



HAL
open science

Optimisation de l'administration des médicaments injectables en soins intensifs : de la pratique clinique à la réalisation d'études de stabilité

Elise d'Huart

► **To cite this version:**

Elise d'Huart. Optimisation de l'administration des médicaments injectables en soins intensifs : de la pratique clinique à la réalisation d'études de stabilité. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297911

HAL Id: hal-03297911

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297911>

Submitted on 23 Jul 2021

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 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 : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.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/V2/leg/leg_droi.php

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

UNIVERSITE DE LORRAINE
2019

FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 14 juin 2019

par Elise D'HUART

née le 04 décembre 1992

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en PHARMACIE

**Optimisation de l'administration des médicaments injectables
en soins intensifs : de la pratique clinique à la réalisation
d'études de stabilité.**

Membres du Jury

Président	Pr. Béatrice DEMORE	PU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine et CHRU de Nancy.
Directeur	Dr. Jean VIGNERON	PH, Pharmacien, CHRU de Nancy.
Co-directeur	Pr. Béatrice DEMORE	PU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine et CHRU de Nancy.
Juges	Pr. Igor CLAROT	PU en Chimie analytique, Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine.
	Pr. Pascal ODOU	PU-PH en Pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie de Lille, Université de Lille 2 et CHRU de Lille.

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2019**

FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 14 juin 2019

par Elise D'HUART

née le 04 décembre 1992

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de
THESE pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en PHARMACIE

**Optimisation de l'administration des médicaments injectables
en soins intensifs : de la pratique clinique à la réalisation
d'études de stabilité.**

Membres du Jury

Président	Pr. Béatrice DEMORE	PU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine et CHRU de Nancy.
Directeur	Dr. Jean VIGNERON	PH, Pharmacien, CHRU de Nancy.
Co-directeur	Pr. Béatrice DEMORE	PU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine et CHRU de Nancy.
Juges	Pr. Igor CLAROT	PU en Chimie analytique, Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine.
	Pr. Pascal ODOU	PU-PH en Pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie de Lille, Université de Lille 2 et CHRU de Lille.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Marie-Paule SAUDER

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référent dotation sur projet (DSP)

Dominique DECOLIN

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Pharma Plus ENSIC

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSAIA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSGSI

Xavier BELLANGER

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Igor CLAROT

Commission d'agrément des maîtres de stage

Luc FERRARI

ERASMUS

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

PROFESSEURS EMERITES

Chantal FINANCE

Jeffrey ATKINSON

Francine PAULUS

Max HENRY

Claude VIGNERON

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Monique ALBERT

Pierre DIXNEUF

Mariette BEAUD

Chantal FINANCE

François BONNEAUX

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérald CATAU

Thérèse GIRARD

Jean-Claude CHEVIN

Michel JACQUE

Jocelyne COLLOMB

Pierre LABRUDE

Bernard DANGIEN

Vincent LOPPINET

Marie-Claude FUZELLIER

Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie

Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAÏ	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

***À madame le Professeur Béatrice Demoré,
Présidente du jury et co-directrice de ma thèse,***

Professeur en Pharmacie clinique, Faculté de pharmacie de Nancy, Université de Lorraine,
Chef de pôle de la Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier Régional Universitaire
de Nancy.

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos précieux conseils, votre soutien apporté durant ce travail ainsi que tout au long de mon cursus. Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect pour votre engagement auprès des étudiants et vos immenses compétences.

Au Docteur Jean Vigneron,

Directeur de ma thèse,

Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy.

Vous me faites l'honneur de m'encadrer dans ce travail de thèse avec enthousiasme. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce travail ainsi que de nombreux autres projets tout aussi passionnants. Vous m'avez fait découvrir et surtout aimer le monde de la « stabilité médicamenteuse » avec Stabilis[®]. Je vous remercie pour votre grande disponibilité, le partage de vos connaissances, votre écoute et vos précieux conseils. Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

À monsieur le Professeur Igor Clarot,

Membre du jury,

Professeur en Chimie analytique, Faculté de pharmacie de Nancy, Université de Lorraine.

Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de participer à ce jury.

Veillez recevoir l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

À monsieur le Professeur Pascal Odou,

Membre du jury,

Professeur en Pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie de Lille, Université de Lille 2,
Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury et de juger mon travail.

Votre expérience est un exemple pour moi. Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Maman et Papa,

Ces quelques lignes ne suffiront pas pour vous dire à quel point je vous remercie pour votre soutien inconditionnel, votre amour, vos conseils et vos encouragements. Merci pour ces belles études que vous m'avez permis de réaliser, de m'avoir toujours poussé vers le haut et pour votre présence au quotidien.

À mes sœurs adorées, Angélique, Claire et Marie-Caroline (ou Poumi),

Merci infiniment à chacune de vous pour votre soutien et votre amour. J'ai beaucoup de chance de vous avoir toutes les trois, merci d'être toujours présentes pour moi. A notre belle famille, sans oublier Furax, Holly et Tintin.

À Rémi, mon filou,

Merci pour ton amour, ton soutien tout au long de mes études ainsi que de m'avoir supporté pendant tout ce travail. Merci pour tous les moments passés ensemble et pour ceux à venir.

À mon parrain, Jean-Noël et Pierrette, merci de m'accompagner depuis mon plus jeune âge. Vive l'île de Ré !

À Brigitte, merci pour ta présence et ton soutien depuis toujours.

À Océane et Victoria, vous êtes présentes depuis le tout début et pour encore de nombreuses années. Je n'aurai pas pu rêver meilleures amies durant ces années de faculté. Merci à toutes les deux d'avoir rendu ces années aussi belles. Merci de votre soutien inconditionnel.

À Esther, une très belle rencontre pendant cet internat, merci pour ton amitié. Tu es toujours présente pour moi, merci pour tes précieux conseils. Bientôt notre reconversion en tant que joueuses de tennis professionnelles, nous avons toutes nos chances !

À Florence, merci pour ta joie de vivre, ton écoute, tes mots rassurants et tes précieux conseils. J'ai énormément de chance de te compter parmi mes amis. Bientôt une nouvelle escapade réthaise et encore pleins d'autres !

À Sophie M, ma co-équipière Stabilis[®], merci pour ta gentillesse, ta bienveillance, ta bonne humeur permanente et pour ta présence lors de nos escapades (congrès, masterclass, et sans oublier le bodycombat).

À Céline et Luce, merci pour vos précieux conseils et nos petits repas entre filles que j'adore.

À Alix, merci pour ton amitié depuis tant d'années.

À Camille C, même à l'autre bout du monde tu es toujours là pour moi. Merci pour ton amitié, tu me manques.

