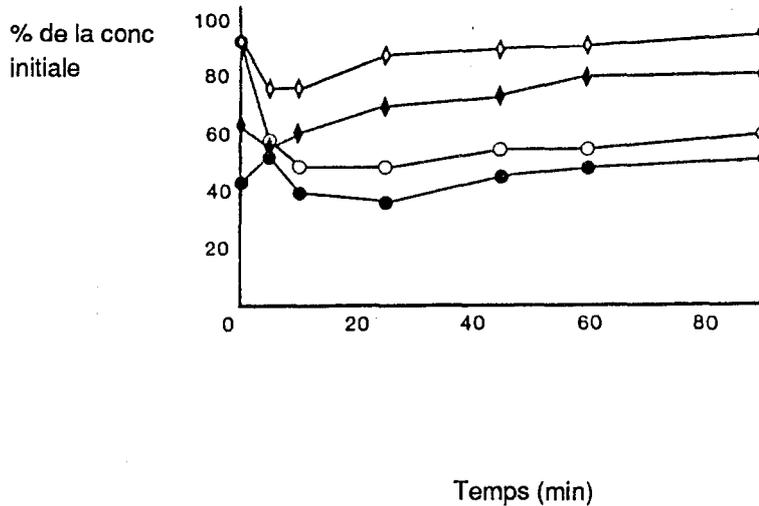


Figure 9 : Pourcentage de nitroglycérine délivré par:
 une tubulure en PCV avec un débit de 30 ml/h (o)
 une tubulure et un catheter en PCV avec un débit de 30ml/h (•)
 une tubulure en PCV avec un débit de 90 ml/h (◇)
 une tubulure et un catheter en PCV avec un débit de 90ml/h(◆)
 (D'après Jacobi et coll. (30))

2.1.4- NITROGLYCERINE ET EVA

L'administration à l'aide d'une tubulure en EVA entraîne des pertes de nitroglycérine considérables (72).

La figure 10 illustre les pertes observées lors du passage d'une solution de nitroglycérine dans une tubulure en EVA dont la teneur en acétate de vinyle est de 17 à 20 %;

La diminution de la quantité perfusée est de 80 % la première heure et réaugmente régulièrement pour atteindre 60 % de la concentration initiale au bout de 17 heures.

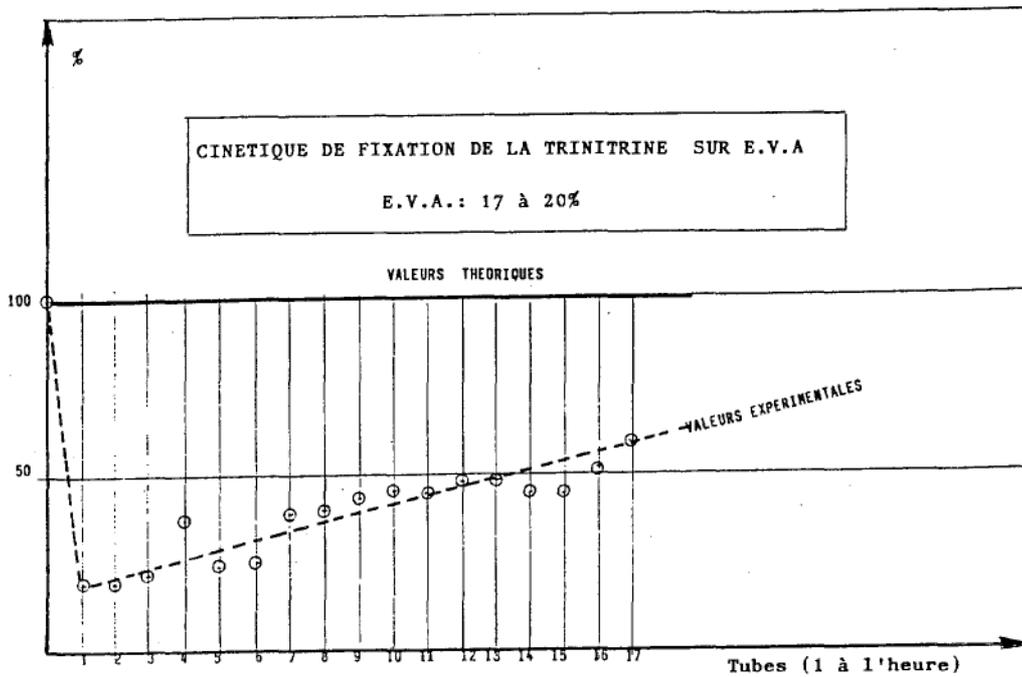


Figure 10: Passage d'une solution de nitroglycérine dans une tubulure en EVA. (D'après Touzain-Majcherczyck (72))

2.1.5- NITROGLYCERINE ET CELLULOSE

Des pertes importantes ont été décrites par différents auteurs lors du passage de solutions de nitroglycérine sur des filtres en cellulose.

A partir d'une solution à $485,6 \mu\text{g/ml}$, les pertes observées par Baas (9) sont de 55 % sur un filtre en triacétate de cellulose et de 5 % sur un filtre en acétate et nitrate de cellulose.

Des pertes encore plus importantes ont été décrites par Nix (51): Une solution à $20,3 \mu\text{g/ml}$, après passage sur un filtre en acétate de cellulose avec un débit de 3 ml/h, ne titre plus que $2,8 \mu\text{g/ml}$, de même une solution à $58,4 \mu\text{g/ml}$ passant avec un débit de 9 ml/h ne titre plus que $3,6 \mu\text{g/ml}$.

Kanke et coll. (31) ont observé une fixation cumulée d'environ 5 %, sur un filtre de $0,22 \mu\text{m}$ en nitrate et acétate de cellulose, après le passage de 200 ml d'une solution de nitroglycérine à $0,25 \text{ mg/ml}$.

Ces auteurs ont essayé de limiter la fixation en traitant au préalable le filtre par un agent qui soit à la fois hydrophile et hydrophobe. En effet, la fixation de nitroglycérine serait due à la fois à l'interaction entre les groupements hydroxyles du filtre et les groupements polaires des molécules et entre les chaînes linéaires des molécules de cellulose et les chaînes hydrocarbonées des molécules. Dans le cas de la nitroglycérine, ce prétraitement du filtre n'entraîne pas de réduction de la fixation.

L'adjonction d'une burette en propionate de cellulose sur un set d'administration en PVC, entraînant déjà par lui-même des pertes considérables, provoque une diminution supplémentaire de nitroglycérine de l'ordre de 10 % (41).

2.1.6- NITROGLYCERINE ET STYRENIQUE

L'adjonction d'une burette en méthacrylate butadiène styrène sur un set d'administration en polybutadiène n'entraîne pas de perte de nitroglycérine (41).

Ces deux plastiques offrent une bonne inertie vis à vis de la nitroglycérine.

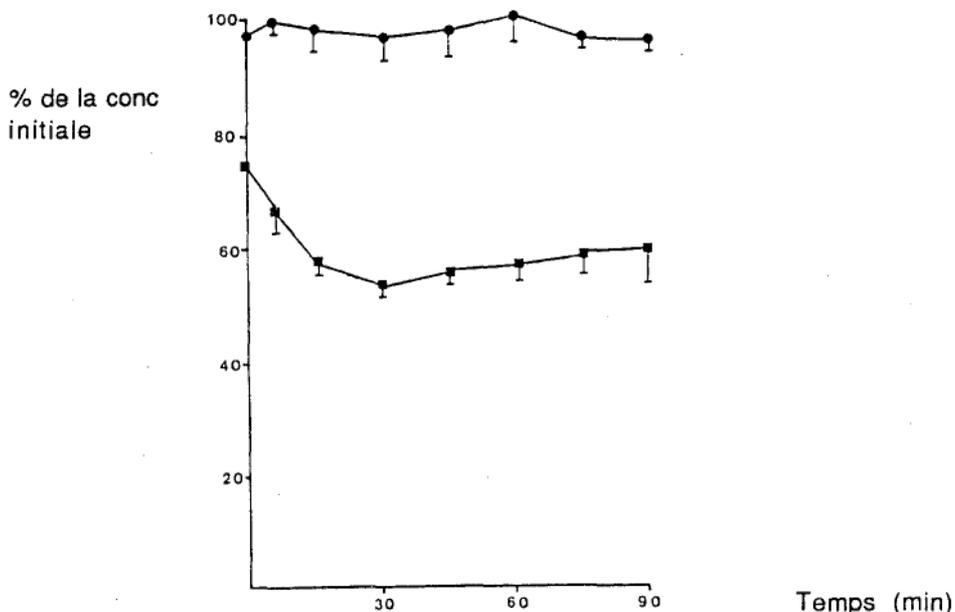


Figure 11 : Absorption de la nitroglycérine sur un set d'administration en PVC avec une burette en propionate de cellulose (■) sur un set d'administration en polybutadiène avec une burette MBS (●). (D'après Lee (41))

2.2- DINITRATE D'ISOSORBIDE

2.2.1- DINITRATE D'ISOSORBIDE ET VERRE

Les solutions de dinitrate d'isosorbide sont stables à température ambiante, dans le chlorure de sodium, pendant au moins 200 heures (13)

2.2.2- DINITRATE D'ISOSORBIDE ET PCV

Les solutions de dinitrate d'isosorbide préparées et stockées dans le polychlorure de vinyle montrent une rapide perte de principe actif dès la première heure, pouvant atteindre 50% au bout de 300 heures pour une poche de 500 ml (62).

Dans le cas d'une administration à l'aide d'une tubulure en PCV les concentrations de dinitrate d'isosorbide diminuent d'une manière importante pendant les 15 à 30 premières minutes puis atteignent un plateau qui sera stable jusqu'à la fin de la perfusion.

Par exemple, à un débit de 0,7 ml/min, les concentrations retrouvées au bout de 6 heures de passage d'une solution de 50 µg/ml sont de 70% de la concentration initiale

On observe que les pertes augmentent lorsque le débit diminue.

L'importance de la fixation est, comme pour la nitroglycérine, fonction de la température et de la surface par unité de volume.

Elle est, par contre, indépendante de la concentration et de la nature du soluté de dilution.

Il faut bien noter que les pertes observées, dans les mêmes conditions expérimentales, sont **significativement inférieures** à celles trouvées pour les solutions de nitroglycérine (21).

2.2.3- DINITRATE D'ISOSORBIDE ET POLYOLEFINES

La conservation dans des flacons ou des seringues en PE ou PP se fait sans disparition de dinitrate d'isosorbide (13) (62).

3- LES BARBITURIQUES

3.1- BARBITURIQUES ET VERRE

Les barbituriques ne semblent pas poser de problème de conservation dans le verre dans les conditions normales d'utilisation.

3.2- BARBITURIQUES ET POLYCHLORURE DE VINYLE

Une perte de 23 % a été notée (34) après 24 heures de conservation dans une poche en PCV d'une solution de thiopental 7 $\mu\text{g/ml}$ dans le chlorure de sodium 0,9 %.

3.2.1- Influence de la concentration

Kowaluk et coll. (34) ont noté que les pertes observées, dans un sac en PCV, étaient proportionnellement plus importantes lorsque la concentration était plus faible.

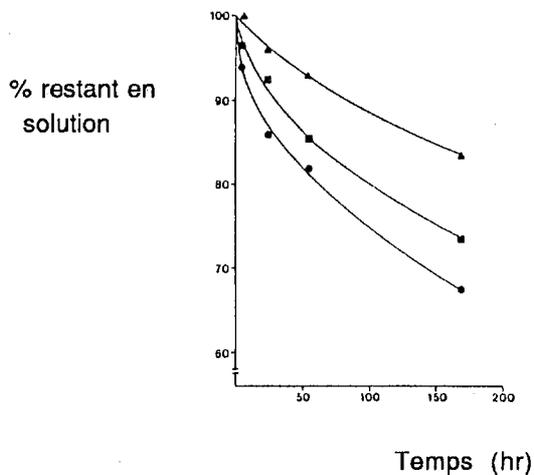


Figure 1 : Influence de la concentration initiale sur le pourcentage de thiopental sodique restant dans une solution aqueuse non tamponnée après conservation dans un sac en PCV: (•) 2,8 $\mu\text{g/ml}$, (■) 14 $\mu\text{g/ml}$, (▲) 28 $\mu\text{g/ml}$. (D'après Kowaluk (34))

3.2.2- Influence du pH

La fixation préférentielle de la forme non ionisée explique le fait que les pertes soient plus importantes lorsque le pH diminue (34).

Les pertes observées à pH 6, où 97,6 % du thiopental est sous forme non ionisée, sont plus importantes que celles que l'on note à pH 7,4 où seulement 61,3 % est sous forme non ionisée.

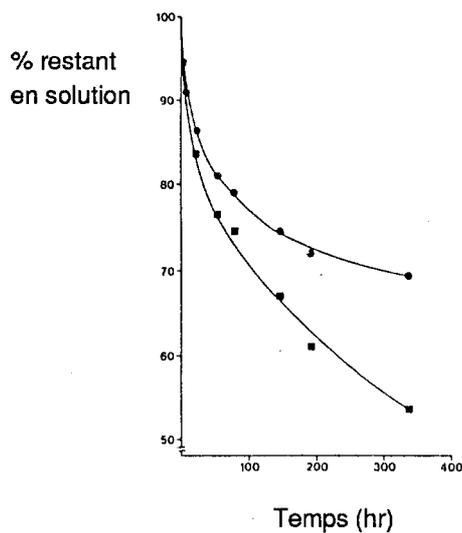


Figure 2 : Influence du pH sur la quantité de thiopental sodique restant après stockage dans un sac en PCV en solution tamponnée (pH 7,4)(•), en solution non tamponnée (pH 6)(■).
(D'après Kowaluk (34))

3.2.3- Influence du débit

On note une diminution des pertes lorsque le débit diminue.

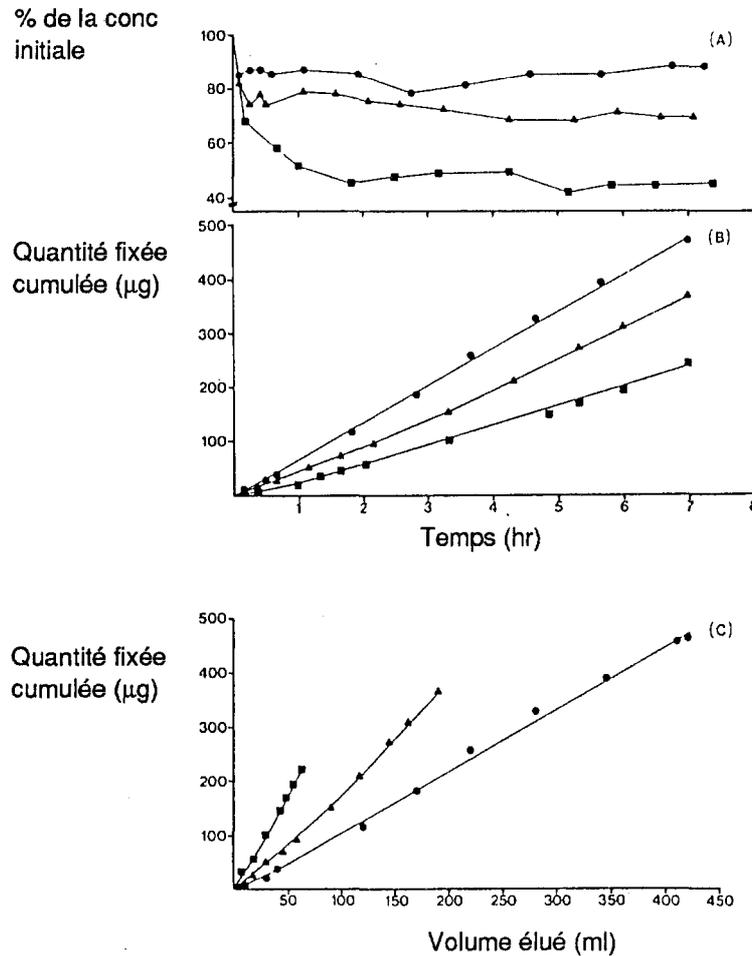


Figure 3 : Influence du débit sur le pourcentage de thiopental sodique dans l'effluent et la quantité totale perdue lors du passage dans une bouteille en verre et un set d'administration en PCV (concentration initiale 7 µg/ml pH 6,1) : (•) 1 ml/ml (▲) 0,45 ml/mn, (■) 0,07 ml/mn.
(D'après Kowaluk(36))

La relation entre la concentration d'une solution (C_0) passant dans une tubulure en fonction du temps de contact peut s'exprimer ainsi:

$$C_0 = C_i e^{-kT}$$

où C_i est la concentration initiale, k la constante de sorption et T le rapport entre le volume de solution dans le tube et le débit.

3.2.4- Mécanisme d'action

Les pertes observées sont lentes, elles correspondent à un équilibre d'ordre 1 donc à un phénomène d'absorption dans la matrice du plastique (36).

3.3- BARBITURIQUES ET POLYOLEFINES

Kowaluk et coll. (36) rapportent une perte de 5 % après une heure de passage d'une solution de thiopental dans une tubulure en polyéthylène.

3.4- BARBITURIQUES ET SILICONE

Le passage d'une solution de thiopental (7 $\mu\text{g/ml}$) dans une tubulure en silicone entraîne des pertes importantes (36).

Ces pertes sont influencées par les variations de pH.

En effet, de même que dans le cas du PCV, la fixation du thiopental sur la silicone se produit préférentiellement sous forme non ionisée.

On observe donc des pertes beaucoup plus importantes à pH 6 qu'à pH 8.

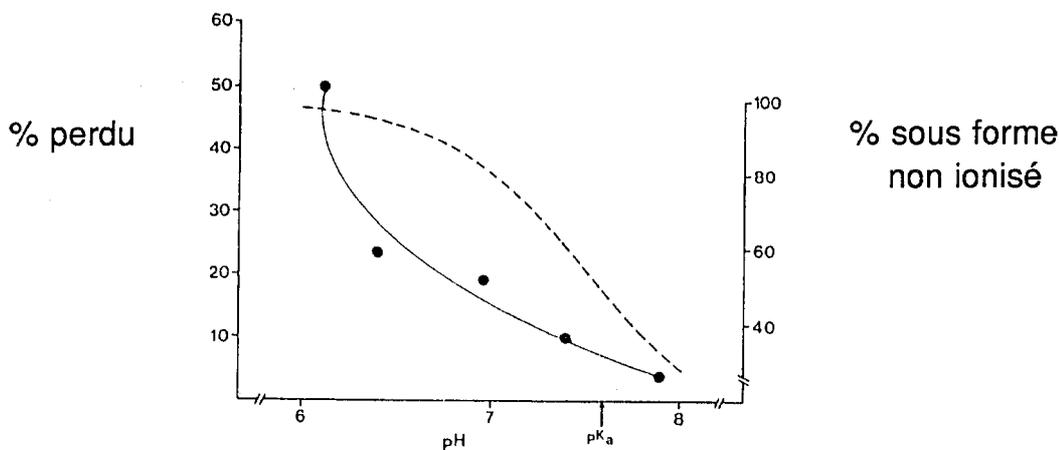


Figure 4 : Influence du pH sur les pertes de thiopental sodique lors du passage dans une seringue en verre et une tubulure en silicone (concentration initiale 7 $\mu\text{g/ml}$, débit 0,08ml/mn): (•••) perte après une heure de passage, (----) pourcentage non ionisé. (D'après Kowaluk (36))

4- LES PHENOTHIAZINES

4.1- PHENOTHIAZINES ET POLYOLEFINES

L'administration par l'intermédiaire d'une tubulure en polyoléfine entraîne des pertes de 5 % des solutions de **prométhazine**, **thioridazine**, **trifluopérazine** tandis que les solutions de **chlorpromazine** et de **promazine** restent stables (36).

De même, l'administration d'une solution de chlorpromazine avec un set d'administration en PCV n'entraîne pas de pertes (35).

Une solution de chlorpromazine, hydroxyzine et mépéridine peut être conservée à 4°C et 25°C pendant un an dans une seringue en polypropylène (19).

4.2- PHENOTHIAZINE ET POLYCHLORURE DE VINYLE

4.2.1- Influence de la concentration

Le pourcentage de phénothiazine restant en solution est **indépendant de la concentration initiale** (34).

4.2.2- Influence du pH

L'absorption de la prométhazine est beaucoup plus importante à pH 7,4, où 1,96 % est sous forme non ionisée, qu'à pH 5 où seulement 0,008 % est sous forme non ionisée.