À tous mes co-internes, Axelle pour ta bonne humeur et ton amitié, **Pierre**, pour ton déhanché inimitable, **Kévin, Clément, Cyrielle, Quentin C, Justine, Emilie, Claire, Anne-Laure, Andréa, Jérémy, Mélanie, Florine, Charles, Fabien, Abde, Lounisse, Taghla, Benoît, Yann-Eric, Pauline, Sophie R, Caroline, Quentin G, Matthieu, Anne-Sophie, Gabriel, Sandra, Julia, Laure, Arnaud, Anais, Gwendoline, François et tous les nouveaux.**

Eric, qui me supporte depuis la 2^{ème} année de faculté, ta prochaine mission est de m'organiser un super circuit à la Réunion.

Vincent, ton accent du sud me manque, cet internat n'aurait pas pu mieux commencer qu'à tes côtés.

Marie B et Marie R, il nous aura fallu attendre l'internat pour apprendre à se connaître, merci pour nos petits repas à midi qui m'ont permis de décompresser pendant ce travail.

À Franck, Hubert et Nathalie, merci pour votre accueil au laboratoire de contrôle de la PUI du CHRU de Nancy, pour votre aide dans la réalisation de ce travail de thèse et tous les autres projets. Sans vous, je n'y serais pas arrivée ! Merci pour votre écoute et votre partage.

À Cindy, merci pour ton écoute, tes encouragements et de me faire autant rire.

À mes amis messins, Morgane, Camille G, Manon, Tiffany, Valentin, Vivien, Thomas, Mastran, Anthony, Julien, merci de me faire penser à autres choses que la pharmacie.
Paul, merci pour ton amitié et d'être toujours là pour moi.

À toutes les équipes pharmaceutiques, médicales et paramédicales que j'ai pu rencontrer au cours de mon parcours,

À Madame Gautrot et toute l'équipe de la Pharmacie des Arches,

À toute l'équipe de la Pharmacie de la Maternité Régionale de Nancy du CHRU de Nancy,

À toute l'équipe de la Pharmacie du CHRU de Nancy,

À toute l'équipe de la Pharmacie du CHR de Metz-Thionville, notamment l'équipe de la stérilisation,

À toute l'équipe du service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHRU de Nancy,

À toute l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy,

Merci pour votre accueil chaleureux à chacun de mes stages où j'ai tant appris.

À toute l'équipe du service de Réanimation médicale, de Réanimation PICARD et de Réanimation cardiaque des Hôpitaux de Brabois, pour leur aide dans la réalisation de ce travail.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	1
LISTE DES TABLEAUX.....	3
LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES ANNEXES	5
INTRODUCTION.....	7
PARTIE THEORIQUE : Contexte.....	8
I. Prise en charge médicamenteuse en soins intensifs	8
I.1 Définition	8
I.2 Erreurs médicamenteuses	8
I.2.1 Définition	8
I.2.2 Erreurs d'administration en soins intensifs.....	9
I.3 Administration des médicaments injectables	11
I.3.1 Dispositifs médicaux pour l'abord veineux.....	11
I.3.2 Dispositifs médicaux pour l'administration des médicaments injectables.....	14
I.4 Médicaments injectables en soins intensifs	17
I.4.1 Antibiotiques	18
I.4.2 Médicaments de cardiologie	20
I.4.3 Médicaments agissant sur la douleur et la sédation	24
I.4.4 Autres médicaments.....	27
II. Stabilité et compatibilité médicamenteuses	30
II.1 Définitions	30
II.2 Recommandations internationales et Guidelines	31
II.2.1 Pharmacopée européenne, Food and Drug Administration, National Health Service.....	31
II.2.2 International Conference on Harmonisation (ICH) Guidelines.....	31
II.2.3 Conférence de consensus européenne.....	32
II.2.4 Guide méthodologique des études de stabilité des préparations	32

II.3	Critères de stabilité	33
II.3.1	Détermination de la stabilité chimique	33
II.3.2	Détermination de la stabilité physique	33
II.3.3	Mode de dégradation d'une molécule.....	34
II.3.4	Facteurs influençant la stabilité médicamenteuse	36
II.4	Conséquences cliniques d'une incompatibilité/instabilité médicamenteuse	38
II.5	Ouvrage de référence et base de données	39
II.5.1	ASHP's (American Society of Health System Pharmacists) Handbook on Injectable Drugs®	39
II.5.2	Base de données Stabilis®.....	39
II.5.3	« Stabilité des médicaments injectables en perfusion ».....	40
II.5.4	King Guide to Parenteral Admixtures	40
	OBJECTIFS DE CETTE THÈSE	41
	PARTIE PRATIQUE : Travaux réalisés	42
I.	Étude observationnelle prospective.....	42
I.1	Introduction	42
I.2	Objectifs.....	42
I.3	Matériels et méthodes.....	43
I.3.1	Organisation générale de l'étude	43
I.3.2	Collecte des données.....	43
I.3.3	Comparaison aux données de la littérature	44
I.4	Résultats.....	46
I.4.1	Étude observationnelle prospective menée au CHRU de Nancy.....	46
I.4.2	Administration par perfusion continue	46
I.4.3	Administration par perfusion en Y	48
I.4.4	Mélange de médicaments injectables dans un même contenant	48
I.5	Conclusion	49
II.	Incompatibilités physiques : tests en laboratoire	52
II.1	Introduction	52

II.2	Objectifs	52
II.3	Matériels et méthodes	52
II.4	Résultats	53
II.5	Conclusion	54
III.	Études de stabilité physico-chimique	55
III.1	Céfotaxime	55
III.1.1	Introduction	55
III.1.2	Objectifs	55
III.1.3	Matériels et méthodes	56
III.1.4	Résultats	56
III.1.5	Conclusion	57
III.2	Noradrénaline	58
III.2.1	Introduction	58
III.2.2	Objectifs	58
III.2.3	Matériels et méthodes	58
III.2.4	Résultats	59
III.2.5	Conclusion	60
III.3	Vancomycine	61
III.3.1	Introduction	61
III.3.2	Objectifs	61
III.3.3	Matériels et méthodes	62
III.3.4	Résultats	62
III.3.5	Conclusion	63
III.4	Néfopam et mélange néfopam-dropéridol	64
III.4.1	Introduction	64
III.4.2	Objectifs	64
III.4.3	Matériels et méthodes	64
III.4.4	Résultats	65
III.4.5	Conclusion	65

DISCUSSION.....	66
I. La stabilité médicamenteuse : une des missions du pharmacien hospitalier.....	66
I.1 Réalisation d'étude de stabilité et d'incompatibilité en laboratoire	66
I.2 Les études de stabilité et de compatibilité médicamenteuses au service de la pharmacie clinique.....	69
I.2.1 Tableau d'incompatibilités	71
I.2.2 Standardisation des procédures de montage des tubulures et d'administration des médicaments injectables	72
I.3 Facteurs limitant la mission du pharmacien.....	74
CONCLUSION.....	76
ANNEXES	78
BIBLIOGRAPHIE	193