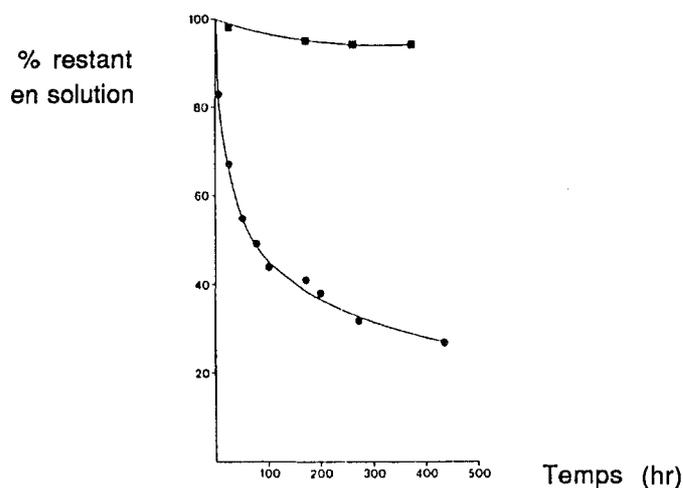


Figure 1 : Influence du pH sur le pourcentage de prométhazine restant en solution après stockage dans un sac en PCV à pH 7,4 (•), (■) pH 5. (D'après Kowaluk (34))

Les pertes observées après une semaine dans un sac en PCV sont les suivantes:

	pH 7,4		pH 5,1	
	% perte	% non ionisé	% perte	% non ionisé
chlorpromazine	86,3	1,24	5	0,006
Promazine	47,6	0,99	négligeable	0,004
prométhazine	59,1	1,96	5	0,008
Thioridazine	89,2	0,79	négligeable	0,003
Trifluopérazine	90,5	16,6	négligeable	0,08

Lors du passage dans une tubulure en PCV un équilibre semble s'établir au bout de 7 heures.

A l'équilibre les pertes observées sont (36) :

Clorpromazine 59%	Thioridazine 96 %
Prométhazine 78 %	Promazine 90 %

4.3- PHENOTHIAZINES ET SILICONE

Le passage pendant une heure dans un tube en silicone entraîne les modifications suivantes (36):

	% de perte
Chlorpromazine	79%
Promazine	59%
Thioridazine	72%
Trifluopérazine	78%

4.4- MECANISME

Dans le cas de ces molécules faiblement basiques, on observe un phénomène d'**absorption pH dépendant**.

Dès que l'on augmente le pH et donc la quantité des formes non ionisées, les pertes observées augmentent de façon considérable (36).

5- LE CLOMETHIAZOLE

5.1- CLOMETHIAZOLE ET VERRE

Les solutions de clométhiazole restent stables plus de 400 heures dans un flacon en verre (34).

5.2- CLOMETHIAZOLE ET POLYCHLORURE DE VINYLE

Le clométhiazole réagit de façon visible avec le PCV.

En effet, la conservation d'une solution de clométhiazole dans un sac en PCV entraîne une modification de la consistance du sac et l'on détecte une odeur caractéristique de clométhiazole.

Les mesures effectuées sur une solution de clométhiazole à 0,8%(34) indiquent des pertes de 33 % après 24 heures de conservation dans un sac en PCV de 500 ml, à température ambiante.

Puis l'on observe un ralentissement du rythme des pertes, elles représentent 40 % de la concentration initiale au bout de 400 heures.

Le phénomène observé dans le cas du clométhiazole est un phénomène lent et dépendant de la concentration.

C'est l'exemple de **l'absorption suivie d'une perméation**.

Le clométhiazole agirait comme un solvant du PCV, entraînant une plus grande flexibilité des chaînes et provoquant ainsi sa propre perméation.

La figure 1 nous montre l'augmentation de ces pertes en fonction de la concentration.

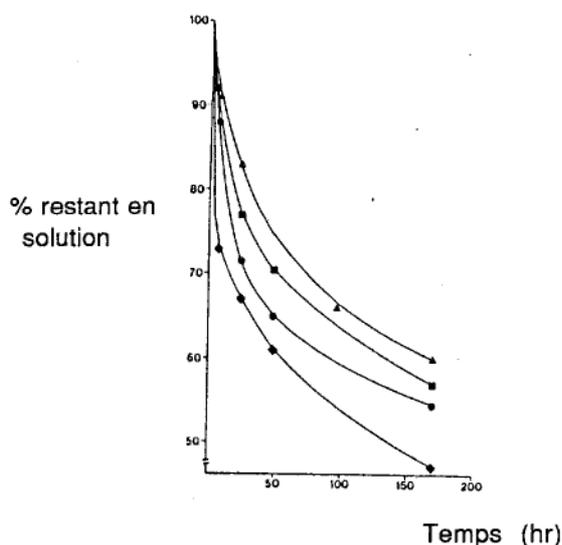


Figure 1 : Influence de la concentration sur le pourcentage de clométhiazole en solution non tamponnée restant après stockage dans un sac en PCV: (▲) 2 mg/ml, (■) 4 mg/ml, (●) 6 mg/ml, (◆) 8 mg/ml.

(D'après Kowaluk (34))

5.3- CLOMETHIAZOLE ET POLYOLEFINES

Les pertes observées lors d'un contact avec une tubulure en polyéthylène se sont révélées négligeables (36)(35).

5.4- CLOMETHIAZOLE ET CELLULOSES

Des pertes de 34 % ont été observées (36) après 7 heures de passage d'une solution de clométhiazole dans un système d'administration constitué d'une burette en propionate de cellulose et d'une tubulure de 170 cm en PCV.

Les pertes observées augmentent avec la concentration utilisée. Le clométhiazole adopte le même comportement face au PCV et au propionate de cellulose.

5.5- CLOMETHIAZOLE ET SILICONE

Les pertes observées après une heure de passage d'une solution de clométhiazole dans une tubulure en silicone sont de 32 % (36).

5.6- CONCLUSION

Ces différentes études nous prouvent la nécessité de conserver les solutions dans des flacons en verre et de les administrer avec du matériel en polyoléfine.

6- LES ANTIMITOTIQUES

La mise en place d'unités de préparation centralisée des chimiothérapies anticancéreuses et l'évolution des modalités d'administration des agents cytostatiques vers la perfusion de longue durée est à l'origine de l'intérêt porté à la stabilité de ces médicaments et à l'étude des interactions contenant-contenu.

Ces unités de préparation centralisée des chimiothérapies anticancéreuses ont pour but de diminuer les risques liés à la manipulation des antimittotiques en assurant une meilleure protection du personnel.

La stabilité des antimittotiques dépend de différents paramètres comme la concentration, la nature du contenu, du contenant et les conditions de stockage. Il conviendra donc de connaître et de maîtriser ces paramètres pour chaque antimittotique.

Notre sujet étant les interactions contenant-contenu, nous nous sommes attachés plus particulièrement à recenser ces interactions.

6.1- AMSACRINE

L'amsacrine est commercialisée sous forme d'ampoules et de flacons de diluant sous le nom d'**amsidine®**.

Composition de l'ampoule :

Amsacrine	75 mg
N,N diméthylacétamide qsp	1,5 ml

Composition du flacon de diluant :

Acide L(+) lactique	42,93 mg
Eau pour préparation injectable qsp	13,5 ml

La reconstitution de la solution ne doit pas s'effectuer à l'aide de seringue en plastique du fait de l'incompatibilité du N-N diméthylacétamide concentré avec les matières plastiques. Toutefois, si l'on ne dispose que d'une seringue en plastique, **le temps de contact entre le soluté et la seringue ne doit pas excéder une minute.**

La solution obtenue après solubilisation de l'ampoule dans le diluant doit être utilisée dans les 8 heures.

Cette solution doit être elle-même diluée dans 500 ml de sérum glucosé isotonique, avant administration.

La dilution ne peut s'effectuer dans du sérum salé isotonique car l'amsacrine pourrait précipiter.

L'administration se fait exclusivement sous forme de perfusion I.V. en 60 mn minimum.

La solution reconstituée dans le glucose, dosée à 0,15 mg/ml, est stable pendant 48 heures dans un flacon en verre (44).

Le fabricant met bien en garde les utilisateurs de l'incompatibilité existant entre le N-N diméthylacétamide et une étude effectuée par le laboratoire BIOSEDRA montre une nette fixation sur les poches en PCV (24).

6.2- AZACITIDINE

Comparaison de la stabilité dans le verre et les poches en PCV à 25°C

contenant	conc (mg/ml)	soluté	temps de disparition de 10%	% restant après 6h	réf
PCV	0,2	NaCl 0,9%	1,6	77,2	(17)
verre	0,2	NaCl 0,9%	1,9	78,6	(17)
verre	2	NaCl 0,9%	2,4	81,6	(17)
PCV	0,2	glucose 5%	0,7	63,0	(17)
verre	0,2	glucose 5%	0,8	74,1	(17)
verre	2	glucose 5%	3,0	83,9	(17)
PCV	0,2	liq. de ringer	2,0	80,3	(17)
verre	0,2	liq. de ringer	1,9	79,2	(17)
verre	2	liq. de ringer	2,8	81,7	(17)
PCV	0,2	Normosol	1,8	75,9	(17)
verre	2	Normosol	3,0	82,2	(17)

6.3- BLEOMYCINE

6.3.1- Stabilité de la solution reconstituée de Bléomycine[®] Roger Bellon

En solution aqueuse, la bléomycine est stable et conserve son efficacité pendant un an à température normale; mais il est préférable de la conserver au réfrigérateur pour éviter toute prolifération bactérienne (1)(7).

6.3.2- Compatibilité avec le PCV

Les études de compatibilité entre le PCV et les antimétabolites présentées ici, ont été effectuées avec des poches Viaflex[®] Travenol.

concentration	solvant	température		observations	ref
		25°C	5°C		
0,1 à 3 mg/ml	NaCl 0,9%	24 h	7 j	abri de la lumière stabilité chimique minimale obtenue par Travenol	(4)
0,3 U/ml	glucose 5%	7 h		perte de 10 %	(10)

Les différences que nous notons sont sans doute dues aux solvants utilisés et au fait que l'étude réalisée par les laboratoires TRAVENOL s'est déroulée à l'abri de la lumière.

L'emploi des poches en PCV devra donc s'effectuer après étude des interactions possibles dans les conditions normales d'utilisation.

Le tableau suivant, établi par Pinguet et coll.(55), préconise l'emploi du verre pour la préparation et l'administration des solutions de bléomycine.

contenant	soluté	conc(U/ml)	lum	T°C	stab.
Verre	G 5% ou NaCl 0,9%	0,04 à 0,12	-	4°C	4 j

6.3.3- Compatibilité avec les celluloses

Le passage d'une solution de bléomycine sur un filtre en nitrate et acétate de cellulose (15) n'entraîne pas de pertes significatives.

6.4- CARMUSTINE

6.4.1- Stabilité de la solution reconstituée de Bicnu[®] Bristol

La stabilité est de 2 heures à température ambiante et à l'abri de la lumière, de 24 heures au réfrigérateur et de 48 heures si elle est diluée dans du NaCl 0,9 % ou du glucose 5 % et conservée au réfrigérateur (7).

6.4.2- Compatibilité avec les sacs en PCV

On observe des pertes importantes lors de l'administration à l'aide de poches en PCV empêchant donc l'utilisation de celles-ci pour l'administration de la carmustine (44).

concentration	solvant	température		observations	réf
		25°C	5°C		
1,25 mg/ml	glucose 5%	0,6h		Perte supérieure à 10% en 0,6h	(10)

Les recommandations pour la préparation et la conservation des solutions de carmustine sont les suivantes (55):

contenant	soluté	conc(mg/ml)	lum	T°C	stab.
Verre	G 5%	0,2	-	4°C	48 h

Il n'a pas été fait, à notre connaissance, d'étude de compatibilité avec les autres matériaux plastiques.

6.5- CISPLATINE

6.5.1- Stabilité de la solution reconstituée de Cisplatine Lilly®

Les fabricants recommandent de ne pas conserver une solution plus d'une heure à température ambiante, à la lumière et plus de 8 heures à l'obscurité.

La stabilité du cisplatine dépend des ions chlorures.

Une solution dosée à 200 mg/l dans le chlorure de sodium 0,9 %, subit environ 3 % de décomposition après une heure à température ambiante. L'équilibre est alors atteint et le cisplatine reste stable (42).

6.5.2- Compatibilité avec les sacs PCV

concentration	solvant	température 25°C 5°C	observations	ref
0,1 à 1 mg/ml	NaCl 0,9%	7 j	stabilité chimique minimale obtenue par Travenol	(4)
1,5 mg/ml	NaCl 0,9 %	48 h	stabilité sur la période étudiée	(5)

Le contact avec le PCV ne semble pas entraîner de perte de cis-platine et permet donc l'utilisation de ces poches pour son administration.

6.5.3- Compatibilité avec le latex

Il n'a pas été noté de perte sur le réservoir en latex d'un perfuseur lors de l'administration d'une solution de cisplatine (11).

Les laboratoires Travenol indiquent une stabilité chimique de 72 heures, à température ambiante, pour une solution dosée à 1,5 mg/ml dans le chlorure de sodium (5).

6.6- CYCLOPHOSPHAMIDE

6.6.1- Stabilité de la solution reconstituée

Selon les fabricants, la solution reconstituée doit être utilisée dans les trois heures qui suivent sa préparation (Endoxan[®] Asta laboratoire Lucien) ou peut être conservée 24 heures à température ambiante et 6 jours au réfrigérateur (Cytosan[®] Mead Johnson).

6.6.2- Compatibilité avec les sacs en PCV

Concentration (mg/ml)	soluté	Température		Observation	Ref
		25°C	4°C		
6,6	glucose 5%	24 h		stabilité sur la période étudiée	(10)
4 à 40	glucose 5%	2 j	21 j	idem	(5)
2 à 20	Na Cl 0,9%	2 j	30 j	idem	(5)
2 à 20	Na Cl 0,9%	24 h	7 j	stabilité minimale indiquée par Travenol	(4)
20	NaCl 0,9%		30 j	étude sur des poches Aguetant	(44)
20	glucose 5%		30 j	étude sur des poches Aguetant	(44)

On observe donc la bonne compatibilité du cyclophosphamide avec le PCV et donc la possibilité d'utiliser les poches en PCV pour son administration.

6.6.3- Compatibilité avec le latex

Concentration (mg/ml)	soluté	Température		Observation	Ref
		25°C	4°C		
4 à 40	glucose 5%	2 j	21 j	stabilité chimique sur la période étudiée	(5)
2 à 20	Na Cl 0,9%	2 j	30 j	idem	(5)

Ce produit présente une bonne stabilité chimique ainsi qu'une **bonne compatibilité avec le PCV et le latex.**

6.7- CYTARABINE

6.7.1- Stabilité de la solution reconstituée Cytosar[®] Upjohn

Une étude de la stabilité en solution aqueuse a montré que 90% de l'activité restait après 6 mois et demi à 25 °C (73). Une autre étude a montré la stabilité pendant 168 heures dans un soluté de glucose 5% et un soluté de glucose 5%+ NaCl 0,9% + 50 mEq/l de bicarbonate de sodium (48).

6.7.2- Compatibilité avec les poches PCV

Concentration (mg/ml)	soluté	Température		Observation	Ref
		25°C	4°C		
1,87	glucose 5%	24 h		Stabilité sur la période étudiée	(10)
0,7 à 7	"	5 j	30 j	"	(5)
1	"	168 h	168 h	"	(48)
0,2	glucose 5% + NaCl 0,9% + bicarbonate de Na	168 h	168 h	"	(48)

On observe donc la bonne compatibilité du cyclophosphamide avec le PCV et donc la possibilité de d'utiliser les poches en PCV pour son administration.

6.7.3- Compatibilité avec le latex

Concentration (mg/ml)	soluté	Température		Observation	Ref
		25°C	4°C		
0,7 à 7	glucose 5%	5 j	30 j	Stabilité minimale indiquée par Travenol	(5)

6.7.4- Compatibilité avec les polyoléfines

Une solution, dosée à 20 et 50 mg/ml, reste stable pendant 336 heures à -10°C, 5°C et 25°C (48).

La cytarabine est donc un produit qui possède une bonne stabilité chimique ainsi qu'une bonne compatibilité avec le PCV, les polyoléfines et le latex.

6.8- DACARBAZINE

6.8.1- Stabilité chimique

La solution de Déticène® (Roger Bellon) est stable 8 heures à 20°C et 72 heures à 4°C (55).

6.8.2- Compatibilité avec les poches en PCV

Concentration (mg/ml)	soluté	Température		Observation	Réf
		25°C	4°C		
1,7	Glucose 5%	24 h		stabilité chimique sur la période étudiée	(10)
20	Glucose 5%		30 j	stabilité minimale indiquée par Travenol	(5)
2	Glucose 5%		14 j	idem	(5)

6.8.3- Compatibilité avec le latex

Concentration (mg/ml)	soluté	Température		Observation	Réf
		25°C	4°C		
20	Glucose 5%		30 j	stabilité minimale indiquée par Travenol	(5)
2	Glucose 5%		14 j	idem	(5)

La dacarbazine possède une bonne compatibilité avec le PCV et le latex.

6.8- DACTINOMYCINE

6.8.1- Stabilité chimique

La solution de Cosmegen[®] (MSD) est stable mais elle ne doit pas être conservée plus de quelques heures à température ambiante car elle ne contient pas de conservateurs.

6.8.2- Compatibilité avec les poches en PCV

Concentration (mg/ml)	soluté	Température		Observation	réf
		25°C	4°C		
0,0098	glucose 5%	24 h		stabilité chimique sur la période étudiée	(10)

6.8.3- Compatibilité avec les celluloses

Les pertes observées lors du passage d'une solution de Dactinomycine sur un filtre en esters de cellulose sont importantes.

Pour diminuer ces pertes, les auteurs (31) ont prétraité le filtre avec un agent à la fois hydrophile et hydrophobe.

La figure 1 montre la différence de fixation sur un échantillon de filtre de 10 cm² traité ou non.

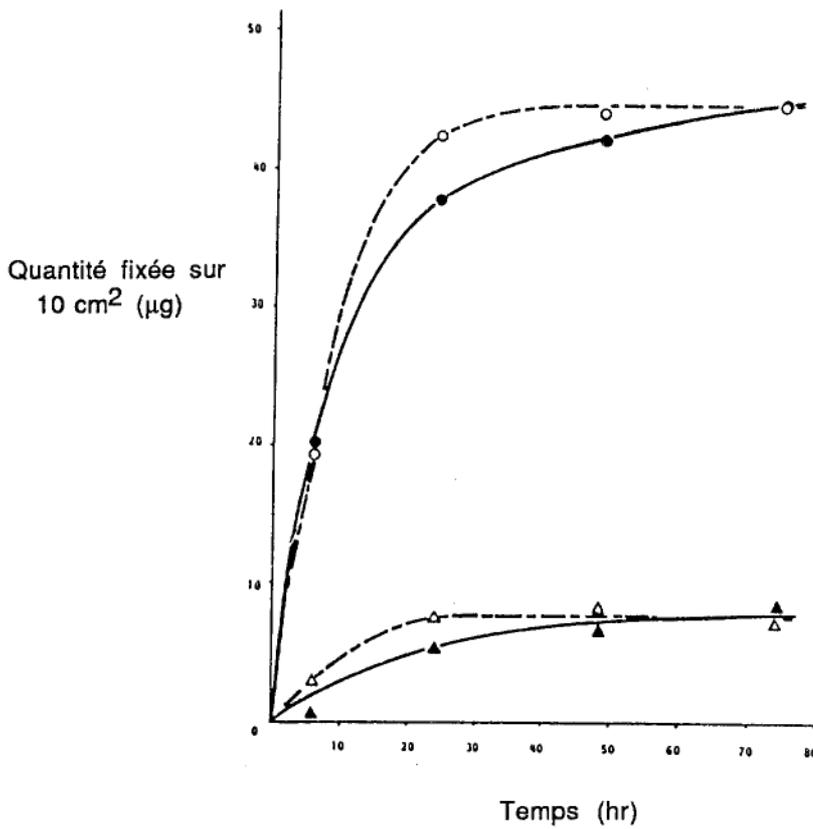


Figure 1 : Fixation à l'équilibre de la dactinomycine sur une membrane en ester de cellulose traitée ou non.
 Membrane non traitée, solution dans du NaCl 0,9% (o)
 Membrane traitée, solution dans du NaCl 0,9% (Δ)
 Membrane non traitée, solution dans du glucose 5% (•)
 Membrane traitée, solution dans du glucose 5% (▲)
 (D'après Kanke (31))

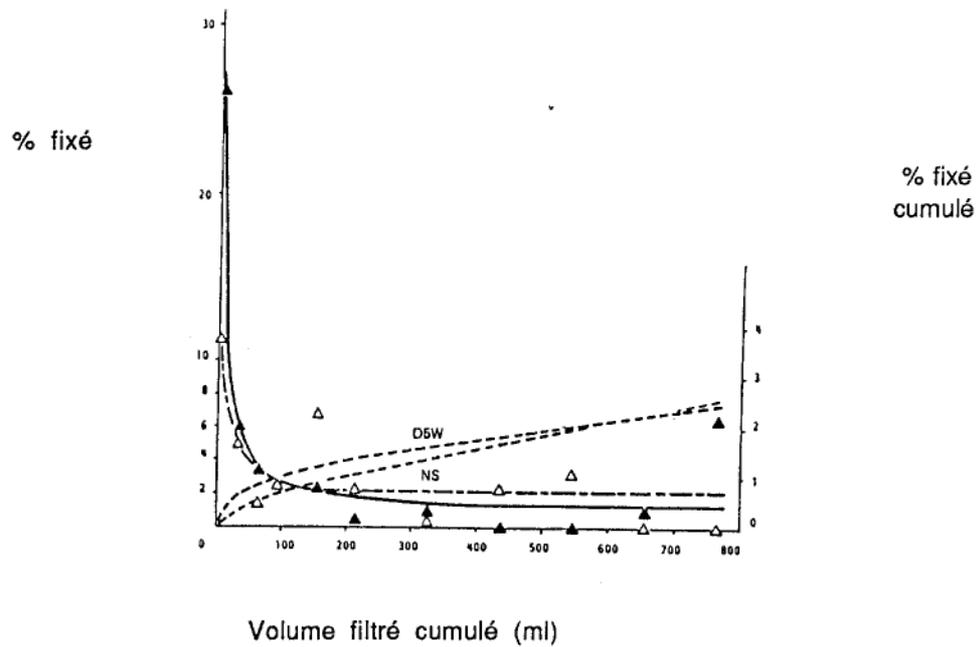


Figure 2 : Pourcentage de dactinomycine fixée sur un filtre traité, solution dans NaCl 0,9% (▲), solution dans du glucose 5%(Δ), (---) quantité fixée cumulée. (D'après Kanke (31))

La figure 2 représente la fixation sur un filtre traité lors du passage de 800 ml de solution dosée à 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Après traitement du filtre, les pertes observées sont faibles, de l'ordre de 2,5%.

6.9- DOXORUBICINE

6.9.1- Stabilité chimique

La solution reconstituée d'adriblastine[®] (Roger Bellon) est stable 24 heures à température ambiante, à l'obscurité et un mois au réfrigérateur (42).

D'autres auteurs indiquent, que sur une période de 6 mois, les pertes observées n'ont été que de 10,5% (73).

6.9.2- Compatibilité avec les poches en PCV

Concentration (mg/ml)	soluté	Température		Observations	Ref
		25°C	4°C		
0,18	glucose 5%	48 h		Stabilité sur la période étudiée	(10)
0,2 à 20	glucose 5%	5 j	30 j	Stabilité minimale indiquée par Travenol	(5)
0,2 à 1	NaCl 0,9%	5 j	21 j	idem	(5)
2	NaCl 0,9%	5 j	30 j	idem	(5)
	G 5% et NaCl 0,9%	15 j	15 j	étude du lab. Biosedra	(24)
2	G 5% et NaCl 0,9%	10 j	10 j	étude du lab. Aguetant	(44)

6.9.3- Compatibilité avec les celluloses

On n'observe pas de pertes lors de la filtration sur un filtre en esters de cellulose à pores de 0,22 µg/ml (73).

6.9.4- Compatibilité avec le latex

Concentration (mg/ml)	soluté	Température		Observations	Ref
		25°C	4°C		
0,2 à 20	glucose 5%	5 j	30 j	Stabilité minimale indiquée par Travenol	(5)
0,2 à 1	NaCl 0,9%	5 j	21 j	idem	(5)

Bonne compatibilité de la doxorubicine avec le PCV, les celluloses et le latex.

6.10- EPIRUBICINE

6.10.1- Stabilité chimique

La solution reconstituée de Farmorubicine® peut être conservée 24 heures à température ambiante et 48 heures au réfrigérateur (7).

6.10.2- Compatibilité avec les poches en PCV

Concentration (mg/ml)	soluté	Température		Observations	Ref
		25°C	4°C		
0,2 à 2	NaCl 0,9%	24 h	7 j	Stabilité minimale indiquée par Travenol	(4)

L'épirubicine semble posséder une bonne compatibilité avec le PCV mais peu d'études ont été effectuées à ce sujet.

6.11- 5-FLUOROURACILE

6.11.1- Stabilité chimique

La solution de 5FU doit être conservée à l'abri de la lumière.

6.11.2- Compatibilité avec le verre

Le 5FU s'adsorbe sur les surfaces en verre.

Après 7 heures de conservation dans un flacon en verre, on note une perte de 10% de principe actif (10).

6.11.3- Compatibilité avec les poches en PCV

Concentration (mg/ml)	soluté	Température		Observation	Ref
		25°C	4°C		
8,3	glucose 5%	43 h		Stabilité chimique sur la période étudiée	(10)
10	glucose 5%			16 sem idem	(60)
10	glucose 5%	30 j	30 j	Stabilité minimale indiquée par Travenol	(5)
5 à 40	NaCl 0,9%	30 j	30 j	idem	(5)
0,01	NaCl 0,9%	7 j		Faible concentration testée	(34)
25	G 5% et NaCl 0,9%	30 j		étude des lab. Aguettant	(44)

Les différentes études présentées dans ce tableau montrent bien la compatibilité du 5 Fluoro-uracile avec le PCV.

Son administration se fera donc **préférentiellement dans des poches en PCV** vu les pertes importantes observées dans les flacons en verre.

6.11.4- Compatibilité avec les polyoléfines

Le passage d'une solution de 5FU dans une tubulure de 20 cm en PE, n'entraîne pas de perte de principe actif (36).

De même, on n'observe pas de diminution de la concentration d'une solution conservée pendant 24 heures à l'obscurité, à température ambiante, dans une seringue en polyoléfine (36).

6.11.5- Compatibilité avec les celluloses

L'administration d'une solution de 5FU, à l'aide d'une burette en propionate de cellulose et d'une tubulure en PCV, n'entraîne pas de perte de principe actif (36).

6.11.6- Compatibilité avec le latex

Il n'a pas été noté de perte de 5FU lors de perfusions de 24 heures à l'aide d'un infusor® Travenol dont le réservoir est en latex (11).

D'autre part, les laboratoires Travenol assurent une stabilité chimique d'un mois, à température ambiante comme à 5°C, d'une solution dosée à 10 mg/ml dans le glucose et de solutions dosées de 5 à 40 mg/ml dans le chlorure de sodium (5).

6.11.7- Compatibilité avec les silicones

Le contact d'une solution de 5FU et d'une tubulure de 50 cm en silicone n'entraîne pas de perte de principe actif (36).

Le 5 fluorouracile présente donc une meilleure stabilité dans des contenants en matière plastique par rapport au verre.

6.12- METHOTREXATE

6.12.1- Stabilité chimique

La solution de méthotrexate[®] (Roger Bellon) doit être préparée extemporanément avec de l'eau pour préparation injectable mais peut être conservée au réfrigérateur (7).

6.12.2- Compatibilité avec les poches en PCV

Concentration (mg/ml)	Soluté	Température		Observations	Ref
		25°C	4°C		
0,96	glucose 5%	24 h		Stabilité chimique sur la période étudiée	(10)
1 à 10	glucose 5%	5 j	30 j	Stabilité minimale indiquée par Travenol	(5)
1,25 à 12,5	NaCl 0,9%	5j	30 j	idem	(5)
10	G 5% et NaCl 0,9%	10 j	10 j	étude du lab. Aguetant	(44)

Ces différentes études montrent la compatibilité du méthotrexate avec le PCV et permettent donc son administration à l'aide de poche en PCV.

6.12.3- Compatibilité avec le latex

Concentration (mg/ml)	Soluté	Température		Observations	Ref
		25°C	4°C		
1 à 10	glucose 5%	5 j	30 j	Stabilité minimale indiquée par Travenol	(5)
1,25 à 12,5	NaCl 0,9%	5j	30 j	idem	(5)

On note donc la bonne compatibilité du méthotrexate avec le PCV et le latex.

6.13- MITOMYCINE

6.13.1- Stabilité chimique

La solution reconstituée de mutamycin® (Bristol) est stable une semaine à température ambiante et 2 semaines à 4 °C (73).

6.13.2- Compatibilité avec le verre

Le contact avec le verre semble entraîner des pertes de mitomycine. En effet, on note des pertes supérieures à 10% après une heure de conservation dans un flacon en verre (44).

6.13.3- Compatibilité avec les poches en PCV

Concentration (mg/ml)	Soluté	Température		Observations	Ref
		25°C	4°C		
0,40	glucose 5%	2 h		Diminution rapide de la concentration	(10)
0,40	NaCl 0,9%	24 h			(10)
0,05	glucose 5%		5 h	Stabilité minimale indiquée par Travenol	(5)
0,05	NaCl 0,9%		8 h	idem	(5)
0,5	eau ppi	24 h	7 j	étude lab. Travenol	(44)
	glucose 5%	2 h		perte de 10% étude du lab. Biosedra	(24)

Le tableau précédent montre une grande variabilité des résultats. Les variations observées sont essentiellement dues aux solvants utilisés.

En effet, les solutions glucosées de mitomycine sont instables tandis que la stabilité est supérieure dans de l'eau pour préparation injectable.

Un changement de coloration de la solution du violet au rose peut indiquer une dénaturation de la molécule.

Cette dénaturation peut s'observer en dessous de pH 6 ou en présence d'oxydants et de réducteurs.

6.14- TENIPOSIDE

Le téniposide est commercialisé par les laboratoires Sandoz sous le nom de Véhem-Sandoz[®] sous forme d'ampoules injectables.

La présence, dans la formulation de ces ampoules de **diméthylacétamide** entraîne une incompatibilité avec les plastiques.

Le Véhem-Sandoz[®] doit être prélevé dans l'ampoule à l'aide d'une seringue en verre.

Cependant, dans la mesure où le temps de contact est réduit au minimum nécessaire, l'utilisation d'une seringue en verre ne s'est pas révélée indispensable au cours des études de stabilité.

Le produit est dilué extemporanément dans 250 ml de glucose 5% ou de NaCl 0,9 % et perfusé en 45 à 60 mn et cela quelle que soit la dose. Le temps de perfusion ne doit pas dépasser 60 mn, durée de stabilité de la dilution (7).

Il n'a pas été fait, à notre connaissance, d'étude de l'adsorption de la solution diluée sur le matériel de perfusion.

6.15- VINBLASTINE

6.15.1- Stabilité chimique

La solution reconstituée de Velban[®] (Lilly) est stable pendant 30 jours au réfrigérateur (73).

6.15.2- Compatibilité avec les poches en PCV

Concentration (mg/ml)	Soluté	Température		Observations	Réf
		25°C	4°C		
0,17	glucose 5%	24 h		abri de la lumière Stabilité chimique sur la période étudiée	(10)
0,1 à 1	NaCl 0,9%	24 h	7 j	abri de la lumière Stabilité minimale indiquée par Travenol	(4)
	glucose 5%	8 h		perte de 10% étude du lab. Biosedra	(24)

Les différences observées viennent du fait qu'il est nécessaire de conserver les solutions à l'abri de la lumière.

Le fabricant recommande de ne pas diluer la vinblastine (Velbé[®] Lilly) dans des quantités importantes de solvant (100 à 250 ml) et de ne pas l'administrer en perfusion I.V. de 30 à 60 mn ou plus, ce qui ne fait qu'accroître le risque d'irritation des veines et d'extravasation (7).

6.15.3- Compatibilité avec les celluloses

Il n'a pas été rapporté de perte lors de la filtration sur un filtre en nitrate et acétate de cellulose (15).

6.16- VINCRISTINE

6.16.1- Stabilité chimique

La solution reconstituée d'Oncovin® (Lilly) est stable 14 jours à 4°C. Bien que le stockage au réfrigérateur soit recommandé, la solution est stable pendant plusieurs mois à température ambiante (73).

6.16.2- Compatibilité avec les poches en PCV

Concentration (mg/ml)	Soluté	Température		Observations	Réf
		25°C	4°C		
0,0167	glucose 5%	10 h			(10)
0,02 à 2	glucose 5%	5 j	30 j	stabilité chimique indiquée par Travenol	(5)
0,04 à 0,2	glucose 5%	5 j	30 j	idem	(5)

6.16.3- Compatibilité avec les celluloses

Le passage d'une solution de vincristine sur un filtre en nitrate et acétate de cellulose entraîne des pertes importantes (15).

Le traitement du filtre par une substance à la fois hydrophile et hydrobe apporte une réduction importante des pertes.

Les pertes observées, lors du passage sur un filtre traité, sont représentées à la figure 1.

Le traitement du filtre apporte une réduction des pertes de 5 fois, dans le cas d'une dilution dans un sérum glucosé et de 7 fois dans le cas d'une dilution dans un sérum salin (31).

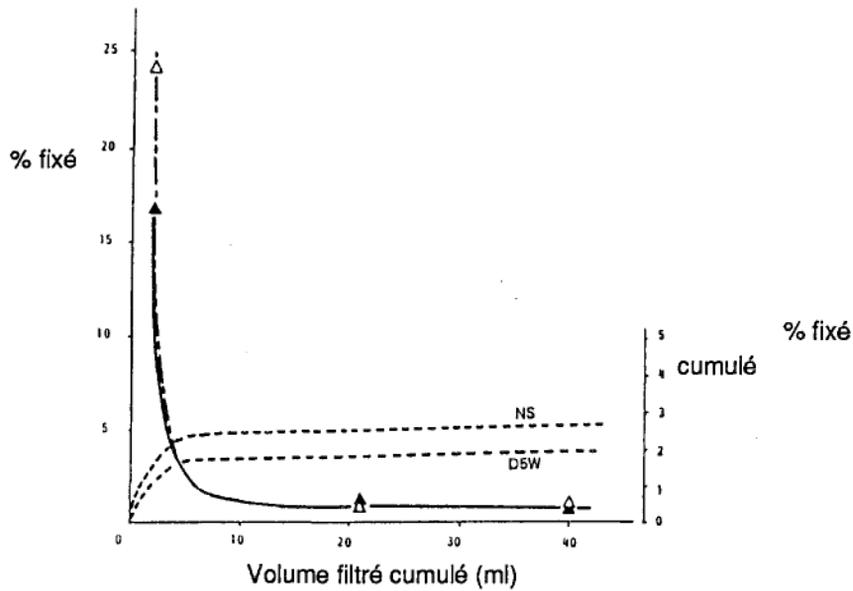


Figure 1 : Pourcentage de vincristine fixé sur un filtre traité, solution dans NaCl 0,9% (Δ), solution dans du glucose 5% (\blacktriangle), (---) quantité fixée cumulée. (D'après Kanke (31))

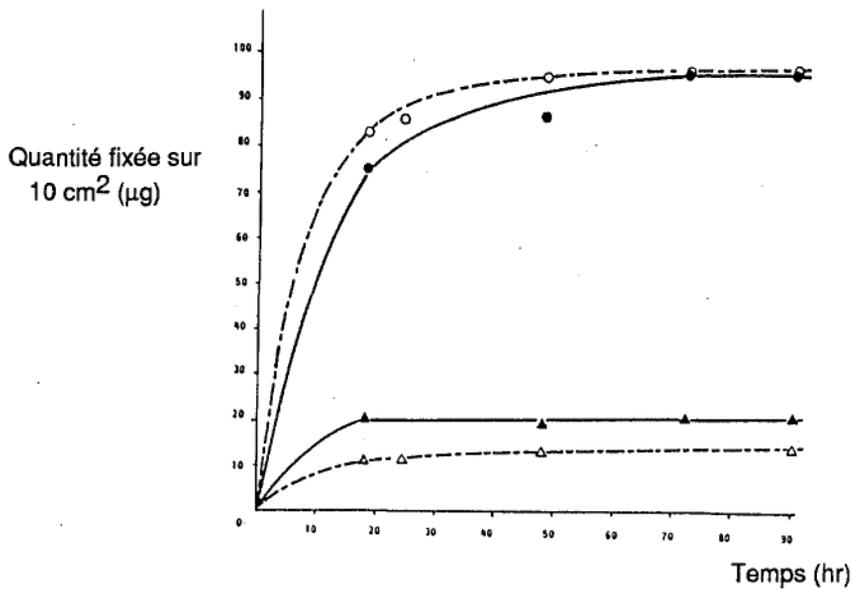


Figure 2: Fixation à l'équilibre de la vincristine sur une membrane en ester de cellulose traitée ou non.
 Membrane non traitée, solution dans du NaCl 0,9% (o)
 Membrane traitée, solution dans du NaCl 0,9% (Δ)
 Membrane non traitée, solution dans du glucose 5% (•)
 Membrane traitée, solution dans du glucose 5% (\blacktriangle)
 (D'après Kanke (31))

6.17- CONCLUSION

Nous remarquons que, pour la majorité des cytostatiques les études s'accordent sur une bonne compatibilité avec les poches en PCV. Ces cytostatiques pourront donc être préparés à l'avance dans des poches en PCV et conservés à 4°C, à l'abri de la lumière.

D'une étude à l'autre, on note des différences de durée de stabilité qui s'expliquent par des différences de durées et de conditions d'expérimentations.

Dans le cas de la **vincristine** et de la **bléomycine**, on observe des durées de stabilité variables du fait de la présence ou non de lumière pendant l'expérimentation.

Pour une bonne stabilité, les poches devront être conservées à l'abri de la lumière.

Dans le cas de la **mitomycine C**, les solutés glucosés sont instables mais la dilution dans de l'eau pour préparation injectable permet la conservation dans une poche en PCV pendant 7 j, à 4°C.

Nous avons noté la **plus grande stabilité des solutions suivantes dans des poches en PCV par rapport aux flacons en verre:**

- * 5 fluoro-uracile
- * Doxorubicine

Leur préparation se fera donc préférentiellement dans une poche en PCV.

Par contre, nous avons noté l'**incompatibilité des médicaments suivants avec les poches en PCV:**

- * Amsacrine
- * Carmustine
- * Téniposide

Leur préparation se fera donc obligatoirement dans un flacon en verre.

En ce qui concerne les filtres, nous avons regroupé dans le tableau suivant les résultats obtenus par différentes études.

Ces résultats sont intéressants car certains services utilisent, lors de la reconstitution des cytostatiques, des filtres de 0,22 micron pour éviter la contamination microbienne.

Pas de pertes	Pertes
Bléomycine (15) Doxorubicine (73) 5 FU (36) Vinblastine (15)	Dactinomycine (31) Vincristine (15)

La stabilité des cytostatiques reconstitués devient un point important s'insérant dans le cadre des bonnes pratiques de fabrication.

Le recensement des données bibliographiques est donc important pour la mise en place d'unités centralisées de préparation de chimiothérapies anticancéreuses.

7- INSULINE

7.1- INSULINE ET VERRE

La fixation de l'insuline sur le verre a été décrite par de nombreux auteurs.

Cette fixation est importante et dépend de différents facteurs.

7.1.1- Influence de la concentration

Le pourcentage des pertes observées est plus important pour des solutions de faibles concentrations (0 à 50 U/l) que pour des solutions concentrées (100 à 300 U/l).

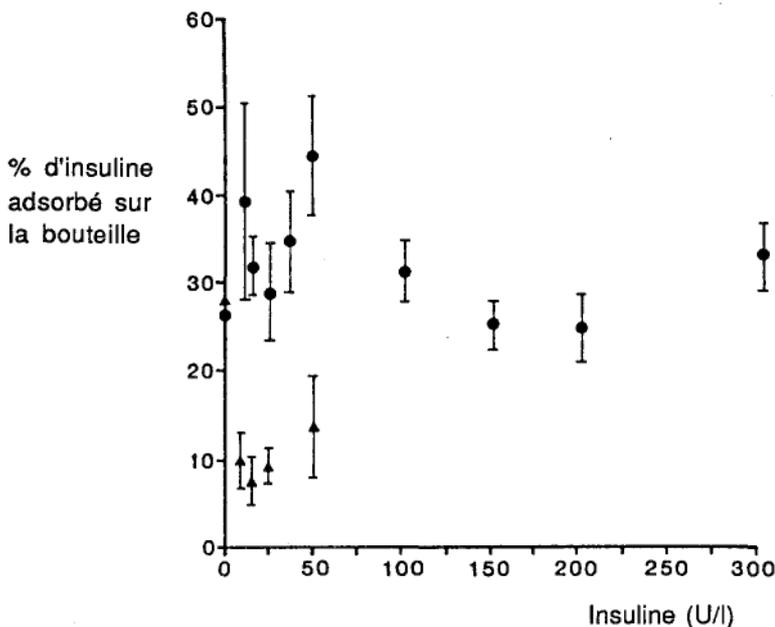


Figure 1: Influence de la concentration en insuline sur l'adsorption d'une solution à 0,2 µg/ml d'insuline I₁₂₅ en solution dans le glucose 5% (•) et dans le chlorure de sodium 0,9 % (▲) sur une bouteille en verre de 200 ml. (Mitrano et Newton (47))

7.1.2- Influence du soluté de dilution

Les pertes observées sont plus importantes lorsque l'insuline est diluée dans du glucose que dans du chlorure de sodium.

En observant la figure 1, on remarque que pour une concentration de 50 U/l les pertes dans le glucose sont de 45 % tandis qu'elles ne sont que de 14 % dans le chlorure de sodium.

7.1.3- Influence de la surface de contact

Les pertes observées augmentent de façon proportionnelle à la surface de contact et indirectement par rapport au volume de remplissage.