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HMF : 5-hydroxyméthylfurfural
AAMB : Association des Agents de Maintenance Biomédicale
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AFIB : Association Française des Ingénieurs Biomédicaux
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APHB : Association des Pharmaciens Hospitaliers de Belgique
ASHP: American Society of Health System Pharmacists
BPP : Bonnes Pratiques de Préparations
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance
CVC : Cathéter Veineux Central
CVP : Cathéter Veineux Périphérique
EAHP : European Association of Hospital Pharmacists
EDTA : Acide éthylène-diamine-tétra-acétique
EIG : Événement Indésirable Grave
ENEIS : Enquête Nationale sur Les Événements Indésirables liés aux Soins
GABA : Acide γ -aminobutyrique
GERPAC : Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée
GSASA : Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux
G5% : Glucose 5%
HAS : Haute Autorité de Santé
ICH : International Conference on Harmonisation
IVD : Injection Intraveineuse directe
NaCl 0,9% : chlorure de sodium 0,9%
NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique
NP : Nutrition Parentérale
OAP : Œdème Aigu du Poumon
PEBD : Polyéthylène Basse Densité
PECM : Prise En Charge Médicamenteuse
PICC : Peripherally Inserted Central Catheter
PSE : Pousse Seringue Électrique
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
PVC : Polychlorure de Vinyle
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SCA : Syndrome Coronarien Aigu
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique
SRLF : Société de Réanimation de Langue Française
TNA : Total Nutrient Admixture
TPN : Total Parenteral Nutrition Admixture
VVC : Voie Veineuse Centrale

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Critères de classification des médicaments administrés en perfusion continue, des paires de médicaments administrés par perfusion en Y et des mélanges de médicaments observés en soins intensifs, après analyse de la littérature.	45
Tableau II : Les cinq classes pharmacologiques les plus administrées en perfusion continue.	47
Tableau III : Médicaments administrés en perfusion continue, sans données de stabilité physico-chimiques dans la littérature.	47

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Position d'un cathéter veineux central par voie sous clavière	11
Figure 2 : Cathéter veineux central.....	12
Figure 3 : Cathéter veineux périphérique.....	13
Figure 4 : Arbre décisionnel pour l'abord veineux disponible au CHRU de Nancy.....	14
Figure 5 : Exemple de perfuseur par gravité	15
Figure 6 : Exemple de rampes à 3 robinets.....	15
Figure 7 : Exemple de prolongateur à 3 voies.....	16
Figure 8 : Exemple de pousse-seringue électrique.....	17
Figure 9 : Formule chimique de noyau β -lactame.....	19
Figure 10 : Formule chimique de l'amiodarone	21
Figure 11: Formule chimique de l'isoprénaline	23
Figure 12 : Guide méthodologique des études de stabilité des préparations - Partie 1 : préparations liquides.....	32
Figure 13 : Réaction d'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique	34
Figure 14 : The Handbook on Injectable Drugs® (20 th Edition)	39
Figure 15 : Page d'accueil de la base de données Stabilis® (www.stabilis.org).....	40
Figure 16 : Exemple de schéma d'administration observé en service de soins intensifs.....	46
Figure 17 : Paires de médicaments perfusés en Y : comparaison avec les données de compatibilité physique disponibles dans la littérature	48
Figure 18 : Stabilité des solutions de céfotaxime à 83,3 et 125 mg/mL diluées dans du NaCl 0,9% ou du G5%, pendant 12 heures.....	57
Figure 19 : Stabilité des solutions de noradrénaline à 0,5 et 1,16 mg/mL à l'abri ou non de la lumière, pendant 48 heures.	59
Figure 20 : Stabilité des solutions de vancomycine à 62,5 et 83,3 mg/mL, diluées dans du NaCl 0,9% ou du G5%, pendant 48 heures.	63
Figure 21 : Stabilité d'un mélange de néfopam à 2,5 mg/mL et de dropéridol à 52 μ g/mL, pendant 48 heures.	65
Figure 22 : Exemple de tableau d'incompatibilités réalisé sur Stabilis®.....	72
Figure 23: Exemple de dispositif de perfusion multiaccès (Edelvaiss-Multiline ; Doran International, Toussieu, France).....	74

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de recueil des données.

Annexe 2 : Lettre d'information aux chefs de service et cadre de santé.

Annexe 3 : Médicaments injectables observés, administrés en continu.

Annexe 4 : Liste des paires de médicaments observés lors des perfusions en Y.

Annexe 5 : Données acceptées pour publication. *D'Huart E, Vigneron J, Demoré B. Physical compatibility of intravenous drugs commonly used in Intensive Care Units: an observational study and physical compatibility laboratory tests on anti-infective drugs. Pharm Technol Hosp Pharm 2019; 4,1: 29-40.*

Annexe 6 : Communication affichée présentée lors du 24th congrès de l'EAHP (mars 2019), intitulée *Physical Compatibility of Intravenous (IV) Anti Infective Drugs with Medications Commonly Used in Intensive Care Units (ICUs).*

Annexe 7 : Données acceptées pour publication. *D'Huart E, Vigneron J, Blaise F, Charmillon A, Demoré B. Physicochemical stability of Cefotaxime sodium in Polypropylene Syringes at High Concentrations for Intensive Care Units. Pharm Technol Hosp Pharm 2019.*

Annexe 8 : Communication affichée présentée lors du 24th congrès de l'EAHP (mars 2019), intitulée *Physicochemical stability of Cefotaxime sodium in Polypropylene Syringes at High Concentrations for Intensive Care Units.*

Annexe 9 : Données acceptées pour publication. *D'Huart E, Vigneron J, Clarot I, Demoré B Physicochemical stability of norepinephrine in polypropylene syringes at high concentrations for intensive care units. Ann Pharm Fr 2019;77:212-221.*

Annexe 10 : Communication affichée présentée lors du 24th congrès de l'EAHP (mars 2019), intitulée *Physicochemical stability of Norepinephrine bitartrate in Polypropylene Syringes at High Concentrations for Intensive Care Units.*

Annexe 11 : Données acceptées pour publication. *D'Huart E, Vigneron J, Charmillon A, Clarot I, Demoré B. Physicochemical stability of Vancomycin at High Concentrations in Polypropylene Syringes for Intensive Care Units. Can J Hosp Pharm 2019.*

Annexe 12 : Communication affichée présentée lors du 24th congrès de l'EAHP (mars 2019), intitulée *Physicochemical stability of Vancomycin Hydrochloride in Polypropylene Syringes at High Concentrations for Intensive Care Units.*

Annexe 13 : Données acceptées pour publication. *D'Huart E, Vigneron J, Clarot I, Demoré B. Physicochemical Stability of a Nefopam and Nefopam-Droperidol Solutions in Polypropylene Syringes for Intensive Care Units. European Journal of Hospital Pharmacy.*

Annexe 14 : Communication affichée présentée lors du Congrès Francophone de Pharmacie Hospitalière (Hopipharm), SYNPREFH (mai 2019) intitulée *Étude de stabilité physico-*

chimique d'une solution de néfopam et d'un mélange néfopam-dropéridol dilués en seringues polypropylène pour les services de soins intensifs.

INTRODUCTION

La gestion des risques fait partie intégrante de la démarche qualité des établissements de santé. Des stratégies visant à améliorer la qualité et la sécurité de la prise en charge médicamenteuse (PECM) sont mises en place afin de diminuer le risque d'erreurs.

Pour les patients hospitalisés, l'une des voies d'administration médicamenteuse la plus utilisée est la voie injectable. Lors de l'étape d'administration médicamenteuse, la stabilité physico-chimique et la compatibilité physique des médicaments injectés de manière concomitante dans une même ligne de perfusion doivent être des éléments maîtrisés.

Pour les services de réanimation, le risque d'erreur lors de l'administration est encore plus conséquent en raison de la gravité de l'état clinique des patients hospitalisés dans ces unités de soins. De surcroît, le nombre de médicaments injectables administrés à un même patient y est important et le nombre de voies d'abord veineux limité. De fortes posologies sont souvent employées chez des patients nécessitant une restriction hydrique, entraînant des concentrations de médicaments administrés élevées. La problématique de stabilité et de compatibilité médicamenteuse y est importante. La non-maîtrise de ces notions peut entraîner de grandes conséquences cliniques. L'administration d'un médicament ayant perdu plus de 10% de sa concentration initiale en raison d'une instabilité chimique peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique. La dégradation d'un médicament peut également entraîner la formation d'un produit toxique pouvant avoir des conséquences délétères pour le patient. La formation d'un précipité résultant d'une incompatibilité médicamenteuse peut obstruer la voie de perfusion ou même atteindre la circulation sanguine.

Notre travail s'inscrit dans une stratégie d'optimisation de l'étape d'administration des médicaments injectables du point de vue des incompatibilités et des instabilités médicamenteuses, dans les services de réanimation, en répondant de manière adaptée aux besoins des professionnels de santé dans leur pratique clinique. Une première étape de ce travail a consisté à réaliser un état des lieux des phases d'administration des médicaments injectables dans trois services de réanimation adultes du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy (CHRU). Une seconde étape avait pour objectif d'analyser si les données de la littérature permettaient de valider les pratiques infirmières observées. Cette phase a été complétée par la réalisation d'études de stabilité physico-chimique et de tests de compatibilité en laboratoire pour répondre aux besoins cliniques en l'absence de données disponibles ou de données controversées.

I. Prise en charge médicamenteuse en soins intensifs

I.1 Définition

La PECM se résume en quatre étapes successives pouvant impliquer plusieurs acteurs :

- la prescription médicale ;
- la dispensation pharmaceutique ;
- l'administration du médicament ;
- le suivi et la réévaluation.

La PECM est un processus complexe notamment par la diversité des pathologies, leur degré d'urgence, leur gravité couplée à la diversité des thérapeutiques, aux terrains des patients et à l'intervention de différents acteurs de santé [HAS, 2013].

I.2 Erreurs médicamenteuses

I.2.1 Définition

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) définit l'erreur médicamenteuse comme étant : « l'omission ou la réalisation d'un acte non intentionnel impliquant un médicament durant le processus de soins » et « peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient ». Par définition, une erreur médicamenteuse est un événement évitable pouvant toucher chacune des étapes de la PECM.

En 2009, une Enquête Nationale sur Les Événements Indésirables liés aux Soins (ENEIS) met en évidence que les événements indésirables graves (EIG) liés aux médicaments représentent 32,9% de la totalité d'EIG liés aux soins et parmi les EIG liés aux médicaments, 51,2% sont considérées comme évitables.

L'une des missions principales de la Haute Autorité de Santé (HAS) est l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Au travers de la certification, la HAS impose notamment :

- que l'établissement de santé dispose d'une politique de management de la PECM ;

- et qu'il mène régulièrement des actions de sensibilisation et de formation aux erreurs médicamenteuses.

En 2013, l'HAS élabore également un guide s'inscrivant dans un projet de sécurisation de la PECM du patient. Ce guide, composé de cinq parties, a pour objectif d'élaborer des recommandations pour l'administration des médicaments et de fournir des outils d'auto-évaluation et de sécurisation pour les professionnels de santé [HAS, 2013].

La loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST) adoptée le 21 juillet 2009 impose à tous les établissements de santé une mission de sécurisation et de qualité des soins.

I.2.2 Erreurs d'administration en soins intensifs

En 2008, un guichet des erreurs médicamenteuses est créé par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), actuellement ANSM. Cette structure permet la réception et la gestion des signalements d'erreur ou de risque d'erreur médicamenteuse. Il est alors observé que 57% des erreurs médicamenteuses déclarées sont des erreurs d'administration.

Les erreurs d'administration peuvent être de plusieurs origines [Kopp *et al.*, 2006] :

- Erreur de dose ;
- Erreur de médicament ;
- Erreur de voie d'administration ;
- Horaire, fréquence d'administration incorrecte ;
- Interactions ;
- Incompatibilité médicamenteuse ;
- Omission d'un traitement.

Les patients hospitalisés dans des unités de soins intensifs constituent une population à risque plus élevé d'erreur médicamenteuse et font l'objet d'une attention particulière [Chousterman *et al.*, 2011]. Kopp *et al.* ont mis en évidence que les services de soins intensifs présente un risque plus élevé d'erreurs médicamenteuses (19,4 pour 1000 patients/j) que les autres unités médicales (10,6 pour 1000 patients/j) ou chirurgicales (8,9 pour 1000 patients/j) [Kopp *et al.*, 2006]. L'administration des médicaments par voie orale n'est souvent pas réalisable et la voie injectable est alors l'une des voies les plus utilisées [Beydon *et al.*, 2001]. Un nombre important de médicaments intraveineux doit être injecté à un même patient avec un accès veineux limité nécessitant l'administration de plusieurs

médicaments sur la même voie. La polymédication et les montages de perfusion complexes observés en soins intensifs augmentent ce risque d'erreurs [Impicciatore *et al.*, 2001].

Moyen *et al.* reprennent les données de la littérature et réalisent une classification des facteurs de risques d'erreurs médicamenteuses en soins intensifs en trois catégories :

- Les facteurs de risques liés au patient : gravité de l'état clinique, âge extrême, hospitalisation prolongée.
- Les facteurs de risques liés aux traitements médicamenteux : nombre important de médicaments à administrer en bolus ou en perfusion continue par rapport aux autres services cliniques, complexité des montages de perfusion.
- Les facteurs de risques liés à l'environnement : *turn-over* important des patients, admissions en urgence, stress important [Moyen *et al.*, 2008].

En 2014, l'HAS décrit également les causes pouvant être à l'origine d'une erreur d'administration notamment la qualité des voies d'abord non vérifiée, la coexistence de plusieurs perfusions, l'absence de protocoles d'urgence, le glissement des tâches, le défaut de connaissance et de pratique ou encore les défaillances humaines [HAS, 2013].