Surface de contact (cm ²)	% d'insuline adsorbée		
	25 ml	50 ml	100 ml
211	53,0 ± 7,0	26,6 ± 3,5	24,1 ± 3,7
285	50,8 ± 5,4	32,3 ± 2,5	37,1 ± 7,3
420	63,9 ± 10,1	47,4 ± 6,4	42,4 ± 10,7

Tableau 1 : pourcentage d'insuline I₁₂₅ s'adsorbant sur une surface de 211, 285, 420 cm² à partir de solutions de 25, 50 et 100ml de glucose 5% contenant 0,2 µg/ml d'insuline I₁₂₅.
(D'après Mitrano et Newton (47))

Surface de contact (cm ²)	% d'insuline adsorbée		
	25 ml	50 ml	100 ml
211	14,9 ± 5,7	28,2 ± 4,1	15,2 ± 3,8
285	50,3 ± 7,1	32,9 ± 10,0	18,7 ± 9,8
420	20,2 ± 4,0	25,4 ± 5,2	24,4 ± 11,7

Tableau 2 : pourcentage d'insuline I₁₂₅ s'adsorbant sur une surface de 211, 285, 420 cm² à partir de solutions de 25, 50 et 100 ml de chlorure de sodium 0,9% contenant 0,2 µg/ml d'insuline I₁₂₅. (Mitrano et Newton (47))

7.1.4-Influence de l'addition de chlorure potassium

L'addition de 20 à 60 meq/l de KCl dans un soluté d'insuline dans le glucose 5% entraîne une diminution des pertes d'insuline.

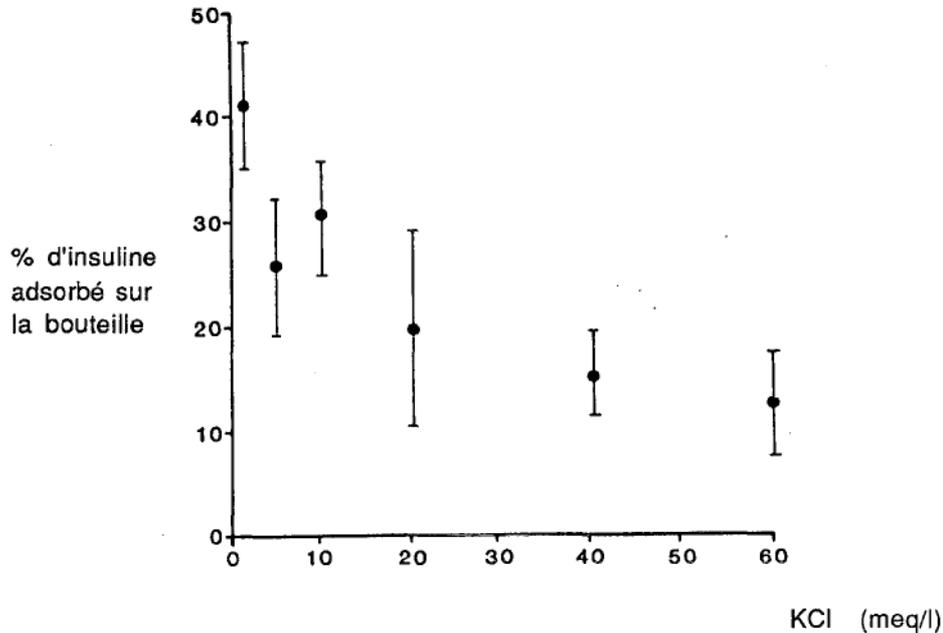


Figure 2 : Influence de la concentration en KCl sur l'adsorption d'une solution à 0,2 µg/ml d'insuline I₁₂₅ sur une bouteille en verre de 200 ml.

(D'après Mitrano et Newton (47))

Par contre, avec une solution diluée dans le chlorure de sodium, l'addition de KCl n'entraîne pas de diminution significative des pertes.

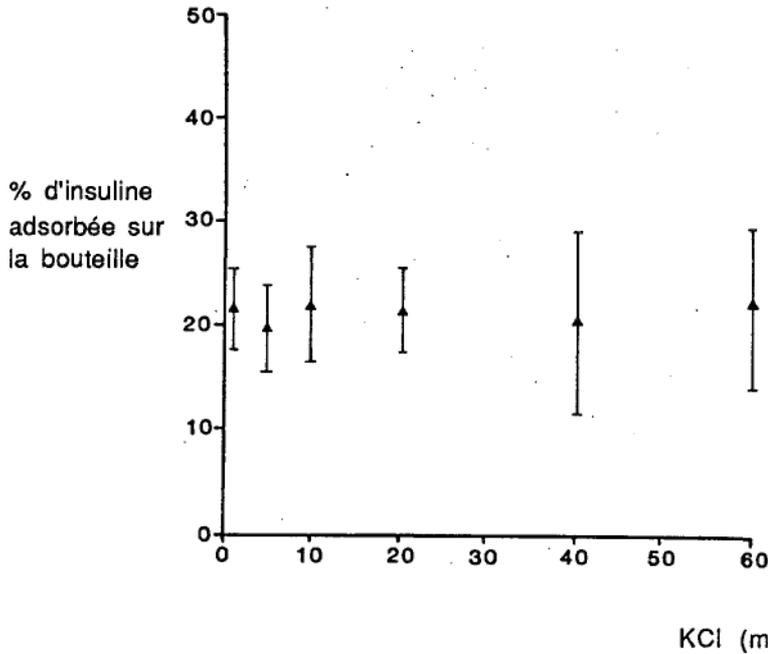


Figure 3 : Influence de la concentration en KCl sur l'adsorption d'une solution à 0,2 $\mu\text{g/ml}$ d'insuline I_{125} sur une bouteille en verre de 200 ml. (D'après Mitrano et Newton (47))

7.1.5- Mécanisme d'action

Des liaisons électroniques se créent entre la surface du verre et les molécules d'insuline.

En effet, le verre de type I est formé de dioxydes de silicone et d'oxydes boriques; la charge à la surface du verre sera anionique du fait du grand nombre d'atomes électronégatifs tandis que l'insuline, en dessous de son point isoélectrique (5,3 - 5,5), est cationique.

Les pertes plus importantes observées dans le glucose 5 % (pH de 4,3) par rapport aux pertes observées dans le chlorure de sodium 0,9 % (pH de 6,0) s'expliquent donc ainsi.

De plus, la plus grande force ionique du chlorure de sodium entraîne des recombinaisons avec les groupements COO^- et NH_3^+ de l'insuline ainsi qu'avec les charges négatives à la surface du verre diminuant ainsi l'adhésion de l'insuline à la surface du verre.

7.2- INSULINE ET POLYPROPYLENE

La conservation d'une solution d'insuline USP 100 U/ml s'effectue sans perte de principe actif dans une seringue en PP pendant 14 jours à 4°C (89).

L'administration de solutions à 20, 40, 70, 100 U à l'aide d'une bouteille en polypropylène et d'une tubulure en PCV a été étudiée (28).

L'adsorption de l'insuline sur la bouteille se fait pendant les premières minutes de contact.

Le pourcentage de perte observé est plus important pour les doses d'insuline les plus faibles.

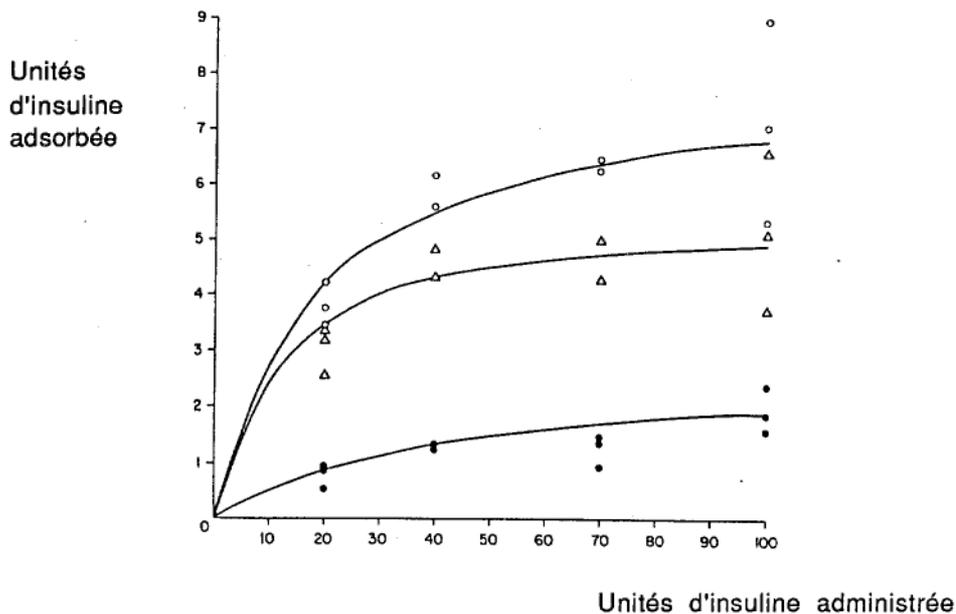


Figure 4 : Quantité d'insuline adsorbée à partir d'une solution de glucose 5 % sur le set d'administration (o), la bouteille en polyoléfine (Δ), la tubulure en PCV (•) en fonction de la quantité d'insuline administrée.
(D'après Hirsch et coll.(28))

7.3- INSULINE ET POLYCHLORURE DE VINYLE

Les résultats obtenus par différents auteurs indiquent une perte plus ou moins importante d'insuline lors du contact avec des poches en PCV (82) (28).

Ces différences résultent des variations de concentrations, de surfaces de contact et de températures utilisés.

7.3.1- Mécanisme d'action

Twardowski et coll.(76) ont montré que les pertes observées étaient immédiates (les mesures faites 15 minutes après contact n'étant pas significativement différentes) et qu'elles étaient plus importantes à 37°C qu'à 24°C (78).

Ces mêmes auteurs (77), pour étudier la nature de la liaison entre l'insuline et les plastiques, ont déterminé la quantité d'insuline adsorbée à l'interface liquide/air en créant une solution mousseuse.

Ils ont également étudié l'influence de l'addition d'insuline et de détergents sur l'adsorption d'insuline marquée.

Par un simple lavage à l'eau ils ont retrouvé la majorité de la quantité d'insuline perdue montrant ainsi qu'il s'agit bien d'un **phénomène d'adsorption**.

En conclusion, on peut dire que l'interaction insuline-plastique est un phénomène instantané dû à la saturation des sites de fixation de l'insuline.



7.4- INSULINE ET CELLULOSES

Le passage de 750 ml d'une solution d'insuline 40 U/l sur un filtre constitué d'une membrane en esters de cellulose entraîne la perte de 82,5 % de la dose totale dans le sérum glucosé et de 18,8 % dans le chlorure de sodium (15).

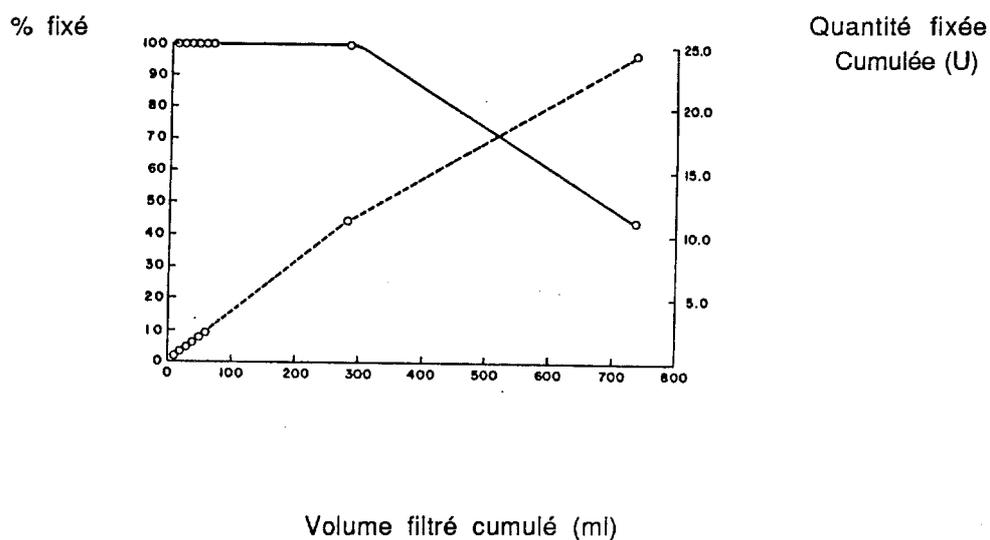


Figure 5: Fixation de l'insuline à partir d'une solution dans le glucose 5% sur un filtre en ester de cellulose: (—) quantité fixée (---) quantité fixée cumulée.
(D'après Butler. (15))

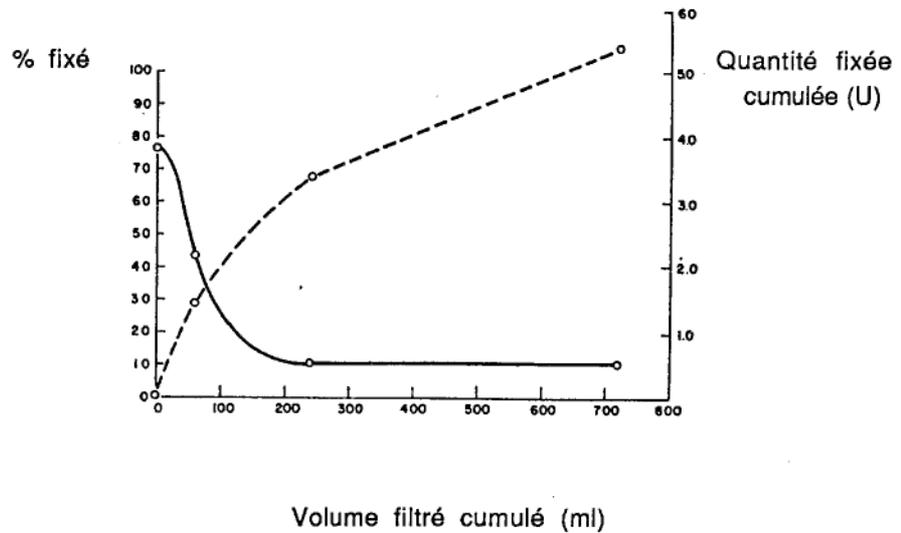


Figure 6: Fixation de l'insuline à partir d'une solution dans le NaCl 0,9% sur un filtre en ester de cellulose: (—) quantité fixée (---) quantité fixée cumulée.
(D'après Butler (15))

Des résultats comparables sont retrouvés par d'autres auteurs (31).

Les pertes observées lors du contact entre une solution de 800 U/l d'insuline et 10 cm² d'une membrane en acétate de cellulose sont représentées à la figure 7.

Le traitement de la membrane par un agent à la fois hydrophile et hydrophobe entraîne une diminution des pertes observées.

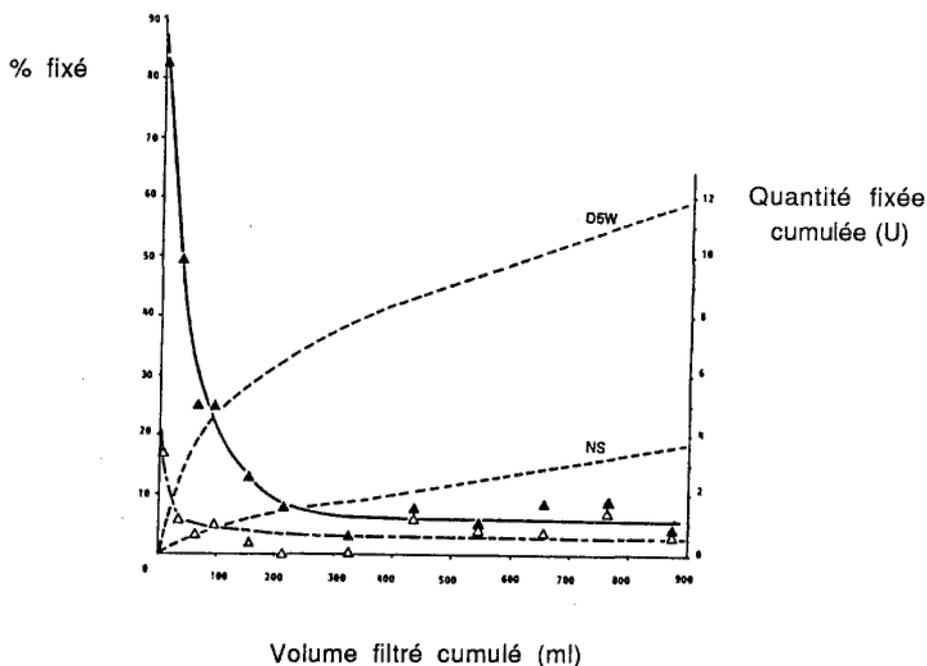


Figure 7 : Fixation de l'insuline en solution dans NaCl 0,9 % (Δ) et en solution dans le glucose 5 % (\blacktriangle) sur un filtre prétraité, (---) cumul des quantités fixées.
(D'après Kanke (31))

La fixation de l'insuline serait due à des interactions type dipôle-dipôle entre les groupements polaires des amino-acides et les groupements hydroxyles, éther et esters de la molécule de cellulose.

Le traitement de la membrane entraîne la formation d'une barrière entre l'insuline et la surface de la membrane.

La figure 8 nous montre que les pertes observées sont moins importantes avec une membrane traitée mais toujours supérieures dans le glucose par rapport au chlorure de sodium.

Quantité fixée
sur 10 cm² de
filtre (U)

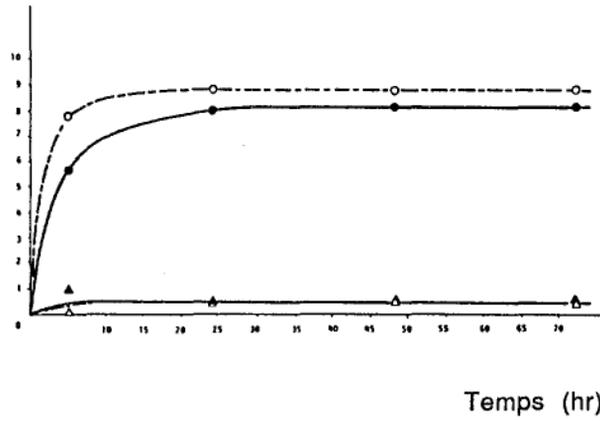


Figure 8 : Fixation de l'insuline en solution dans NaCl 0,9 % (o), dans le glucose 5 % (•) sur un filtre en ester de cellulose non traité; dans NaCl 0,9 % (Δ), dans le glucose 5% (▲) sur un filtre traité. (D'après Kanke (31))

8- ANTIBIOTIQUES

8.1- ANTIBIOTIQUES ET POLYPROPYLENE

Différentes études ont été menées pour évaluer la stabilité d'une solution d'antibiotique reconstituée dans un contenant en polyoléfine.

Les antibiotiques suivants ont été étudiés:

Une solution de **tobramycine** (40 mg/ml) reste stable pendant 2 mois dans une seringue de 3 ml à 4°C comme à 25°C (67).

Une solution de **bacitracine** est stable pendant 20 semaines dans une seringue en polypropylène à 15°C (69).

Les solutions de **céfalotine**, **céfazoline**, **céfamandole** et **nafcilline** restent stables pendant 9 mois à - 20°C (33).

La stabilité de suspensions antibiotiques pour voie orale a également été étudiée:

Une suspension orale de **dicloxacilline sodique** reste stable pendant 7, 10 et 21 jours à 25, 4 et -20°C (70).

Une suspension orale **d'amoxicilline et de clavulanate de potassium** conservée à des températures allant de 25 à -10°C a été étudiée (88).

L'amoxicilline reste stable pendant 10 jours à 5°C tandis que le **clavulanate de potassium** reste stable moins de 5 jours à cette température.

Conservé à - 10°C, il reste stable pendant 14 jours.

Le tableau suivant fait la synthèse de ces études; il souligne la **bonne stabilité des antibiotiques dans un contenant en polypropylène** et la possibilité de conserver la solution congelée dans une seringue pendant des durées allant jusqu'à 9 mois.

TABLEAU RECAPITULATIF DE LA STABILITE DE DIFFERENTS ANTIBIOTIQUES DANS UN CONTENANT EN POLYPROPYLENE

Antibiotique	Température	Durée étudiée	Rf
Amoxicilline + Clavulanate de K	5°C	10 j 5 j	(88)
Bacitracine	15°C	20 sem	(69)
Céphalotine	-20°C	9 mois	(33)
Céphazoline	-20°C	9 mois	(33)
Céphamandole	-20°C	9 mois	(33)
Dicloxacilline	25°C	7 j	(70)
Dicloxacilline	4°C	10 j	(70)
Dicloxacilline	-20°C	21 j	(70)
Nafcilline	-20 °C	9 mois	(33)
Tobramycine	4°C	2 mois	(67)

8.2- ANTIBIOTIQUES ET POLYCHLORURE DE VINYLE

De nombreuses études des interactions possibles entre les différents antibiotiques et le PCV ont été effectuées du fait de l'utilisation de plus en plus courante des poches en PCV pour l'administration des antibiotiques en milieu hospitalier.

Le **moxalactam** reste stable pendant 96 heures à 5°C et pendant 24 heures à 25°C (12).

Sur une solution d'**aztréonam et de céfazoline** il n'a pas été observé de pertes supérieures à 3 % après 48 heures à 25°C et 7 jours à 5°C (64).