Plusieurs études ont évalué la fréquence des erreurs médicamenteuses en établissement de santé. Taxis *et al.* ont évalué l'incidence des erreurs dans la préparation et l'administration des médicaments injectables. Sur 122 préparations/administrations observées, 65 erreurs (53%) ont été rapportées dont 31 erreurs d'incompatibilité entre médicaments (25%) [Taxis *et al.*, 2013]. Tissot *et al.* ont conduit une étude dans un service de réanimation médicale. Ils ont observé 2009 actes réalisés par des infirmières, de la préparation du médicament jusqu'à son administration. Sur l'ensemble de ses étapes, un taux d'erreurs médicamenteuses de 6,6 % avec 132 erreurs a été observé [Tissot *et al.*, 1999] et 18,6% des erreurs étaient une incompatibilité physico-chimique.

Une attention particulière est menée sur la gestion des risques de la perfusion intraveineuse à l'hôpital. En 2016, un travail collaboratif entre la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), l'Association Française des Ingénieurs Biomédicaux (AFIB), EuroPharmat et l'Association des Agents de Maintenance Biomédicale (AAMB) a permis d'élaborer un « Socle de Connaissances sur la Perfusion en Anesthésie Réanimation » afin de proposer des solutions pour sécuriser la perfusion de la prescription à l'administration des médicaments injectables [Bourgain *et al.*, 2016]. Une partie est

notamment consacrée aux problèmes d'incompatibilités physiques et aux facteurs influençant la stabilité.

I.3 Administration des médicaments injectables

I.3.1 Dispositifs médicaux pour l'abord veineux

Pour accéder à un abord veineux, deux voies sont possibles : la voie veineuse centrale (VVC) et la voie veineuse périphérique (VVP). Leur utilisation présente différents avantages et inconvénients et le choix de la voie est fonction de plusieurs facteurs dont principalement l'état de patient, son capital veineux et son indication.

I.3.1.1 Le cathéter veineux central (CVC)

Le CVC peut être inséré soit au niveau de la veine sous clavière, la veine fémorale ou la veine jugulaire interne [Schmalz-Ott *et al.*, 2008]. L'extrémité du cathéter est située au niveau de la veine cave supérieure ou inférieure. La mise en place d'une VVC est réalisée par un médecin sous monitoring cardiaque. Les cathéters centraux en polyuréthane ou en élastomère de silicone sont plus souvent utilisés car ces matériaux sont moins thrombogènes et moins sensibles aux phénomènes d'adhérence bactérienne que les cathéters en téflon ou en polychlorure de vinyle (PVC).

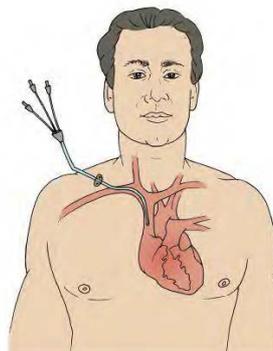


Figure 1 : Position d'un cathéter veineux central par voie sous clavière

La voie centrale est utilisée à la fois d'un point de vue diagnostique et thérapeutique. Elle permet l'administration de médicaments injectables hyperosmolaires (> 850 mOsm/L), veinotoxiques tels que certaines chimiothérapies, les nutriments parentéraux, les produits irritants ou vésicants. Son intérêt réside également dans l'administration possible de grands volumes de manière rapide [CHRU de Nancy, 2018]. La VVC peut également être utilisée

pour surveiller différents paramètres vitaux, pour réaliser des prélèvements sanguins ou pour la mise en place d'une épuration extra-rénale.

Son coût est plus élevé et le risque lié à la pose est plus important (hémorragie, pneumothorax) que lors d'un abord veineux périphérique [HUG, 2007].

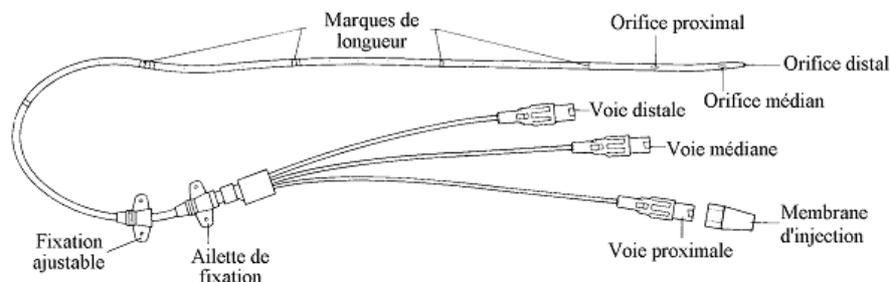


Figure 2 : Cathéter veineux central

Les CVC peuvent être caractérisés par plusieurs voies. Dans la majorité des cas, des cathéters à 3 voies sont utilisés pour les patients en soins intensifs avec une voie distale, médiane et proximale (figure 2). L'intérêt de ses trois voies réside principalement dans la diminution de risque d'incompatibilité médicamenteuse. Au sein du CHRU de Nancy, la voie proximale est utilisée pour l'administration des amines, la voie distale pour la sédation et l'analgésie notamment et la voie médiane pour le remplissage vasculaire et l'administration des autres médicaments injectables. Pour l'ensemble de ses voies, un débit de perfusion continu doit être maintenu en entretien pour limiter le risque d'obstruction.

1.3.1.2 Le cathéter central par insertion périphérique

Le cathéter central par insertion périphérique ou « *Peripherally inserted central catheter* » (PICC) présente une alternative en cas d'impossibilité de pose d'un CVC. L'insertion se fait par voie périphérique au niveau de la veine basilique, humérale ou céphalique et l'extrémité distale est située à l'entrée du cœur. Le risque de complication est moins fréquent par rapport à la pose d'un CVC.

Le *PICCline* est indiqué en cas de nécessité de disposer d'une VVC pendant une durée supérieure à 7 jours et inférieure à 3 mois, en cas de troubles de l'hémostase contre-indiquant la pose d'un CVC, en cas de contre-indication temporaire ou de refus d'une chambre implantable ou pour un traitement à domicile [CHRU de Nancy, 2018].

1.3.1.3 Le cathéter veineux périphérique (CVP)

La pose d'un CVP est réalisée par un membre du personnel infirmier dans une veine superficielle, en général du membre supérieur : la veine céphalique, cubitale ou basilique. Les CVP courts correspondent selon la norme AFNOR NF S 90-040 de 1996 à des « tubes en matière plastique ou en élastomère, d'une longueur inférieure ou égale à 80 mm, introduits par effraction dans le système vasculaire pour une durée limitée dans le temps ». La pose d'une VVP est plus simple, son coût est faible et elle présente une facilité d'entretien [HUG, 2007]. En revanche, elle présente des risques d'extravasation ou de phlébites et ne dispose que d'une seule lumière. Selon les recommandations de la HAS [HAS, 2005], la mise en place d'un CVP est limitée à 96 heures.

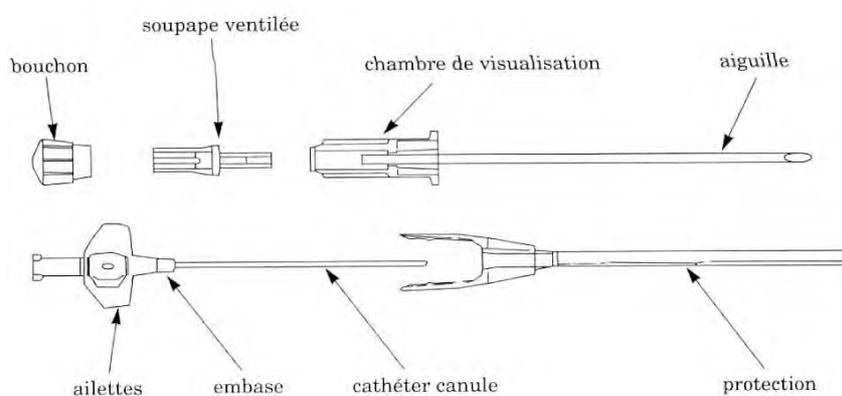


Schéma du cathéter court

Figure 3 : Cathéter veineux périphérique

1.3.1.4 Le Cathéter Veineux Périphérique Long

Le cathéter veineux périphérique long ou « *MIDline* » se caractérise par une insertion au niveau du pli du coude et une extrémité distale située en dessous de la clavicule. Sa longueur est comprise entre 10 et 15 cm [Dumortier *et al.*, 2018]. Le MID line est indiqué en cas de mauvais capital veineux, de nécessité de disposer d'une VVP pendant plus de 7 jours et moins de 30 jours ou en cas de traitement à domicile. Sa durée maximale d'implantation est de 4 semaines [CHRU de Nancy, 2018]. L'avantage du MIDline est de préserver le capital veineux du patient.

La figure 4 ci-dessous représente l'arbre décisionnel pour l'accès veineux au CHRU de Nancy.

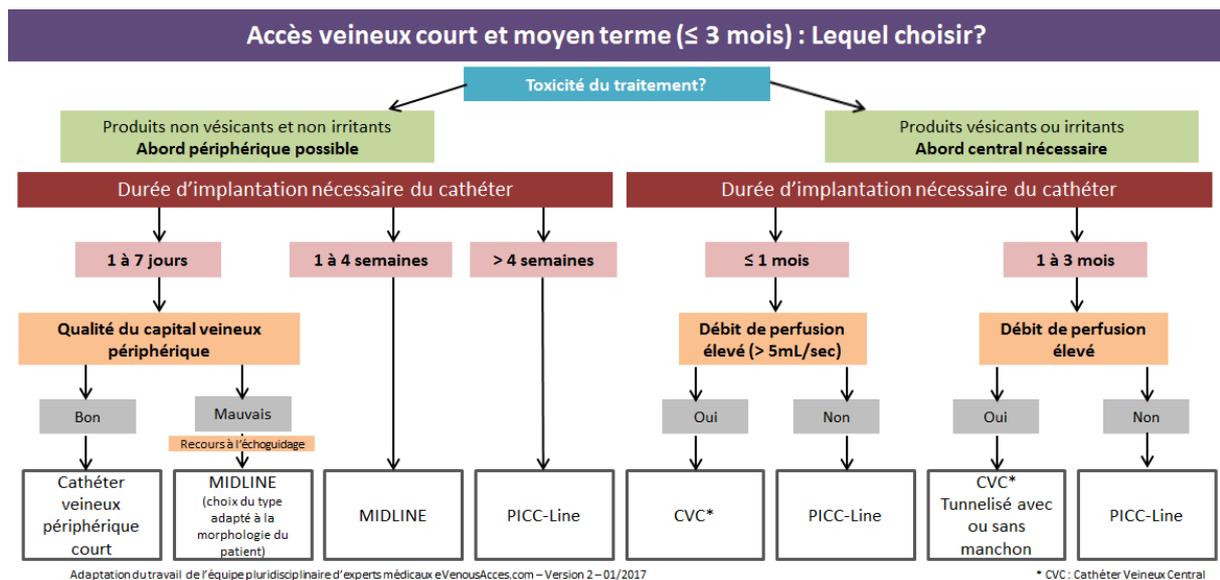


Figure 4 : Arbre décisionnel pour l'abord veineux disponible au CHRU de Nancy.

1.3.2 Dispositifs médicaux pour l'administration des médicaments injectables

Parmi les dispositifs permettant l'administration des médicaments injectables, on distingue trois grandes catégories : les dispositifs à écoulement par gravité, les dispositifs de perfusion actifs nécessitant une source d'énergie électrique et les diffuseurs à membrane élastomérique ou à ressort [Bourgain *et al.*, 2016]. Les deux premières catégories sont fréquemment observées en unité de soins intensifs et sont décrites dans la partie ci-dessous.

1.3.2.1 Dispositifs pour l'écoulement par gravité

Le perfuseur par gravité

L'écoulement par gravité est un mécanisme passif qui permet de transférer le médicament de son contenant (poche, flacon) jusqu'au cathéter veineux du patient. Le perfuseur par gravité ou « nécessaire à perfusion » est un dispositif médical stérile, à usage unique [Quiévy *et al.*, 2012]. Une différence de hauteur de 70 cm est nécessaire pour un écoulement correct [Bourgain *et al.*, 2016].

Les tubulures sont translucides ou opaques pour les médicaments photosensibles. Bien que possédant un coût peu onéreux et une facilité d'utilisation, ce dispositif est peu observé en services de soins intensifs, principalement du fait d'un réglage du débit peu précis. La

molette permet le réglage du débit de perfusion et celui-ci est surveillé à l'aide de la chambre compte-goutte. Son utilisation est principalement limitée aux solutés de remplissage, aux vitamines et aux médicaments à marge thérapeutique large et de bonne tolérance [Bourgain *et al.*, 2016].



Figure 5 : Exemple de perfuseur par gravité

Les robinets et rampes de robinets

L'utilisation de robinet à 3 voies et de rampes de robinet est fréquente dans les services de soins intensifs. Ses accessoires permettent d'administrer de manière simultanée plusieurs médicaments sur la même lumière d'un cathéter veineux central, en dérivation par rapport à la ligne principale. Un robinet est caractérisé par 3 voies possédant deux embouts luer-lock femelle et un mâle et permet de raccorder une ligne de perfusion supplémentaire. Le nombre de robinet sur une rampe peut varier de deux à six [Bourgain *et al.*, 2016]. Le terme de « connexion en Y » ou « perfusion en Y » est employé.