La **méthicilline**, l'**amikacine**, la **vancomycine** et la **ticarcilline** restent stables pendant 24 heures dans une poche en PCV en solution dans le chlorure de sodium 0,9% comme dans le glucose 5%.

Le **lactobionate d'érythromycine** reste stable 24 heures dans le chlorure de sodium 0,9 % mais perd plus de 90 % de son activité en solution dans le glucose 5 %. Cette perte d'activité est évitée par l'addition de bicarbonate de sodium 4% (75).

Une solution de **clindamycine** reste stable 8 semaines à -10°C, 32 jours à 4°C et 16 jours à 25°C (56).

Des solutions de **trihydrate d'amoxicilline**, de **trihydrate d'ampicilline**, de **céfoxitine sodique**, de **céphalotine sodique**, de **flucloxacilline sodique**, de **sulfate de kanamycine**, de **triméthoprime** et de **sulfate de tobramycine** sont restées stables pendant une semaine à température ambiante dans une poche en PCV (34).

Du fait de l'utilisation très courante des poches en PCV pour l'administration des antibiotiques, les centres de recherches des laboratoires concernés déterminent les stabilités dans leurs conteneurs.

Les laboratoires TRAVENOL ont établi une liste des stabilités dans leur poche en PCV (formulation PCV PL 146).

Nous avons regroupés les différentes références bibliographiques ainsi que les études réalisées par le laboratoire TRAVENOL dans les tableaux que vous trouverez aux pages suivantes.

Ils soulignent bien la **stabilité des différentes solutions d'antibiotiques dans les poches en PCV.**

**TABLEAU RECAPITULATIF DE LA STABILITE DE DIFFERENTS
ANTIBIOTIQUES DANS UNE POCHE EN PVC**

Antibiotique	Température	Soluté	Durée étudiée	Rf
Amikacine	25°C	NaCl 0,9%	24 h	(75)
Amikacine	25°C	Glucose 5%	24 h	(75)
Amoxicilline	25°C	NaCl 0,9%	1 sem	(34)
Ampicilline	25°C	NaCl 0,9%	1 sem	(34)
Aztréonam + Céphazoline	25°C	Glucose 5% ou NaCl 0,9%	48 h	(64)
Aztréonam + Céphazoline	5°C	Glucose 5% ou NaCl 0,9%	7 j	(64)
Céphoxitine	25°C	NaCl 0,9%	1 sem	(34)
Céphalotine	25°C	NaCl 0,9%	1 sem	(34)
Clindamycine	-10°C	Glucose 5% Lactate de ringer ou NaCl 0,9%	8 sem	(56)
Clindamycine	4°C	Glucose 5% Lactate de ringer ou NaCl 0,9%	32 j	(56)

Antibiotique	Température	Soluté	Durée étudiée	Rf
Clindamycine	25°C	Glucose 5% Lactate de ringer ou NaCl 0,9%	16 j	(56)
Erythromycine	25°C	NaCl 0,9%	24 h	(75)
Erythromycine	25°C	Glucose 5%	instable	(75)
Erythromycine	25°C	Glucose 5% + Bicarbonate de Na	24 h	(75)
Flucloxacilline	25°C	NaCl 0,9%	1 sem	(34)
Kanamycine	25°C	NaCl 0,9%	1 sem	(34)
Methicilline	25°C	Glucose 5% ou NaCl 0,9%	24 h	(75)
Moxalactam	5°C	Eau, NaCl, Glucose, Lactate de ringer à Differentes conc	96 h	(12)
Moxalactam	25°C	Eau, NaCl, Glucose, Lactate de ringer à Differentes conc	24 h	(12)
Ticarcilline	25°C	NaCl 0,9% ou Glucose 5%	24 h	(75)
Triméthoprime	25°C	NaCl 0,9%	1 sem	(34)
Tobramycine	25°C	NaCl 0,9%	1 sem	(34)
Vancomycine	25°C	NaCl 0,9%	24 h	(75)

9- DIVERS MEDICAMENTS

Nous avons regroupé ici des publications concernant un certain nombre de médicaments.

Elles montrent, pour la plupart, une absence d'interaction de ces médicaments avec le matériel en plastique utilisé pour l'administration parentérale; il était néanmoins intéressant d'effectuer ce recensement pour permettre une administration plus sûre de ces médicaments.

9.1- AMINOPHYLLINE

Compatibilité avec le PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
9 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)

Cette même solution est stable après passage dans une tubulure en **silicone**, en **PE** ou filtration avec un filtre en **ester de cellulose** (36).

9.2- AMIODARONE

9.2.1- Amiodarone et verre

Une solution, dosée à 600 µg/ml dans du glucose 5 %, reste stable pendant au moins 5 jours dans une bouteille en verre (80).

9.2.2- Amiodarone et polychlorure de vinyle

Les pertes observées après 120 heures de contact dans un sac en PCV sont de 40%.

Si l'on vide le sac et qu'on le remplit de méthanol, on récupère la moitié de la quantité d'amiodarone perdue.

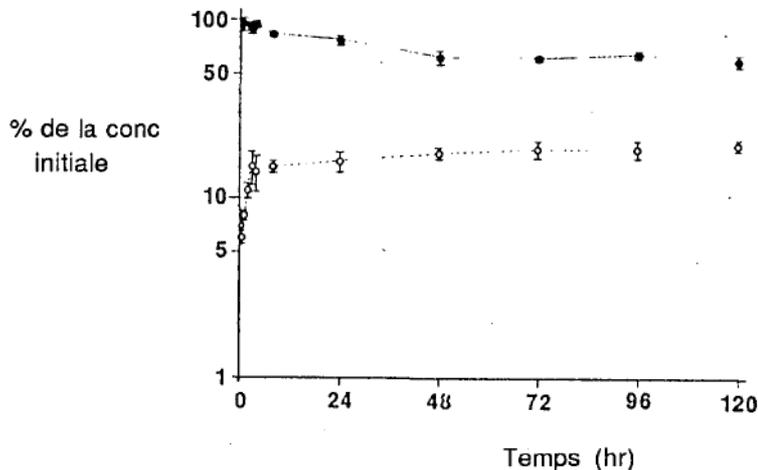


Figure 1 : Pourcentage de la concentration initiale d'amiodarone (600 µg/ml) restant en solution dans du glucose 5% (●) ou dans du méthanol (○) après stockage dans un sac en PCV à température ambiante.
(D'après Weir (80))

Le passage d'une solution d'amiodarone, contenue dans une bouteille en verre, dans une tubulure en PCV de 1,8 m entraîne des pertes de 18% de principe actif.

Par contre, la conservation dans une bouteille en PCV rigide, ne contenant pas de plastifiant, n'entraîne pas de pertes d'amiodarone.

L'absorption observée lors de la conservation dans des sacs en PCV, serait donc dûe à la présence du plastifiant, le diéthylhexyl phtalate.

9.3- AMPHOTERICINE B Fungizone®

Une expérience a été menée sur une solution d'amphotéricine B dosée à 0,1 mg/ml stockée dans un sac en **PCV** ou dans un contenant en verre.

Dans les deux cas l'expérience a été effectuée à 25°C, à l'obscurité et à la lumière (71).

Sur la période étudiée de 24 heures, les auteurs n'ont pas noté de perte d'amphotéricine B dans le contenant en verre comme dans le sac en PCV.

En ce qui concerne la stabilité dans un matériel en **polyoléfine**, nous avons effectué une expérience présentée dans la troisième partie .

Cette expérience montre des pertes très faibles lors de l'utilisation de seringue en polypropylène et de prolongateur en polyéthylène, permettant donc une bonne utilisation dans ces conditions.

9.4- CHLOROQUINE

Une étude effectuée avec des éprouvettes de différents plastiques trempées dans une solution de chloroquine, a montré que la chloroquine avait une affinité croissante pour le PE, l'EVA, le PCV, le PP, le méthacrylate butadiène styrène et le propionate de cellulose.

Le passage sur un filtre en propionate de cellulose entraînera donc des pertes importantes de chloroquine.

Les pertes observées augmentent en fonction de la concentration et surtout en fonction du pH.

En effet, l'augmentation du pH entraînera une augmentation de la forme non ionisée qui se fixera préférentiellement.

Les pertes observées correspondent à un phénomène d'absorption, l'adsorption jouant un rôle mineur (84).

9.5- CICLOSPORINE

9.5.1- Ciclosporine et verre

Les expériences sont effectuées à 25°C.

Concentration (mg/ml)	Soluté	Durée de stabilité	Ref
2	glucose 5%	24 h	(58)
2	NaCl 0,9%	12 h	(58)

9.5.2- Ciclosporine et PCV

Concentration (mg/ml)	Soluté	Durée de stabilité	Ref
2	glucose 5%	24 h	(58)
2	NaCl 0,9%	6 h	(58)

Le passage d'une solution de même concentration dans une tubulure en PCV de 175 cm entraîne des pertes de 11%, au bout de 75 mn de passage (58).

9.6- CIMETIDINE Azantac®

9.6.1- Compatibilité avec le PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
6 mg/ml	glucose 5%	25°C	24 h	(4)
6 mg/ml	NaCl 0,9 %	25°C	24 h	(4)
6 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)

Les auteurs (34)(36) n'ont pas noté de perte lors de l'utilisation de tubulure en polyoléfine ou en silicone et lors du passage sur des filtres en esters de cellulose.

9.7- DEXAMETHAZONE

Compatibilité avec le PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
9 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)

Cette même solution est stable après passage dans une tubulure en **silicone**, en **PE** ou filtration avec un filtre en **ester de cellulose** (36).

9.8- DIETHYLSTILBESTROL

Compatibilité avec le PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
9 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)

9.9- DOPAMINE ET DOBUTAMINE

Compatibilité de la dopamine avec le PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
72 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)
1 mg/ml	glucose 5%	25°C	48 h	(34)
1 mg/ml	NaCl 0,9%	25°C	48 h	(34)
1 mg/ml	liq. de ringer	25°C	48 h	(34)
1 mg/ml	glucose 5% + NaCl 0,45%	25°C	48 h	(34)

compatibilité de la dobutamine avec le PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
1 mg/ml	glucose 5%	25°C	48 h	(32)
1 mg/ml	NaCl 0,9%	25°C	48 h	(32)
1 mg/ml	liq. de ringer	25°C	48 h	(32)
1 mg/ml	glucose 5% + NaCl 0,45%	25°C	48 h	(32)

9.10- DROPERIDOL Droleptan®

Le dropéridol est un neuroleptique sédatif, anxiolytique et anti-émétisant.

9.10.1- Dropéridol et verre

Concentration (mg/ml)	Soluté	Durée de stabilité	Ref
0,02	glucose 5%	10 j	(61)
0,02	NaCl 0,9%	10 j	(61)
0,02	liquide de ringer	7 j	(61)

9.10.2- Dropéridol et PCV

Concentration (mg/ml)	Soluté	Durée de stabilité	Ref
0,02	glucose 5%	7 j	(61)
0,02	NaCl 0,9%	7 j	(61)
0,02	liquide de ringer	Pertes de 25% après 7 jours	(61)

9.11- HÉPARINE

9.11.1- Héparine et verre

Le contact d'une solution d'héparine avec une surface en verre entraîne des pertes importantes.

On note une perte d'activité de 15% après 2 heures de contact d'une solution à 500 U/ml dans un contenant en verre (74).

Le verre semble être à l'origine d'un phénomène d'adsorption.

9.11.2- Héparine et PCV

Il n'a pas été trouvé de perte d'activité sur une période de 24 heures quand l'héparine est diluée dans du chlorure de sodium, dans des poches en PCV, à température ambiante.

Les résultats obtenus en solution dans le glucose sont plus contradictoires.

9.11.3- Héparine et polyoléfines

Les pertes observées, au bout de 3 semaines de conservation d'une solution à 500 U/ml dans du chlorure de sodium, sont d'environ 8% à température ambiante comme à 4°C (74).

9.11.4- Héparine et celluloses

L'héparine ne se fixe pas de façon significative sur des filtres en acétate de cellulose (15).

9.12- HYDROCORTISONE

Compatibilité avec le PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
9 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)

Cette même solution est stable après passage dans une tubulure en **silicone**, en **PE** ou filtration avec un filtre en **ester de cellulose** (36).

9.13- LIDOCAINE ET PROCAINAMIDE

Kowaluk (34) n'a pas observé de perte lors du stockage dans un sac en PCV pendant 24 heures tandis que Lackner (39), sur une période de 21 jours, a observé des pertes importantes, augmentant avec la surface de contact.

Ces pertes sont évitées si le stockage s'effectue à 4°C.

9.14- MEPERIDINE

Compatibilité avec le PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
71 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)
300 mg +300 mg de morphine	glucose 5%	25°C	36 h	(43)
300 mg + 300 mg de morphine	eau stérile	25°C	36 h	(43)

Cette même solution est stable après passage dans une tubulure en **silicone**, en **PE** ou filtration avec un filtre en **ester de cellulose** (36).

9.15- METARAMINOL

Compatibilité avec le PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
68 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)

Cette même solution est stable après passage dans une tubulure en **silicone**, en **PE** ou filtration avec un filtre en **ester de cellulose** (36).

9.16- METRONIDAZOLE

Compatibilité avec le PVC

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
30 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)

Cette même solution est stable après passage dans une tubulure en **silicone**, en **PE** ou filtration avec un filtre en **ester de cellulose** (36).

9.17- MILRINONE

Corotrope®

La milrinone est un agent inotrope + aux propriétés vasodilatatrices. La stabilité d'une solution de milrinone, dosée à 0,2 mg/ml dans le chlorure de sodium 0,45% et 0,9% ainsi que dans le glucose 5% a été testée.

Les solutions étudiées se sont révélées être **stables** pendant 72 heures **dans un contenant en verre, en PCV et en polyoléfine** (83).

9.18- MORPHINE moscontin®

9.18.1- Morphine et PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
75 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)
300 mg + 300 mg de mépéridine	glucose 5%	21,5°C	36 h	(43)
"	NaCl 0,9%	"	"	"

Il n'a pas été noté de perte lors de l'administration à l'aide d'une tubulure en PCV (36)(14).

9.18.2- Morphine et silicone

Concentration (µg/ml)	Soluté	Temps	Débit	Pertes	Ref
75	glucose 5%	1 h	0,08	négligeables	(36)

9.18.3- Morphine et polyoléfines

Les études suivantes sont effectuées à température ambiante à l'aide d'une tubulure de 20 cm et d'une seringue de 60 ml.

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Soluté	Matériel utilisé	Temps de stabilité	Ref
75	glucose 5%	tubulure de 20 cm	24 h	(36)
100	NaCl 0,9%	seringue de 60 ml	36 h	(14)
300	"	"	"	"
500	"	"	"	"
1000	"	"	"	"

9.18.4- Morphine et celluloses

Le passage sur un filtre en esters de cellulose n'entraîne pas de perte de principe actif (36)(14).

9.19- NITROPRUSSIATE DE SODIUM

Nipride®

Compatibilité avec le PVC

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
5 mg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)

Cette même solution est stable après passage dans une tubulure en **silicone**, en **PE** ou filtration avec un filtre en **ester de cellulose** (36).

9.20- PARALDEHYDE

Le paraldehyde est un dépresseur du système nerveux central utilisé dans le traitement du syndrome de manque de l'alcoolique, dans le traitement du délirium tremens et de l'épileptie.

L'administration d'une solution de paraldéhyde dosée à 40 mg/ml à l'aide d'une poche et d'un set d'administration en PCV, entraîne des pertes de principe actif.

Au bout de 6 heures d'administration, avec un débit de 15 ml/h, on observe des pertes de 10 à 16 % de la concentration initiale (81).

Si l'administration s'effectue à l'aide d'un sac et d'une tubulure d'administration en PCV, les résultats obtenus, à température ambiante sont les suivants:

Concentration	Soluté	Temps	Débit	Pertes	Ref
2	glucose 5%	5 h	20 ml/h	2%	(23)
2	NaCl 0,9%	5h	20ml/h	10%	(23)

9.21- PENTAMIDINE **Lomidine®**

La pentamidine possède des propriétés trypanocides, elle est active sur les leishmanioses et sur pneumocystis carinii.

Compatibilité avec le PCV

Les expériences sont effectuées à 25°C.

Concentration (mg/ml)	Soluté	Durée de stabilité	Ref
1	glucose 5% ou NaCl 0,9%	48 h	(23)
2	glucose 5% ou NaCl 0,9%	48 h	(23)

9.22- PHENTOLAMINE

Compatibilité avec le PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
18 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)

Cette même solution est stable après passage dans une tubulure en **silicone**, en **PE** ou filtration avec un filtre en **ester de cellulose** (36).

9.23- PHENYTOINE

Compatibilité avec le PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
114 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)

Cette même solution est stable après passage dans une tubulure en **silicone**, en **PE** ou filtration avec un filtre en **ester de cellulose** (36).

9.24- PRACTOLOL

Compatibilité avec le PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
10 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)

Cette même solution est stable après passage dans une tubulure en **silicone**, en **PE** ou filtration avec un filtre en **ester de cellulose** (36).

9.25- PREDNISOLONE

Compatibilité avec le PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
9 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)

Cette même solution est stable après passage dans une tubulure en **silicone**, en **PE** ou filtration avec un filtre en **ester de cellulose** (36).

9.26- PROPRANOLOL

9.26.1- Propranolol et polychlorure de vinyle

Il n'a pas été noté de perte de principe actif lors du stockage dans un sac en PCV pendant 24 heures (20) et pendant une semaine (34).

9.26.2- Propranolol et polyoléfines

De même, aucune perte n'a été observée lors du passage dans une tubulure en PE ou lors du stockage dans des seringues en polyoléfine (36).

9.26.3- Propranolol et silicone

Les auteurs n'ont pas mis en évidence de perte lors du passage dans une tubulure en silicone (36).

9.26.4- Propranolol et celluloses

Il n'a pas été noté de perte lors du passage sur un filtre en esters de cellulose (20) de même que lors de l'administration à l'aide d'une burette en propionate de cellulose.

9.27- QUINIDINE

Compatibilité avec le PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
4,5 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)

Cette même solution est stable après passage dans une tubulure en **siliconé**, en **PE** ou sur un filtre en **ester de cellulose** (36).

9.28- QUININE

Compatibilité avec le PCV

Concentration	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
6,75 µg/ml	glucose 5%	25°C	1 sem	(34)

Cette même solution est stable après passage dans une tubulure en **silicone**, en **PE** ou sur un filtre en **ester de cellulose** (36).

9.29-RANITIDINE Raniplex®

Compatibilité avec le PCV

Concentration (mg/ml)	Soluté	Température	Durée de stabilité	Ref
1,0	NaCl 0,9%	4°C	10 j	(40)
2,0	glucose 5%	-30°C	30 j	(40)
2,0	NaCl 0,9%	4°C	14 j	(40)
1	glucose 5%	25°C	24 h	(4)
1	NaCl 0,9%	4°C	7 j	(4)

La préparation et la conservation de la ranitidine est donc possible dans un sac en PCV; pour augmenter la durée de stabilité, la conservation au réfrigérateur est conseillée.

9.30- SALBUTAMOL ET THEOPHYLLINE

A la demande des laboratoires Travenol, une étude de la stabilité dans un infusor®, du mélange Théophylline-Salbutamol, a été effectuée (6). L'administration du mélange, comme des solutions seules, s'effectue sans perte de principe actif sur la période de 30 heures étudiée, à 30°C.

Le réservoir de cet infusor® est en latex, on peut donc en conclure la **compatibilité de ces deux médicaments avec le latex.**

L'étude que nous avons réalisé et que nous détaillons dans le chapitre 1 de la troisième partie, montre la stabilité d'une solution de théophylline administrée à l'aide d'une seringue en polypropylène et d'un prolongateur en polyéthylène.

9.31- TERBUTALINE

Compatibilité avec le polypropylène

Une solution, dosée à 1 mg/ml, reste stable 63 jours dans une seringue en polypropylène à température ambiante mais protégée de la lumière (25).

9.32- VITAMINE A

L'absorption importante de vitamine A sur des poches en PCV, a été rapportée par certains auteurs tandis que les vitamines D et E restent stables.

Ainsi à 25°C, après 24 heures de contact, environ 70% d'acétate de vitamine A serait fixé sur une poche en PCV.

Les différences de comportement entre les vitamines A, D et E s'expliquent par le fait que la vitamine A possède une longue chaîne latérale à double liaisons conjugués qui lui permet de se glisser dans la matrice du polymère (57).

9.33- WARFARINE

Compatibilité avec le PCV

Les pertes observées, dans le cas de cet acide faible, dépendent du pH de la solution.

En effet, on note la fixation préférentielle de la forme non ionisée, plus lipophile (34).

Concentration	pH 7,4		pH 6,7	
	% non ionisé	% de perte	% non ionisé	% de perte
22 µg/ml	0,4	négligeable	1,96	15,3

La cinétique de fixation peut être représentée selon un modèle de diffusion; en notant bien que seule la forme non ionisée doit être prise en compte dans la cinétique diffusionnelle.