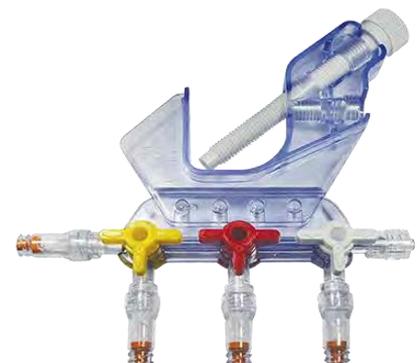


Figure 6 : Exemple de rampes à 3 robinets

Le site d'injection en Y

Au sein des unités de soins, il est également possible d'observer des perfuseurs avec un site d'injection en Y. Cet accessoire dans la ligne de perfusion permet l'injection en urgence d'un médicament [Bourgain *et al.*, 2016].

Les valves anti-reflux

Cet élément peut être ajouté sur le perfuseur afin de prévenir une perfusion rétrograde du médicament dans le perfuseur.

Les prolongateurs

Les prolongateurs sont des tubulures simples permettant de relier la solution à perfuser au cathéter. Leur utilisation a pour objectif de rallonger la ligne de perfusion [Quiévy *et al.*, 2012]. Les prolongateurs sont transparents ou opaques. L'utilisation de prolongateur transparent permet de contrôler visuellement le bon écoulement de la perfusion, l'absence de précipité ou la formation de bulles. Les embouts sont luer-lock et leur longueur est très variable, pouvant atteindre jusqu'à 200 cm.

Des prolongateurs courts multivoies, allant de 2 à 5 voies peuvent également être utilisés. Ils permettent d'administrer plusieurs médicaments de façon concomitante et limitent l'espace de perfusion commun des médicaments dans la ligne de perfusion.

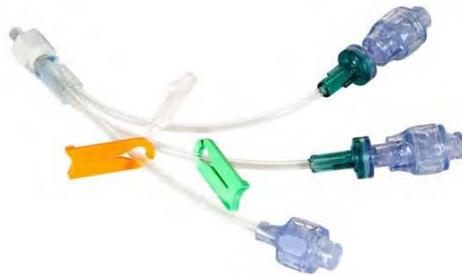


Figure 7 : Exemple de prolongateur à 3 voies

1.3.2.2 Dispositifs de perfusion actifs avec source d'énergie électrique

Le fonctionnement des pousses seringues et des pompes volumétriques nécessitent une source d'énergie interne et/ou externe pour alimenter un système mécanique d'entraînement. Ces dispositifs sont notamment utilisés pour l'administration des médicaments à marge thérapeutique étroite et pour ceux nécessitant une durée d'administration contrôlée.

Les pousses-seringues électriques (PSE)

L'usage des PSE est très fréquent en unité de soins intensifs [Bourgain *et al.*, 2016]. Les PSE présentent l'avantage d'utiliser des seringues pour administrer les médicaments dont le volume maximal est de 50 mL. Ils sont fréquemment utilisés pour la perfusion de médicaments à faible débit variant de 1 à 10 mL/h [Bourgain *et al.*, 2016]. Pour les médicaments perfusés en continu sur 24 heures, le personnel infirmier du CHRU de Nancy utilisent un volume final de 48 mL dans la seringue avec un débit de perfusion à 2 mL/h.

L'intérêt des seringues comme contenant est également de limiter l'apport liquidien aux patients de soins intensifs nécessitant une restriction hydrique.

Pour les PSE, le système d'entraînement correspond à un moteur électrique qui pousse sur le piston d'une seringue de manière contrôlée. Le corps de la seringue est relié au cathéter du patient par un prolongateur en polyéthylène majoritairement, de diamètre inférieur aux prolongateurs standards observés sur une ligne de perfusion [Bourgain *et al.*, 2016]. La précision d'un PSE est de l'ordre de $\pm 3\%$.



Figure 8 : Exemple de pousse-seringue électrique

Les pompes volumétriques

Les pompes volumétriques sont principalement utilisées pour la perfusion de volumes supérieurs ou égaux à 60 mL [Bourgain *et al.*, 2016]. Leur utilisation n'est pas recommandée pour des volumes inférieurs en raison d'un volume mort important dans la tubulure de l'ordre de 25 à 30 mL.

Différents systèmes d'entraînement peuvent exister pour les pompes volumétriques : les pompes péristaltiques rotatives à galets ou à étirements, les pompes péristaltiques linéaires ou encore les pompes à cassettes. La précision d'une pompe volumétrique est de l'ordre de $\pm 5\%$.

I.4 Médicaments injectables en soins intensifs

Cette partie récapitule les médicaments les plus fréquemment utilisés en services de soins intensifs en précisant leurs propriétés, leurs indications et leurs posologies. Les médicaments les plus observés permettent de réguler la fonction cardiaque, de prendre en charge les infections bactériennes ou de contrôler la sédation et l'analgésie.

I.4.1 Antibiotiques

Sur le plan infectieux, la prescription d'un antibiotique à un patient hospitalisé en soins intensifs est courante. Une étude européenne rapporte l'utilisation d'antibiotique chez 64 % des patients hospitalisés en unités de soins intensifs [Vincent *et al.*, 2006]. Dans une majorité des cas, une prescription probabiliste est initialement réalisée en utilisant des antibiotiques à large spectre afin de couvrir un grand nombre de germes potentiellement pathogènes. Dans un second temps, une désescalade thérapeutique doit être effectuée après avoir obtenu les résultats bactériologiques. En l'absence de cette désescalade, le risque d'infections à germes multi-résistants est augmenté [Bouras *et al.*, 2017].

I.4.1.1 Les aminosides

Propriétés : Les aminosides ou aminoglycosides représentent une famille d'antibiotiques bactéricides concentration-dépendants. Les deux aminosides les plus fréquents sont l'amikacine et la gentamicine. Ils sont notamment indiqués dans les chocs septiques en association à d'autres antibiotiques. Le mécanisme d'action se caractérise par une inhibition de la synthèse protéique des bactéries par fixation sur le ribosome 30S. Ils possèdent une toxicité rénale importante [Dorosz *et al.*, 2010].

Posologie : la prescription d'une dose unique journalière est souvent observée compte-tenu du caractère concentration-dépendant de cette famille. La durée de perfusion recommandée est de 30 minutes [Bouras *et al.*, 2017].

I.4.1.2 Les β -lactamines

La famille des β -lactamines est la plus importante des familles d'antibiotiques. Ils sont caractérisés par un noyau β -lactame dans leur structure chimique et agissent en bloquant la synthèse du peptidoglycane par inhibition des enzymes de synthèse, les transpeptidases et les carboxypeptidases, appelés « protéines de liaison à la pénicilline ». Ainsi, ils permettent une lyse bactérienne. Les β -lactamines ont un effet bactéricide.

Les β -lactamines représentent la classe d'antibiotiques la plus prescrite en soins intensifs [SFPT-SFAR, 2018].