Ce phénomène d'adsorption, pH dépendant, n'a pas d'importance en clinique du fait de la faible fixation de la warfarine au pH des solutés injectables.

10- CONCLUSION

L'étude bibliographique que nous avons effectuée nous a conduit à établir des tableaux des interactions médicaments/plastiques.

Ces tableaux permettent d'évaluer les interactions pouvant exister entre un médicament et différents matériaux plastiques, lorsque ces interactions ont été étudiées.

Ils soulignent bien le grand nombre d'interactions existant entre le **PCV** et les médicaments.

Parmi ces médicaments il faut noter **les dérivés nitrés, les benzodiazépines, les phénothiazines, les barbituriques, l'insuline et la chloroquine**.

L'administration de ces principes actifs ne devra jamais s'effectuer avec un matériel de perfusion en PCV.

Les polyoléfines présentent moins d'interactions avec les médicaments mais leur comportement est néanmoins à surveiller.

Les esters de cellulose, constituant généralement les filtres, sont également l'objet de nombreuses interactions avec les médicaments et peuvent entraîner des pertes importantes de principe actif.

D'autres polymères fréquemment utilisés, comme le **polyuréthane** ou les **résines fluoro-carbonées**, n'ont pas encore fait l'objet d'étude d'interaction avec les médicaments.

**MEDICAMENTS PRESENTANT DES INTERACTIONS IMPORTANTES
AVEC LES PLASTIQUES**

	PE PP	PCV	EVA	Esters de cellulose	Methacr. butadiène styrène	Silicone	Verre	REF
Chloroquine	+	+	+	+	+			(84)
Clométhiazole	o	++		++		++	o	(34) (35) (36)
Diazépam	±	++		+	o		o	(18)(22)(26)(35)(36) (38)(41)(45)(49)(52) (53)(68)(86)(87)(94)
Clonazépam		+					o	(49)
Lorazépam		+		+			o	(16)(18)(50) (86)
Médazépam		++						(29)
Nitrazépam		+						(29)
Oxazépam		+						(29)
Héparine	±	±		±			++	(15) (74)
Insuline	+	+		+			++	(15)(28)(31) (47)(76)(77) (78)(82)(89)
Nitroglycérine	±	++	++				o	(2)(9)(8)(41)(46) (72)(79)(86)
Dinitrate d'isosorbide	o	+						
Paraldehyde		+						(23)(81)
Phénothiazines	±	++				+		(19)(34)(35)(36)
Thiopental	±	++				++		(34)(36)

++ Interaction très importante ± Interaction faible
+ Interaction importante o Interaction nulle

**MEDICAMENTS PRESENTANT PEU OU PAS D'INTERACTIONS
AVEC LES PLASTIQUES**

	PP PE	PCV	EVA	Esters de cellulose	Latex	Silicone	Verre	REF
Aminophylline	o	o		o		o		(34)(36)
Amiodarone		++					o	(80)
Amphotéricine B	o	o						(71)
Ciclosporine		o					o	(58)
Dexaméthazone	o	o		o		o		(34)(36)
Diéthylstilbestrol		o						(34)
Dopamine		o						(34)
Dropéridol		o					o	(61)
Hydrocortisone	o	o		o		o		(34)(36)
Lidocaïne		±						(34)(39)
Procaïnamide		±						(34)(39)
Méperidine	o	o		o		o		(34)(36) (43)
Métaraminol	o	o		o		o		(34)(36)
Métronidazole	o	o		o		o		(34)(36)
Milrinone	o	o					o	(83)

++ Interaction très importante ± Interaction faible
+ Interaction importante o Interaction nulle

**MEDICAMENTS NE PRESENTANT PAS D'INTERACTIONS
AVEC LES PLASTIQUES**

	PP PE	PCV	EVA	Esters de cellulose	latex	Silicone	Verre	REF
Morphine	o	o		o		o		(14)(34) (36)(43)
Nitroprussiate de sodium	o	o		o		o		(34)(36)
Pentamidine		o						(23)
Phentolamine	o	o		o				(34)(36)
Phénytoïne	o	o		o		o		(34)(36)
Practolol	o	o		o		o		(34)(36)
Prednisolone	o	o		o		o		(34)(36)
Propranolol	o	o		o		o		(20)(34) (36)
Quinidine	o	o		o		o		(34)(36)
Quinine	o	o		o		o		(34)(36)
Ranitidine		o						(4)(40)
Salbutamol					o			(6)
Théophylline					o			(6)
Terbutaline	o							(25)
Warfarine		o						(34)

o : Interaction nulle

**TROISIEME PARTIE:
PARTIE EXPERIMENTALE**

1- INTRODUCTION

Cette partie expérimentale, comme la partie bibliographique, se situe dans le cadre de l'année hospitalo-universitaire faisant maintenant partie intégrante du cours de nos études de pharmacie.

Ce stage effectué à la C.A.M.S.P. de l'hôpital de Grenoble, m'a permis de recenser des données bibliographiques mais surtout de découvrir le matériel médico-chirurgical et d'observer son utilisation dans différents services de l'hôpital.

Ma première tâche a donc été de me familiariser avec ce matériel à usage unique très varié, regroupant de nombreux produits tels que perfuseurs, cathéters, seringues, aiguilles, poches à solutés, prolongateurs ... La technicité de ce matériel ne cesse d'augmenter et la gamme des plastiques le constituant s'étend de plus en plus.

La deuxième étape a été d'observer son utilisation dans les services de soins et d'interroger les infirmières sur les différents modes d'administration.

Cette partie pratique découle donc de l'étude bibliographique mais s'appuie essentiellement sur les observations effectuées dans différents services du C.H.R.U. de Grenoble et notamment dans **le service de réanimation**. Elle se limite, faute de temps, à l'étude de la compatibilité de deux médicaments, **la théophylline** et **l'amphotéricine B**, avec le matériel utilisé pour leur administration parentérale. Nous justifierons le choix de ces deux médicaments et de notre méthodologie dans notre discussion.

2- MATERIEL

La théophylline et l'amphotéricine B sont administrés à l'aide d'un pousse-seringue pour permettre une meilleure régularité d'administration. Le système pousse seringue utilisé comprend les éléments suivants:

- . une seringue
- . un prolongateur (Lectro-cath®)
- . une rampe de robinets

Le matériel étudié est celui utilisé au C.H.R.U. de Grenoble en 1988.

SERINGUE **BD** 60 ml (**PP**) lot n°A78E7888A28T

LECTRO-CATH **UYGON** longueur 2m, capacité 1,70 ml
 Ø int-ext 1-2 mn, (**PE**) lot n°301187VK

RAMPE **PLASTIMED** 4 robinets (**PE**) lot n°87L08
 connectub (**PUC**)

THEOPHYLLINE BRUNEAU lot n°649554
 Ampoules injectables de 4 ml (boîte de 5)
Théophylline 0,24 g
Anisate de Na (adjuvant de solubilisation)
Phosphate disodique
Eau distillée qsp 4 ml

NaCl 0,9% **P DELMAS PERFUSION**
 Stérile et apyrogène

FUNGIZONE® **SQUIBB** lot n°514
 Poudre pour préparation injectable - Boite d'un flacon

Composition d'un flacon:

<i>Amphotéricine B</i>	50mg
<i>Excipient:</i>	
<i>Désoxycholate de sodium</i> (exprimé en acide désoxycholique)	38,75mg
<i>Phosphate disodique</i>	10mg
<i>Phosphate monosodique</i>	0,887 mg

GLUCOSE 5% P DELMAS PERFUSION

Stérile et apyrogène.

SPECTROPHOTOMETRE ACTA C III double faisceau BECKMAN

Fullertone, CA 926354

POUSSE SERINGUE B.BRAUN Type 871102**3 - METHODE**

Nous effectuerons les expériences à température ambiante en reproduisant le plus fidèlement possible les conditions d'utilisation observées dans les unités de soins.

Dans le cas de la théophylline, nous effectuerons les dilutions dans du chlorure de sodium 0,9% pour obtenir une concentration équivalente à celle utilisée en clinique qui est de **9,6 mg/ml** (une ampoule dans 25 ml).

Dans le cas de l'amphotéricine B, les dilutions se font uniquement dans le glucose 5% et la concentration utilisée en clinique est de **2,2 mg/ml** (un flacon dans 23 ml).

Le dosage de ces deux molécules se fera par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultra-violet.

En ce qui concerne la théophylline la lecture se fera, après dilution au 1/2500, au maximum d'absorption qui se situe à **249 nm**.

Pour l'amphotéricine B la lecture se fera, après dilution au 1/500, au maximum d'absorption qui se situe à **330 nm (Annexe 2)**.

Nous allons tout d'abord vérifier l'absence d'éventuelles interférences avec notre méthode de dosage puis valider notre méthode.

Nous effectuerons ensuite une étude statique des interactions entre la seringue en polypropylène et la solution de théophylline puis une étude dynamique dans les conditions normales de perfusion sur le système pousse seringue.

La durée d'expérimentation sera de **12 heures pour la théophylline** et de **10 heures pour l'amphotéricine B** (durées correspondant aux durées normales de perfusion).

3.1- INTERFERENCES DUES A UN RELARGAGE

Pour écarter toute interférence qui serait dûe à un relargage d'additifs par les différents plastiques, nous laissons en contact le système pousse seringue avec le soluté de NaCl 0,9% seul.

Si des additifs, absorbant dans la même zone du spectre U.V., étaient relargés on noterait ainsi leur présence.

Une lecture sera effectuée aux temps $T = 3$ jours et $T = 5$ jours.

3.2- VALIDATION DE LA METHODE

On évalue la répétabilité en effectuant 10 mesures successives, le même jour, à partir d'une même solution et en notant les plus grandes variations observées lors de la lecture.

Nous avons donc dilué 4 ampoules de théophylline dans 100 ml de NaCl 0,9% et effectué 10 mesures sur cette solution.

A partir de cette solution, et pour chaque mesure 2 dilutions successives sont nécessaires (2 ml/100 ml puis à nouveau 2 ml/100 ml) avant lecture au spectrophotomètre à 249 nm.

En effet, la concentration qui pourra être lue est de l'ordre de **$3,8 \times 10^{-3}$ mg/ml.**

Pour l'amphotéricine B la méthode est la même, seules les concentrations changent.

On injecte 23 ml de glucose 5% dans le flacon en verre de Fungizone® et on agite soigneusement pour mettre en solution toute l'amphotéricine.

Il faut diluer 500 fois cette solution pour obtenir une concentration de l'ordre de $4,3 \times 10^{-3}$ mg/ml qui pourra être lue au spectrophotomètre à 330 nm.

En pratique, on effectue 2 dilutions successives:

On prélève 2 ml dans le flacon en verre, à l'aide d'une pipette jaugée et l'on complète avec 20 ml de glucose 5% dans une fiole jaugée.

Puis on prélève 2 ml de cette solution que l'on complètera avec du glucose 5% dans une fiole jaugée de 100 ml.

3.3- ETUDE STATIQUE DES INTERACTIONS ENTRE UNE SOLUTION DE THEOPHYLLINE ET UNE SERINGUE BD®

- . On verse 4 ampoules de théophylline dans un ballon jaugé de 125 ml que l'on complètera au trait de jauge avec du chlorure de sodium 0,9%.
- . On verse les 125 ml dans un flacon en verre de 250 ml fermé par un bouchon en plastique qui ne sera pas mis en contact avec la solution de théophylline.
- . On prélève 50 ml avec la seringue BD®.
- . La solution restant dans le flacon en verre servira de témoin.
- . Une mesure immédiate est effectuée dans le flacon en verre et dans la seringue.
Les mesures suivantes sont effectuées aux temps T= 24, 48 et 72 heures dans le flacon en verre et dans la seringue.
- . Toutes les mesures sont effectuées deux fois.
- . La concentration théorique est de 960 mg/125 ml donc **7,68 mg/ml.**

- . Pour pouvoir être lue au spectrophotomètre à 249 nm (pic d'absorption de la théophylline dans l'ultra-violet en solution dans le chlorure de sodium 0,9%), la concentration doit être de l'ordre de $3,8 \times 10^{-3}$ mg/ml.
Cette solution doit donc être diluée 2500 fois.
- . En pratique, on effectue deux dilutions successives de 2 ml/100 ml.

3.4- ETUDE DYNAMIQUE DES INTERACTIONS ENTRE UNE SOLUTION DE THEOPHYLLINE ET UN SYSTEME POUSSE SERINGUE

- . On effectue une solution mère avec 4 ampoules de Théophylline dans 100 ml de NaCl 0,9% à l'aide d'une fiole jaugée.
- . On verse ensuite la solution mère dans un flacon en verre bouché.
- . On prélève 50 ml avec la seringue BD[®].
- . Une première mesure est effectuée immédiatement sur la solution dans la seringue et sur la solution témoin dans le flacon en verre.
- . Les mesures suivantes seront effectuées aux temps:
T = 15 mn, 30 mn, 1h, 2h, 3h, arrêt 1h puis
T = 5h, 7h, 11h, 12h.
- . Les mesures sont effectuées deux fois lorsque la quantité recueillie le permet.
- . Le dosage s'effectue par lecture au spectrophotomètre à 249 nm (pic d'absorption de la théophylline en solution dans le chlorure de sodium 0,9%).
- . La solution doit être diluée pour obtenir une concentration de l'ordre de $4,3 \times 10^{-3}$ mg/ml.
En pratique, on effectue deux dilutions successives de 2 ml/100 ml.

3.3- ETUDE DYNAMIQUE DES INTERACTIONS ENTRE UNE SOLUTION D'AMPHOTERICINE B ET UN SYSTEME POUSSE-SERINGUE

- . On injecte 23 ml de glucose 5% dans le flacon en verre de Fungizone® et l'on mélange soigneusement pour solubiliser toute l'amphotéricine.
- . On prélève 18 ml à l'aide de la seringue BD®.
- . Les 5 ml restant dans le flacon en verre serviront de témoin.
- . On effectue la première mesure sur la solution dans le flacon témoin et la seringue.
- . Les lectures suivantes seront effectuées aux temps $T = 1h, 3h, 7h$ et $10h$.
- . La solution doit être diluée avant lecture pour obtenir une concentration de l'ordre de $4,3 \times 10^{-3}$ mg/ml.
En pratique, on effectue 2 dilutions successives (2 ml dans 20 ml puis 2 ml dans 100 ml) avant lecture à 330 nm.

4- RESULTATS

4.1- INTERFERENCES DUES A UN RELARGAGE

Aux temps $T = 3$ et 5 jours, on effectue la lecture de l'absorbance, après avoir effectué le zéro à 249 nm sur la solution de NaCl 0,9%.

$$T = 3 \text{ j} \quad A = 0,014$$

$$T = 5 \text{ j} \quad A = 0,016$$

On note donc une légère absorption de la solution après contact, qui pourrait être due à un relargage.

Si on effectue le tracé du spectre, entre 200 et 300 nm, de la solution de NaCl témoin et de la solution après contact, on note que les deux spectres sont superposables; la différence d'absorbance viendrait d'une légère concentration de la solution par perte d'eau.

(**Annexe 2**)

Cette lecture se faisant directement et non après dilution au 1/2500, cette perte ne sera pas significative par rapport aux lectures effectuées.

Le fait qu'aucun relargage ne soit observé de cette manière n'en écarte pas la possibilité mais écarte toute interférence avec notre méthode de dosage.

Ces produits de relargage éventuels pourraient être séparés par une méthode de chromatographie liquide haute performance adéquate, mais ce n'est pas le but de notre étude.

4.2- VALIDATION DE LA METHODE

Des différences de lecture au niveau de la même fiole nous ont amenés à fixer un protocole de dilution:

- . Agitation à mi-remplissage (1mn)
- . Agitation après avoir ajusté au trait de jauge (2mn)
- . 5 lectures de la même fiole pour vérifier l'homogénéité de la dilution.

On applique la loi de Beer montrant la proportionalité de la concentration et de l'absorbance:

$$A = \sum I C$$

A = Absorbance

Σ = Coefficient d'absorption de la solution

I = Epaisseur de la cuve

C = Concentration de la solution

On traduit la différence d'absorbance entre le témoin et l'essai par une différence de concentration et donc une précision de la mesure.

$$A_1 = \Sigma l C_1$$

$$A_2 = \Sigma l C_2$$

$$C_1/A_1 = C_2/A_2$$

$$C_2 = A_2/A_1 \times C_1$$

4.2.1- Solution de théophylline:

Sur les dix mesures effectuées à la suite, à partir d'une même solution, on observe une différence d'absorbance maximale de 0,004.

Nous rapportons cette différence par rapport à la concentration théorique que nous appellerons C_1 .

Cette concentration théorique peut varier légèrement car la pharmacopée laisse au fabricant une marge de $\pm 10\%$ du poids moyen pour les poudres pour préparation injectable.

De plus, la quantité prélevée dans l'ampoule n'est jamais vraiment totale.

Nous nous servirons néanmoins de cette concentration, en tenant compte de ces remarques, pour évaluer les variations de concentrations.

Nous avons donc $C_1 = 9,6 \text{ mg/ml}$

$$\begin{aligned} A_1 &= \text{la plus petite absorbance observée sur les 10 mesures} \\ &= 0,648 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} A_2 &= \text{la plus grande absorbance observée sur les 10 mesures} \\ &= 0,652 \end{aligned}$$

On applique la loi de Beer:

$$C_2 = 0,652/0,648 \times 9,6 = 9,6592 \text{ mg/ml}$$

La différence au niveau des concentrations est donc de:

$$C_2 - C_1 = 9,6592 - 9,6 = 0,059 \text{ mg/ml}$$

Si on reporte cette différence par rapport à la concentration théorique on obtient:

$$0,056/9,6 = 0,006$$

On a donc un **risque d'erreur égal à 0,6%** lors des mesures effectuées sur la solution de théophylline.

4.2.2- Solution d'amphotéricine B

Sur les 10 mesures effectuées à partir d'une même solution, on observe des différences d'absorbances maximales de 0,007.

En rapportant cette différence d'absorbance à la concentration théorique on obtient la précision de la mesure.

Dans le cas de l'amphotéricine B, la concentration théorique est de 2,17 mg/ml.

$$\begin{aligned} A_1 &= \text{la plus petite absorbance observée sur les 10 mesures} \\ &= 0,362 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} A_2 &= \text{la plus grande absorbance observée sur les 10 mesures} \\ &= 0,369 \end{aligned}$$

On applique la loi de Beer en utilisant l'égalité :

$$C_2 = A_2 / A_1 \times C_1$$

$$C_2 = 0,369/0,362 \times 2,17 = 2,212 \text{ mg/ml}$$

La différence au niveau des concentrations est donc de:

$$C_2 - C_1 = 2,212 - 2,17 = 0,059 \text{ mg/ml}$$

Si on reporte cette différence par rapport à la concentration théorique on obtient:

$$0,042/2,17 = 0,02$$

On a donc un **risque d'erreur égal à 2%** lors des mesures effectuées sur les solutions d'amphotéricine B.

4.3- ETUDE STATIQUE DES INTERACTIONS ENTRE UNE SOLUTION DE THEOPHYLLINE ET UNE SERINGUE BD[®]

Les résultats obtenus sont les suivants:

Temps	Flacon (verre)	seringue (polypropylène)
T=0	0,540	0,542
T=1j	0,541	0,533
T=2j	0,538	0,533
T=3j	0,540	0,533

La différence d'absorbance entre la première lecture de la solution dans la seringue (A=0,542) et les mesures suivantes (A=0,533) est peu significative.

Si on la rapporte à la concentration théorique en utilisant la loi de Beer, on obtient:

$$C_2 = A_2/A_1 \times C_1$$

$$C_1 = \text{Concentration théorique} \\ = 7,68 \text{ mg/ml}$$

$$A_1 = \text{Absorbance à } t=0 \\ A_1 = 0,542$$

$$A_2 = \text{Absorbance à } t=1 \\ A_2 = 0,533$$

$$C_2 = 0,533/0,542 \times 7,68 = 7,552 \text{ mg/ml}$$

La différence au niveau des concentrations est donc de :
 $7,552 - 7,68 = 0,1275 \text{ mg/ml}$

Si on reporte cette différence à la concentration théorique on obtient:
 $0,1275/7,68 = 0,0016$

On note donc une **perte de 1,6% ± 0,6%**.

Cette perte est donc très peu significative vu le niveau de précision de la mesure.

4.4- ETUDE DYNAMIQUE DES INTERACTIONS ENTRE UNE SOLUTION DE THEOPHYLLINE ET UN SYSTEME POUSSE SERINGUE

On effectue deux fois l'expérience.

Les résultats obtenus lors de la première expérience sont les suivants:

Temps	Vitesse	A (pousse-seringue)	A (verre)
15'	30 ml/h	0,680	0,678
30'	12	0,679	
1h	12	0,677	
2h	6	0,679	
3h	arrêt		0,676
5h	1,2	0,673	
7h	1,2	0,671	
9h	1,2	0,673	
11h	3	0,674	
12h	12	0,680	0,676

On note une légère diminution de l'absorbance lorsque le débit est très faible (1,2 ml/h).

La différence d'absorbance entre la première mesure ($A=0,680$) et la plus faible absorbance ($A=0,671$) est peu significative.

On rapporte cette absorbance à la concentration théorique en utilisant la loi de Beer.

$$C_2 = A_2/A_1 \times C_1$$

On a : $C_1 = 9,6 \text{ mg/ml}$

$$A_1 = 0,680$$

$$A_2 = 0,671$$

Donc $C_2 = 0,671/0,680 \times 9,6 = 9,47 \text{ mg/ml}$

La différence par rapport à la concentration théorique est donc de:

$$9,6 - 9,47 = 0,13 \text{ mg/ml}$$

Si on reporte cette différence à la concentration théorique on obtient:

$$0,13/9,6 = 0,013$$

La perte serait donc de $1,3\% \pm 0,6\%$.

Les résultats obtenus lors de la 2^{ème} expérience sont les suivants:

Temps	Vitesse	A (pousse-seringue)	A (verre)
15'	30 ml/h	0,676	0,676
30'	12	0,678	
1h	12	0,677	
2h	6	0,672	
3h	arrêt		0,675
5h	1,2	0,671	
7h	1,2	0,674	
9h	1,2	0,675	
11h	3	0,676	
12h	12	0,676	0,674

La différence d'absorbance entre la plus forte absorbance ($A=0,678$) et la plus faible absorbance ($A=0,671$) est peu significative.

On rapporte cette absorbance à la concentration théorique en utilisant la loi de Beer.

$$C_2 = A_2/A_1 \times C_1$$

On a: $C_1 = 9,6$ mg/ml

$$A_1 = 0,678$$

$$A_2 = 0,671$$

Donc $C_2 = 0,671/0,678 \times 9,6 = 9,50$ mg/ml

La différence par rapport à la concentration théorique est donc de:
 $9,60 - 9,50 = 0,10$ mg/ml

Si on reporte cette différence à la concentration théorique on obtient:
 $0,10/9,6 = 0,010$

La perte serait donc de **1% avec un risque d'erreur de 0,6%**.

4.3- ETUDE DYNAMIQUE DES INTERACTIONS ENTRE UNE SOLUTION D'AMPHOTERICINE B ET UN SYSTEME POUSSE-SERINGUE

Nous avons effectué deux fois l'expérience.

Les résultats obtenus lors de la première expérience sont les suivants:

Temps	Vitesse	A ₁ (pousse-seringue)	A ₂	A ₁ (verre)	A ₂
0		0,367	0,366	0,364	0,366
1 h	3	0,365	0,368		
3 h	1,2	0,365	0,363		
5 h	arrêt 2h				
7 h	1,2	0,363	0,363		
10 h	1,2	0,364	0,366	0,368	0,365

Il faut noter que les valeurs A₁ et A₂ ne viennent pas de 2 prises d'essais différentes car les quantités recueillies ne sont pas assez importantes. Ces deux valeurs correspondent à deux dilutions différentes effectuées à partir de la première dilution.

La différence entre la forte absorbance (A=0,368) et la plus faible absorbance (A=0,363) est peu significative.

On rapporte cette absorbance à la concentration théorique en utilisant la loi de Beer.

$$C_2 = A_2/A_1 \times C_1$$

On a: $C_1 = 2,17 \text{ mg/ml}$

$$A_1 = 0,368$$

$$A_2 = 0,363$$

Donc $C_2 = 0,368/0,363 \times 2,17 = 2,20 \text{ mg/ml}$

La différence par rapport à la concentration théorique est donc de:

$$2,20 - 2,17 = 0,03 \text{ mg/ml}$$

Si on reporte cette différence à la concentration théorique on obtient:

$$0,03/2,17 = 0,014$$

La perte serait donc de 1,4% avec un risque d'erreur de 1%.

Les résultats obtenus lors de la 2^{ème} expérience sont les suivants:

Temps	Vitesse	A ₁ (pousse-seringue)	A ₂	A ₁ (verre)	A ₂
0		0,364	0,365	0,364	0,363
1 h	3	0,363	0,362		
3 h	1,2	0,366	0,364		
5 h	arrêt 2h				
7 h	1,2	0,364	0,362		
10 h	1,2	0,363	0,365	0,362	0,364

La différence entre la forte absorbance ($A=0,366$) et la plus faible absorbance ($A=0,362$) est peu significative.

On rapporte cette absorbance à la concentration théorique en utilisant la loi de Beer.

$$C_2 = A_2/A_1 \times C_1$$

On a: $C_1 = 2,17$ mg/ml

$$A_1 = 0,366$$

$$A_2 = 0,362$$

Donc $C_2 = 0,366/0,362 \times 2,17 = 2,19$ mg/ml

La différence par rapport à la concentration théorique est donc de:
 $2,19 - 2,17 = 0,02$ mg/ml

Si on reporte cette différence à la concentration théorique on obtient:
 $0,02/2,17 = 0,01$

La perte serait donc de 1% avec un risque d'erreur de 1%.

5- DISCUSSION

Avant de discuter des résultats expérimentaux, il est nécessaire de re-situer ce travail dans le cadre du stage hospitalier faisant partie de la 5^{ème} année de pharmacie et d'expliquer le choix limité de ces deux médicaments.

En effet, il aurait été intéressant de vérifier la sûreté d'administration de tous les médicaments dans leurs conditions normales d'utilisation mais cela aurait demandé un temps trop important.

Les médicaments administrés par intra-veineuse directe posent très peu de problèmes : le temps de contact avec la seringue est limité et les interactions médicament-polypropylène sont plus rares.

Le système pousse-seringue, comme nous l'avons décrit précédemment comprend, en plus de la seringue en polypropylène, un prolongateur en polyéthylène et une tubulure en PCV.

Les risques d'interactions sont plus importants du fait du temps de contact plus long et de la diversité des plastiques utilisés; il sera donc important de vérifier l'absence d'interaction avec ce système.

Notre choix s'est donc tourné vers des **médicaments administrés à l'aide du pousse-seringue** et ayant des **durées d'administration assez longues**.

Le choix de ces deux médicaments est également intervenu après consultation de la bibliographie rassemblée qui n'apportait que peu de renseignements à ce sujet.

Il était donc intéressant d'effectuer cette expérience de compatibilité qui, sauf omission de notre part, n'avait pas encore été effectuée.

Notre choix s'est porté sur **la théophylline** d'une part à cause du temps de perfusion relativement important(12 h) et donc d'un contact prolongé avec le système pousse-seringue et d'autre part à cause de son importance thérapeutique.

L'amphotéricine B, quant à elle, peut être conservée 10 heures au réfrigérateur et sa durée minimale de perfusion est de 8 heures. Son administration s'effectue toujours à l'aide d'un pousse-seringue pour éviter l'apparition de chocs possibles lors d'une administration trop rapide. En dehors du temps de perfusion de l'amphotéricine B, notre choix a également été guidé par l'existence de nombreuses mycoses récidivantes chez des patients sous Fungizone[®] dans le service d'hématologie. Une perte de principe actif par adsorption sur un des plastiques du système de perfusion pouvait être à l'origine de cette perte d'efficacité.

En ce qui concerne le **protocole d'étude** utilisé, il a été choisi après analyse des méthodes employées dans les différentes références bibliographiques.

Il est basé sur l'étude du phénomène d'absorption dans les conditions normales d'utilisation:

- * Température ambiante
- * Concentration médicamenteuse équivalente à la concentration utilisée en clinique
- * Temps normal de perfusion
- * Présence de lumière car substance non photosensible permettant donc l'utilisation de façon courante sans précautions particulières.

Nous allons faire le point sur les différentes méthodes employées pour expliquer notre choix.

Les méthodes utilisées pour déterminer la compatibilité médicament /plastique se séparent tout d'abord en deux grands groupes:

* **La 1^{ère} méthodologie** employée dans la littérature est basée sur l'étude de la stabilité d'une solution médicamenteuse lors du contact ou du passage dans un système d'administration parentérale en matière plastique.

Cette méthodologie est utilisée dans la majorité des études, elle présente l'avantage de mettre en évidence des pertes dans des conditions normales d'utilisation.

Par contre, en cas de perte sur un système d'administration constitué de différents plastiques, il sera nécessaire d'effectuer des expériences supplémentaires sur chaque élément du système pour déterminer l'origine des pertes.

* **Une autre méthodologie**, expérimentée par certains auteurs (37)(84), consiste à plonger des éprouvettes de plastique d'une surface connue dans une solution médicamenteuse.

Cette méthodologie permet de déterminer l'affinité du médicament pour chaque plastique étudié et donc de fixer une échelle d'affinité mais ne permet pas d'évaluer de façon précise les pertes que l'on pourra rencontrer lors d'une administration parentérale en clinique.

A ce niveau, notre choix s'est donc porté sur la **1^{ère} méthodologie** consistant en l'étude des pertes éventuelles lors du contact avec le système utilisé pour l'administration de la théophylline et de l'amphotéricine B.

A l'intérieur de ce type d'étude, on distingue 2 subdivisions :
les études statiques et les études dynamiques.

En effet, suivant le mode d'administration des médicaments étudiés, les études sont effectuées après contact de la solution dans le contenant ou après passage de la solution dans le système d'administration.

Dans le cas des médicaments administrés à l'aide de poches en PCV ou dans le cas des seringues pré-remplies, les analyses s'effectuent après contact de la solution dans le contenant(37)(46)(48)(56)(64)(75)...

Dans le cas de systèmes de perfusion, les dosages s'effectuent sur des fractions de la solution recueillies à des temps donnés mais peuvent également être faits après un temps de contact dans une partie du système (9)(11)(23)(46)(81)...

En ce qui concerne les **conditions expérimentales**, et notamment la température les études sont le plus souvent effectuées à température ambiante pour les système de perfusion (8)(9)(23)(30)(81).

Pour les études de conservation dans des poches en PCV ou des seringues pré-remplies, l'expérimentation à température ambiante est toujours réalisée mais elle s'accompagne généralement d'une étude à 4°C et à -10°C (12)(40)(48)(56)(64)(67)(69)...

Ces études à différentes températures ont pour but de déterminer les conditions optimales de conservation et de permettre dans certains cas une préparation à l'avance, centralisée pouvant s'accompagner de meilleures conditions d'aseptie.

Dans le cas de notre étude, s'agissant de vérifier la compatibilité avec le pousse-seringue dans des conditions normales d'utilisation, l'étude a été faite à température ambiante.

En ce qui concerne les solutés de dilution, ils sont en général choisis pour des raisons de stabilité chimique.

Dans le cas de l'utilisation possible de plusieurs solutés différents, l'expérimentation est, en général, menée avec ces différents solutés car on peut noter des différences importantes selon le soluté.

En effet, la force ionique joue un rôle important dans les phénomènes de fixation, la nature du soluté, de même que la valeur du pH, aura donc une grande importance à ce niveau.

Si on fait le point sur les **techniques analytiques** employées, on observe qu'elles diffèrent bien sûr suivant les molécules mais on note la nette prépondérance de la chromatographie liquide haute performance suivie d'une lecture par spectrophotométrie d'absorption.

Quelques auteurs (21)(37) ont utilisés des molécules marquées pour leur expérimentation (méthyl ³H diazépam , insuline ¹²⁵I) et ont effectués un dosage par scintillation liquide.

Le dosage des antibiotiques est effectué, par beaucoup d'auteurs, par dosage de l'activité antibiotique sur gel (69)(75)...

D'autres méthodes analytiques telles que les méthodes immuno-enzymatiques pour le méthotrexate (63), de la chromatographie en phase gazeuse ou de l'absorption atomique (11) ont été employées.

Dans notre étude nous avons effectué le dosage par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultra-violet sans effectuer au préalable de chromatographie liquide haute performance.

En effet, il n'était pas nécessaire d'isoler nos molécules qui étaient en solution dans les deux cas dans un milieu n'interférant pas avec le dosage:
la théophylline dans du chlorure de sodium à 0,9%
l'amphotéricine B dans du glucose à 5%.

De plus, nous avons également vérifié que des pertes éventuelles de plastifiants n'interféraient pas avec notre dosage.

Si on compare notre étude par rapport à celle effectuée sur la compatibilité du mélange Salbutamol-théophylline dans un perfuseur en latex (6), on observe une similitude dans les méthodologies.

Comme dans notre étude, le dosage s'effectue sur les fractions recueillies après passage dans le perfuseur à température ambiante.

Par contre, le temps de perfusion et la méthode de dosage changent. Le temps de perfusion est de 30 heures par rapport à 12 heures dans notre étude et il est nécessaire ici d'effectuer une chromatographie liquide haute performance avant de doser la théophylline par absorption dans l'ultra-violet.

La comparaison de notre expérience par rapport à celle effectuée sur la compatibilité d'une solution d'amphotéricine B dans une poche en PCV (71), est plus difficile.

En effet, dans cette étude la solution d'amphotéricine B est laissée en contact avec le sac en PCV pendant 24 heures tandis que dans notre cas

il s'agit d'une étude dynamique de passage dans un système.

La comparaison ne peut également pas être faite au niveau des concentrations employées : nous avons choisi une concentration équivalente à celle utilisée en clinique (2,17 mg/ml) tandis que la concentration utilisée par les auteurs (71) était de 0,1 mg/ml.

Les méthodes de dosage sont également différentes:

Les auteurs (71) ont effectué leur dosage par la technique de diffusion radiale avec comme champignon *Paecilomyces varioti*.

Nous avons choisi de doser l'amphotéricine B par spectrométrie d'absorption dans l'ultra-violet, technique qui nous semblait plus rapide et plus simple.

Au niveau des résultats, l'étude de la compatibilité entre le perfuseur en latex et la solution de théophylline de même que l'étude de la compatibilité entre la poche en PCV et la solution d'amphotéricine B, montrent une absence de pertes.

Au niveau de nos expériences, les pertes observées au cours des 12 heures de perfusion de la solution de théophylline sont de 1 % et de 1,3 % avec un risque d'erreur de 0,6 %.

En ce qui concerne l'amphotéricine B, sur une période de 10 heures de perfusion, les pertes mesurées sont de 1,4 % et de 1 % avec un risque d'erreur de 1 %.

Les pertes observées lors de ces 2 expériences ne sont pas significatives au niveau de précision de la mesure.

Il faut noter que ce niveau de précision est suffisant pour cette étude car des pertes inférieures à 10% ne sont pas jugées significatives (code of federal regulations, 21, part 141, S141.103, S141.110).

Les niveaux de précision rencontrés dans les différentes références bibliographiques étaient du même ordre de grandeur.

Les expériences que nous avons effectuées nous amènent donc à conclure à **l'absence d'interaction de la théophylline et de l'amphotéricine B avec les plastiques constituant le système pousse seringue, c'est à dire le polyéthylène, le polypropylène et le polychlorure de vinyle.**

Dans le cas de la théophylline, ce résultat est intéressant compte tenu de son importance thérapeutique et de sa fréquence d'utilisation.

En ce qui concerne l'amphotéricine B, ce résultat écarte la possibilité d'expliquer les cas de mycoses récidivantes par un phénomène de perte d'amphotéricine B sur les plastiques constituant le pousse seringue.

Le résultat de cette expérience est intéressant car il **assure la qualité d'administration de la théophylline et de l'amphotéricine B à l'aide du système pousse seringue utilisé.**

CONCLUSION

CONCLUSION

Nous espérons que l'étude bibliographique que nous avons effectuée pourra aider au choix du matériel médico-chirurgical utilisé pour l'administration parentérale.

En effet, il est nécessaire de sensibiliser le personnel hospitalier au problème des interactions entre les médicaments et les plastiques et de prendre en compte les interférences connues pour le choix du matériel d'administration.

D'autre part, cette connaissance des interactions possibles se révèle de plus en plus importante si on se place dans une perspective de mise en place d'unités de préparations centralisées des solutions injectables.

Ce système d'unités centralisées existe déjà dans certains hôpitaux pour les préparations anti-cancéreuses.

Elles sont encore peu fréquentes du fait du manque de personnel pharmaceutique et de la réticence du personnel soignant à abandonner cette responsabilité.

Ces unités présentent l'avantage d'améliorer les conditions d'hygiène et de diminuer les erreurs de préparation.

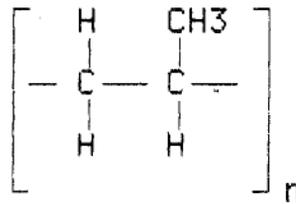
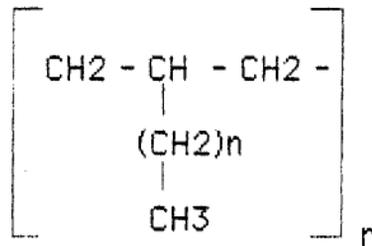
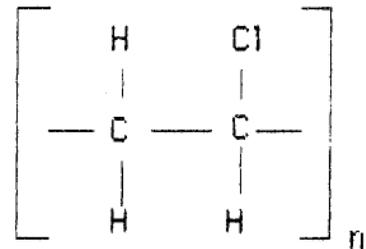
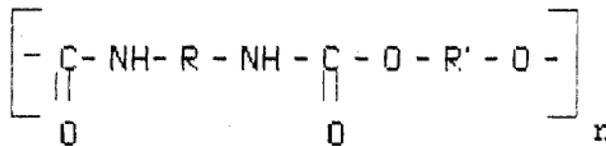
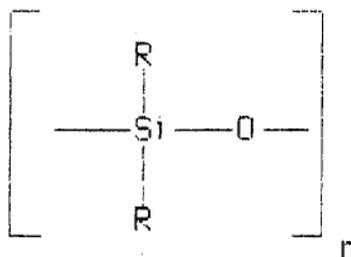
Pour conclure, il faut souligner que le matériel d'administration parentérale est un maillon essentiel de la chaîne allant du principe actif jusqu'au malade, il est donc important de mieux connaître les interactions entre les médicaments et les plastiques dans le souci d'une meilleure administration au malade.

Le développement de la pharmacie clinique depuis quelques années, a favorisé celui d'un service pharmaceutique complet dans lequel le pharmacien s'implique dans tous les maillons de la chaîne allant de la prescription à l'administration.

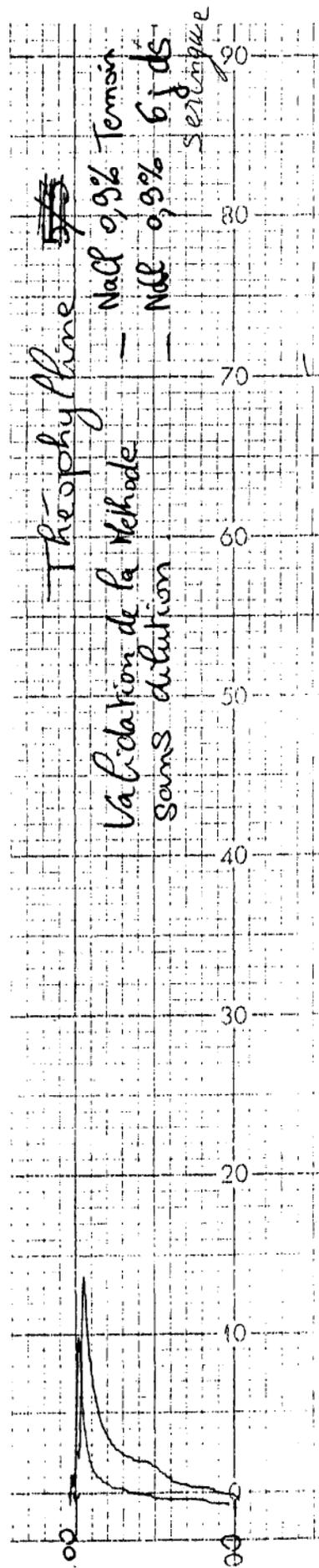
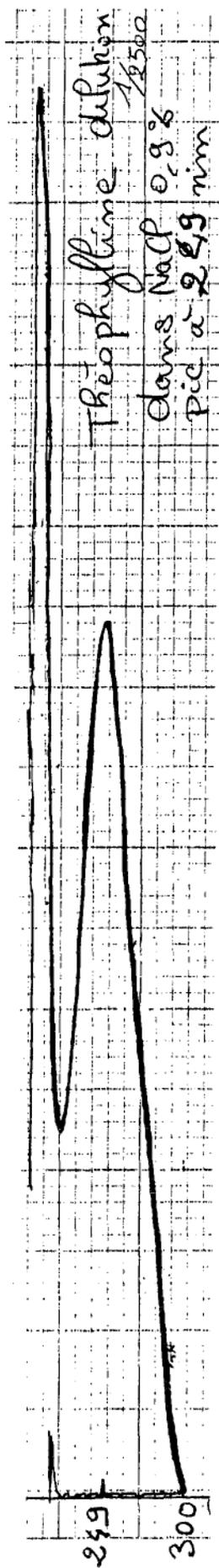
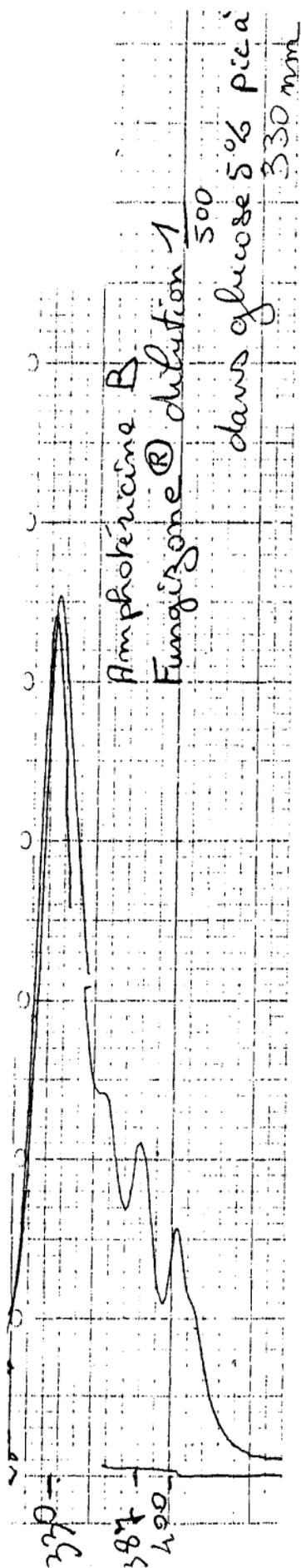


ANNEXES

ANNEE 1 :

FORMULE DES PRINCIPAUX PLASTIQUES
UTILISES POUR L'ADMINISTRATION PARENTERALEPOLYPROPYLENE**PP**POLYETHYLENE**PE**POLY (CHLORURE DE VINYLE)**PCV**POLYURETHANNESSILICONER = CH₃ ou C₆H₅
en général

ANNEXE 2



BIBLIOGRAPHIE

- 1- ADAMS J., WILSON J.P.
Instability of bleomycin in plastic containers.
Am. J. Hosp. Pharm., 1982, 39, 1636.

- 2- AMANN A.H., BAASKE D.M., WAGENKNECHT D.M.
Plastic I.V.container for nitroglycerin.
Am. J. Hosp. Pharm., 1980, 37, 618.

- 3- ANONYME
Perfusion...Avantages et inconvénients des flacons en verre et des
poches en plastiques.
Conditionnement et Santé Info, 1988, 5, 1-4.

- 4- ANONYME
Poches souples Viaflex®
Dossier technique TRAVENOL, 1987.

- 5- ANONYME
Cytotoxic agents - Information on chemical stability.
Fiche technique TRAVENOL. Janv 1985.

- 6- ANONYME
Analyse Théophylline-Salbutamol
Dossier technique Infusor® TRAVENOL, 1988.

- 7- ANONYME
Dictionnaire VIDAL
OVP éditeur, 1987.

- 8- BAASKE D.M., AMANN A.H., KARNATZ N.N. et al.
Administration set suitable for use with intravenous
nitroglycerin.
Am. J. Hosp. Pharm., 1982, 39, 121-122.

- 9- BAASKE D.M., AMANN A.H., WAGENKNECHT D.M. et al.
Nitroglycerin compatibility with intravenous fluid filters,
containers and administration sets.
Am. J. Hosp. Pharm., 1980, 37, 201-205.
- 10- BENVENUTO J.A., ANDERSON R.W., KERKOF K. et al.
Stability and compatibility of antitumor agents in glass and
plastic containers.
Am. J. Hosp. Pharm., 1981, 38, 1914-1918.
- 11- BERTOCCHIO F., BUES-CHARBIT M., BONGRAND M.C. et al.
Contrôle de la fiabilité d'un système de perfusion.
J. Pharm. Clin., 1986, 5, 331-339.
- 12- BORNSTEIN M., LO A.Y., THOMAS P.N., WILHAM W.L.
Moxalactam disodium compatibility with intramuscular and
intravenous diluents.
Am. J. Hosp. Pharm., 1982, 39, 1495-1498.
- 13- BOUYER I., CATTUI B., ALHOMME Ph. et al.
Dérivés nitrés et matériel plastique.
Mat. Méd. Chir., 1984, 8, 11-17.
- 14- BRAY R.J., DAVIES P.A., SEVIOUR J.A.
The stability of preservative-free morphine in plastic syringes.
Anaesthesia, 1986, 41, 294-295.
- 15- BUTLER L.D., MUNSON J.M., DE LUCA P.P.
Effect of in-line filtration on the potency of low-dose drugs.
Am. J. Hosp. Pharm., 1980, 37, 935-941.
- 16- CARPENTER J.P., GOMEZ E.A., LEVIN H.J.
Administration through intravenous tubing.
Am. J. Hosp. Pharm., 1981, 38, 1514-1516.

- 17- CHEUNG Y.W., VISHNUVAJJALA B.R., MORRIS N.L., FLORA K.P.
Stability of azacitidine in infusion fluids.
Am. J. Hosp. Pharm., 1984, 41, 1156-1159.

- 18- CLOYD J.C., VEZEAU C.
Availability of diazepam from plastic containers.
Am. J. Hosp. Pharm., 1980, 37, 492-496.

- 19- CONKLIN C.A., KEREGE J.F., CHRISTEN J.M.
Stability of an analgesic-sedative combinaison in glass and in plastic single dose syringes.
Am. J. Hosp. Pharm., 1985, 42, 339-342.

- 20- CUMMINGS D.S., PARK M.K., HOWARD A.B.
Compatibility of propranolol hydrochloride injection with intravenous infusion fluids in plastic containers.
Am. J. Hosp. Pharm., 1982, 39, 1985-1987.

- 21- D'ARCY P.F.
Drug interactions with medical plastics.
Drug. Intell. and Clin. Pharm., 1983, 17, 726-731.

- 22- DAUPHIN A., MONTES C., FARINOTTI R.
Interactions matériel plastique et benzodiazépines.
Le Matériel médico-chirurgical, 1988, 14, 27-30.

- 23- DE N.C., ALAM A.S., KAPOOR J.N.
Stability of pentamidine isethionate in 5% dextrose and 0,9% sodium chloride injections.
Am. J. Hosp. Pharm., 1986, 43, 1486-1488.

- 24- EUZEN M.
Les matières plastiques à usage médical
Colloque Conditionnement et Santé, Paris, 14 juin 1988.

- 25- GLASCOSK J.C., DIPIRO J.T., CADWALLADER D.E., PERRI M.
Stability of terbutaline sulfate repackaged in disposable plastic syringes.
Am. J. Hosp. Pharm., 1987, 44, 2291-2293.
- 26- HANCOCK B.G., BLACK C.D.
Effect of polyethylene-lined administration set on the availability of diazepam injection.
Am. J. Hosp. Pharm., 1985, 42, 335-339.
- 27- HIRSCH J.L., FRATKIN M.J., WOOD J.H. et al .
Clinical significance of insulin adsorption by polyvinyl chloride infusion systems.
Am. J. Hosp. Pharm., 1977, 34, 583-588.
- 28- HIRSCH J.I., WOOD J.H., THOMAS R.B.
Insulin adsorption to polyolefin infusion bottles and polyvinyl chloride administration sets.
Am. J. Hosp. Pharm., 1981, 38, 995-997.
- 29- ILLUM L., BUNDGAARD H.
Sorption of drugs by plastic infusion bags.
Int. J. Pharm., 1982, 10, 339-351.
- 30- JACOBI J., DASTA J.F., REILLEY T.E., SOKOLOSKI T.D., HOWIE M.B.
Loss of nitroglycerin to pulmonary artery delivery systems
Am. J. Hosp. Pharm., 1983, 40, 1980-1982.
- 31- KANKE M., EUBANKS J.L., DELUCA P.P.
Binding of selected drugs to a treated inline filter.
Am. J. Hosp. Pharm., 1983, 40, 1323-1328.

- 32- KIRSCHENBAUM H.L., ARONOFF W., PERENTESIS G.P. et al.
Stability of dobutamine hydrochloride in selected large- volume parenterals.
Am. J. Hosp. Pharm., 1982, 39, 1923-1925.
- 33- KLEINBERG M.L., STAUFFER G.L., PRIOR R.B. et al.
Stability of antibiotics frozen and stored in disposable hydodermic syringes.
Am. J. Hosp. Pharm., 1980, 37, 1087-1088.
- 34- KOWALUK E.A., ROBERTS M.S. et al.
Interactions between drugs and PVC infusion bags.
Am. J. Hosp. Pharm., 1981, 38, 1308-1314.
- 35- KOWALUK E.A., ROBERTS M.S., POLACK a;e;
Drug loss in polyolefin infusion systems.
Am. J. Hosp. Pharm., 1983, 40, 118-119.
- 36- KOWALUK E.A., ROBERTS M.S., POLACK A.E.
Interactions between drugs and intravenous delivery systems.
Am. J. Hosp. Pharm., 1982, 39, 460-467.
- 37- KOWALUK E.A., ROBERTS M.S., POLACK A.E.
Comparison of models describing the sorption of nitroglycerin and diazepam by plastic infusion systems: diffusion and compartment models.
J. Pharm. Sci., 1985, 74, 625-633.
- 38- KOWALUK E.A., ROBERTS M.S., POLACK A.E.
Factors affecting the availability of diazepam stored in plastic bags and administered through intravenous sets.
Am. J. Hosp. Pharm., 1983, 40, 417-423.

- 39- LACKNER T.E., BALDUS D., BUTLER C.D.
Lidocaine stability in cardioplegic solution stored in glass bottles and PVC bags.
Am. J. Hosp. Pharm., 1983, 40, 97-101.
- 40- LAMPASONA V., MULLINS R.E., PARKS R.B.
Stability of ranitidine admixtures frozen and refrigerated in minibags.
Am. J. Hosp. Pharm., 1986, 43, 921-925.
- 41- LEE M.G.
Sorption of four drugs to PVC and polybutadiene intravenous administration sets.
Am. J. Hosp. Pharm., 1986, 43, 1945-49.
- 42- LUCAS C.
Etude des incompatibilités physico_chimiques des médicaments injectables utilisés à l'hôpital.
Th. D. Pharmacie, 1987, Grenoble.
- 43- MACIAS J.M., MARTIN W.J., LLOYD C.W.
Stability of morphine sulfate and meperidine hydrochloride in a parenteral nutrient formulation.
Am. J. Hosp. Pharm., 1985, 42, 1087-1094.
- 44- MAGNAM J., MARTIN J.P.
Les anticancéreux sont-ils compatibles avec les matières plastiques?
Lettre QS cancérologie, Déc 1988, 72.
- 45- MASON N.A., CLINE S., HYNECK M.L. et al.
Factors affecting diazepam infusion: solubility, administration-set composition and flow-rate.
Am. J. Hosp. Pharm., 1981, 38, 1449-1454.

- 46- MATHOT F., BONNARD J., HANS P., BOSLY J.
Les perfusions de nitroglycérine. Etude de l'absorption par différents matériaux plastiques.
J. Pharm. Belg., 1980, 35, 389-393.
- 47- MITRANO F.P., NEWTON D.W.
Factors affecting insulin adherence to type I glass bottles.
Am. J. Hosp. Pharm., 1982, 39, 1491-1495.
- 48- MUNSON J.W., KUBIAK E.J., COHON M.S.
Cytosine arabinoside stability in intravenous admixtures with sodium bicarbonate and in plastic syringes.
Drug Intell. and Clin. Pharm., 1982, 16, 765-767.
- 49- NATION R.L., HACKETT L.P., DUSCI L.S.
Uptake of clonazepam by plastic intravenous infusion bags and administration sets.
Am. J. Hosp. Pharm., 1983, 40, 1692-1693.
- 50- NEWTON D.W., NARDUCCI W.A., LEET W.A., UEDA C.T.
Lorazepam solubility in and sorption from intravenous admixture solutions.
Am. J. Hosp. Pharm., 1983, 40, 424-427.
- 51- NIX D.E., THARPE W.N., FRANCISCO G.E.
Effects of presaturation on nitroglycerin delivery by polyvinyl chloride infusion sets.
Am. J. Hosp. Pharm., 1984, 41, 1835-1837.
- 52- PARKER W.A., McCARA M.E.
Compatibility of diazepam with intravenous fluid containers and administration sets.
Am. J. Hosp. Pharm., 1980, 37, 496-500.

- 53- PARKER W.A., MORRIS M.E., SHEARER C.A.
Incompatibility of diazepam injection in plastic intravenous bags.
Am. J. Hosp. Pharm., 1979, 36, 505-507.
- 54- PETRE J.V., COCHRAN T.G.
Nitroglycerin loss from intravenous solutions administered with a volumetric infusion pump.
Am. J. Hosp. Pharm., 1982, 39, 1328-1330.
- 55- PINGUET F., FAVRE G., CANAL P., SOULA G.
La stabilité des médicaments anticancéreux dans les solutés injectables.
Lyon pharmaceutique, 1988, 39, 219-223.
- 56- PORTER W.R., JOHNSON C.A., COHON M.S., GILLESPIE W.
Compatibility and stability of clindamycin phosphate with intravenous fluids.
Am. J. Hosp. Pharm., 1983, 40, 91-94.
- 57- POSTAIRE E.
Les matières plastiques à usage pharmaceutique et médico-chirurgical.
Association de Pharmacie Hospitalière de l'Île-de-France.
Ed. Médicales internationales, t1 1986, t2 1987.
- 58- PTACHUNSKI R.J., LOGNE L.W.
Stability and availability of cyclosporine in 5% dextrose injection or 0,9% sodium chloride injection.
Am. J. Hosp. Pharm., 1986, 43, 94-97.
- 59- PTACHCINSKI R.J., WALKER S., BURCKART G.J., VENKATAR R.
Stability and availability of cyclosporine stored in plastic syringes.
Am. J. Hosp. Pharm., 1986, 43, 692-694.

- 60- QUEBBEMAN E.J. et al.
Stability of fluorouracil in plastic containers used for continuous infusion at home.
Am. J. Hosp. Pharm., 1984, 41, 1153-1156.
- 61- RAY J.B., NEWTON D.W., NYE M.T., LEET W.A.
Droperidol stability in intravenous admixtures.
Am. J. Hosp. Pharm., 1983, 40, 94-97.
- 62- REMON J.P., BOGAERT M.G.
Perte de trinitrine et de dinitrate d'isosorbide en perfusion: revue de la littérature et recommandations pratiques.
La Pharmacie Hospitalière Française, 1984, 70, 359-361.
- 63- RHODES R.S., RHODES P.J., Mc CURDY H.H.
Stability of meperidine hydrochloride, promethazine hydrochloride and atropine sulfate in plastic syringes.
Am. J. Hosp. Pharm., 1985, 42, 112-115.
- 64- RILEY C.M., JAMES M.J.
Stability of intravenous admixtures containing aztreonam and cefazolin.
Am. J. Hosp. Pharm., 1986, 43, 925-927.
- 65- ROBERTS M.S., COSSUM P.A., KOWALUK E.A., POLACK A.E.
Factors affecting the availability of organic nitrates from plastic infusion systems: structure of organic nitrates, nature of plastic and effect of temperature.
Int. Pharm., 1983, 17, 145-159.
- 66- RUSMIN S., DE LUCA P.P., WELTON S. et al.
Effect of inline filtration on the potency of drugs administered intravenously.
Am. J. Hosp. Pharm., 1977, 34, 1071-1074.

- 67- SEITZ D.J., ARCHAMBA J.R., KRESEL J.J.
Stability of tobramycin sulfate in plastic syringes.
Am. J. Hosp. Pharm., 1980, 37, 1614-1615.
- 68- SMITH F.M., NUESSELE N.O.
Stability of diazepam injection repacked in glass unit-dose syringes.
Am. J. Hosp. Pharm., 1982, 39, 1687-1690.
- 69- SOUNEY P.F., BRAUN L., STEELE L., FANIKOS J.
Stability of bacitracine solution frozen in glass vials or plastic syringes.
Am. J. Hosp. Pharm., 1987, 44, 1125-1126.
- 70- SYLVESTRI M.F., MAKOID M.C., ADAMS S.C.
Stability of dicloxacillin sodium oral suspension stored in polypropylene syringes.
Am. J. Hosp. Pharm., 1987, 44, 1401-1405.
- 71- TIPPLE M., SHADOMY S.
Stability of amphotericin B in polyvinyl chlorhite intravenous infusion bags.
Am. Rev. Resp. Dis., 1975, 112, 145-146.
- 72- TOUZAIN-MAJCHERCZYK C.
Matériaux plastiques à usage pharmaceutique:
Interactions avec les médicaments, identification et structure des produits de dégradation des antioxydants irradiés aux rayonnements β et γ .
Th. de 3^{ème} cycle, Paris XI, 1985, n° 20.
- 73- TRISSEL L.A.
Handbook on injectable drugs.
ed. American Society of Hospital Pharmacists, 1983.

- 74- TUNBRIDGE L.J.
Stability of diluted heparine-Na stored in plastic syringes.
Am. J. Hosp. Pharm., 1981, 38, 1001-1004.
- 75- TUNG E.C., GURWICH E.L., SULA J.A., KODACK M.
Stability of five antibiotics in plastic intravenous solution
containers of dextrose and sodium chloride.
Drug Intell and clin. Pharm., 1980, 14, 848-850.
- 76- TWARDOWSKI Z.J.; NOLPH K.D. et al.
Insulin binding to plastic bags, a methologic study.
Am. J. Hosp. Pharm., 1983, 40, 575-579.
- 77- TWARDOWSKI Z.J.; NOLPH K.D. et al.
Nature of insulin binding to plastic bags.
Am. J. Hosp. Pharm., 1983, 40, 575-579.
- 78- TWARDOWSKI Z.J., NOLPH K.D., McGARY T.J., MOORE H.L.
Influence of temperature and time on insulin adsorption to plastic
bags.
Am. J. Hosp. Pharm., 1983, 40, 583-586.
- 79- WAGENKNECHT D.M., BAASKE D.M., ALAM A.S. et al.
Stability of nitroglycerin solutions in polyolefin and glass
containers.
Am. J. Hosp. Pharm., 1984, 41, 1807-1811.
- 80- WEIRS S.J., MYERS V.A.S.
Sorption of amiodarone to polyvinyl chloride infusion bags and
administration sets.
Am. J. Hosp. Pharm., 1985, 42, 2679-2683.

- 81- WELTY T.E., CLOYD J.C., ABDEL-MONEM M.M.
Delivery of paraldehyde in 5% dextrose and 0,9% sodium chloride injections through polyvinyl chloride I.V. sets and burettes.
Am. J. Hosp. Pharm., 1988, 45, 131-135.
- 82- WIDEROET.E., SMEBY L.C., BERG K.L. et al.
Intraperitoneal (I^{125}) insulin absorption during intermittent and continous peritoneal dialysis.
Kidney Int., 1983, 23, 22-28.
- 83- WILSON T.D., FORDE M.D., CRAIN A.V.R.
Stability of milrinone in 0,45% sodium chloride; 0,9% sodium chloride or 5% dextrose injections.
Am. J. Hosp. Pharm., 1986, 43, 2218-2220.
- 84- YAHYA A.M., Mc ELNAY J.C., D'ARCY P.F.
Investigation of chloroquine binding to plastic materials.
Int. J. Pharm., 1986, 34, 137-143.
- 85- YLIRUUSI J.K. et al.
Effect of tubing length on adsorption of diazepam to PVC administration sets.
Am. J. Hosp. Pharm., 1986, 43, 2789-2794.
- 86- YLIRUUSI J.K., SOTHMANN A.G., LAINE R.H. et al.
Sorpitive loss of diazepam and nitroglycerin from solutions to three types of containers.
Am. J. Hosp. Pharm., 1982, 39, 1018-1021.
- 87- YLIRUUSI J.K., VOTILA J.A., KRISTOFFERSON E.R.
Effect of flow-rate and type of I.V. container on adsorption of diazepam to I.V. administration systems.
Am. J. Hosp. Pharm., 1986,43, 2795-2799.

- 88- YU-HING TU, STILES M.L., ALLEN L.V et al.
Stability of amoxicillin trihydrate-potassium clavulanate in
original containers and unit dose oral syringes.
Am. J. Hosp. Pharm., 1988, 45, 1092-99.
- 89- ZELL M., PAONE R.P.
Stability of insulin in plastic syringes.
Am. J. Hosp. Pharm., 1983, 40, 637-638.

AUTORISATION D'IMPRESSION

De la Thèse dont l'intitulé est :
Etude des interactions entre les médicaments et
les plastiques utilisés pour l'administration
parentérale.

CANDIDAT : M.^{elle} Isabelle Gaudart

VU

GRENOBLE, le 5 juin 89

Le Président du Jury



VU

GRENOBLE, le 14 juin 1989

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine



RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS

Les interactions entre les médicaments et le matériel médico-chirurgical d'administration parentérale peuvent entraîner des pertes importantes de principe actif.

La cinétique d'apparition de ces pertes permet de distinguer 3 types de phénomènes : l'adsorption, l'absorption et la perméation.

Ces pertes sont plus fréquentes lors d'un contact avec le polychlorure de vinyle mais le comportement des médicaments face au polyéthylène, au polypropylène et aux esters de cellulose est à surveiller.

MOTS-CLES EN FRANCAIS (1 mot-clé par case, 40 caractères maximum)

Plastiques	Adsorption
Polychlorure de vinyle	Absorption
Polyéthylène	
Polypropylène	