Une étude randomisée a comparé l'administration continue à l'administration intermittente de β -lactamines. Ils ont mis en évidence un meilleur taux de guérison dans le groupe ayant reçu une administration continue (56 vs 34%) [Abdul-Aziz *et al.*, 2016]. Bouras *et al.* indiquent

« qu'il semble préférable d'administrer les β -lactamines en perfusion continue chaque fois que possible, ou à défaut en multiples infusions de 4 heures [...]. » [Bouras *et al.*, 2017].

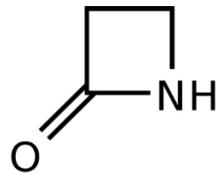


Figure 9 : Formule chimique de noyau β -lactame.

L'amoxicilline (sodique) :

Propriétés : l'amoxicilline appartient à la famille des β -lactamines, du groupe des aminopénicillines. L'amoxicilline peut être associée à l'acide clavulanique, un inhibiteur de β -lactamases. Cette association permet de récupérer une action bactéricide sur des souches bactériennes résistantes, productrices de β -lactamases et en particulier de pénicillinases.

Indications : ses indications sont très larges : endocardites, infections respiratoires, digestives, urinaires, otites moyennes aiguës, etc.

Posologie : la posologie peut varier de 2 g à 12 g/jour [ANSM. Amoxicilline, 2017].

Le céfotaxime (sodique) :

Propriétés : le céfotaxime appartient à la famille des β -lactamines, du groupe des céphalosporines de 3^{ème} génération.

Indications : cet antibiotique est indiqué dans les infections sévères à germes sensibles notamment les endocardites, les infections de la peau et des tissus mous, les méningites (à l'exception de la méningite à *Listeria monocytogenes*), les infections digestives, respiratoires, urinaires, etc.

Posologie : la posologie journalière recommandée est de 3 g/jour et peut atteindre jusqu'à 24 g/j dans les infections neuro-méningées [ANSM. Céfotaxime, 2018].

La pipéracilline/tazobactam (sodique) :

Propriétés : la pipéracilline est un antibiotique de la famille des β -lactamines, du groupe des uréidopénicillines. Le tazobactam est un inhibiteur de β -lactamases et son association avec la pipéracilline permet d'élargir son spectre d'activité. Cet antibiotique est notamment utilisé dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa* et possède une activité sur les bactéries anaérobies.

Indications : la pipéracilline/tazobactam est indiquée dans les pneumonies nosocomiales, les péritonites et infections intra-abdominales sévères, les neutropénies fébriles, etc.

Posologie : sa posologie est comprise entre 12 à 16 g/jour par voie intraveineuse [ANSM. Pipéracilline/tazobactam 2018].

1.4.1.3 Glycopeptides

Les glycopeptides sont des antibiotiques temps-dépendants qui possèdent une activité bactéricide lente, sans effet post-antibiotique. Ils agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne. La vancomycine est l'un des principaux représentants de cette famille et elle est notamment utilisée dans les infections à *Staphylococcus aureus/epidermidis* résistant à la méticilline. Ces antibiotiques doivent être administrés en continu afin d'atteindre les objectifs pharmacocinétiques et afin de diminuer les effets indésirables notamment rénaux [Bouras, 2017]. L'autre molécule appartenant à cette famille est la teicoplanine mais celle-ci est moins observée.

La vancomycine (chlorhydrate de) :

Indications : la vancomycine est indiquée dans les infections sévères documentées à germes sensibles, dans les endocardites, les infections ostéo-articulaires, respiratoires et les septicémies.

Posologie : une dose de charge de 20 mg/kg est initialement administrée sur 1 heure, suivie d'une perfusion continue de 30 à 40 mg/kg/j. Des doses pouvant atteindre 60 mg/kg/j peuvent être administrées dans certaines infections graves [ANSM. Vancomycine, 2018].

1.4.2 Médicaments de cardiologie

Les patients hospitalisés en unité de soins intensifs peuvent être atteints d'une pathologie cardiaque grave telle qu'un syndrome coronarien aigu (SCA), un œdème aigu du poumon (OAP), une endocardite infectieuse ou des troubles du rythme ou de la conduction par exemple. De nombreux médicaments à visée cardiaque peuvent donc être administrés aux patients.

1.4.2.1 Les anti-arythmiques

L'amiodarone (chlorhydrate d') :

Propriétés : l'amiodarone est un anti-arythmique de classe III de Vaughan-Williams. Cette molécule a un effet bradycardisant modéré sans effet inotrope négatif. Après une injection intraveineuse, le délai d'action anti-arythmique est de 5 minutes. Cet effet est maximal après 15 à 20 minutes et persiste pendant 4 heures. Sa demi-vie est longue (20 à 100 jours) [Dorosz *et al.*, 2010].

Indications : elle est indiquée notamment dans les troubles graves du rythme cardiaque lorsque la voie orale n'est pas adaptée.

Posologie : lors d'un traitement d'attaque, la posologie moyenne est de 5 mg/kg sur 20 à 120 minutes, renouvelable 2 à 3 fois si besoin. Lors d'un traitement d'entretien, la posologie est de 10 à 20 mg/kg/j en perfusion intraveineuse continue, sans dépasser une posologie maximale de 1 200 mg/j. La voie intraveineuse directe (IVD) est contre-indiquée en dehors d'un arrêt cardiaque en raison d'un risque de fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes [ANSM. Amiodarone, 2013].

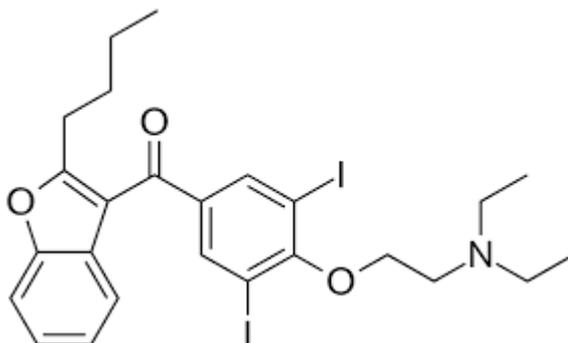


Figure 10 : Formule chimique de l'amiodarone

1.4.2.2 Les agents inotropes

Les stimulants cardiaques les plus utilisés en service de soins intensifs sont la dobutamine, la dopamine, l'isoprénaline et la noradrénaline. Ces molécules sont des agonistes β -adrénergiques. Le terme de molécule sympathomimétique peut également être employé.

Leur structure chimique comprend une fonction amine primaire ($R-NH_2$) qui empêche presque toute leur absorption intestinale et leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique. Leur volume de distribution est proche du volume plasmatique. Ces molécules

ne sont pas liées aux protéines plasmatiques [Dorosz *et al.*, 2010]. Leur demi-vie d'élimination est de quelques minutes. La demi-vie de la dobutamine par exemple est inférieure à trois minutes [ANSM. Dobutamine, 2017]. L'ensemble de ces paramètres pharmacocinétiques imposent une administration en perfusion continue pour ces molécules.

La dobutamine (chlorhydrate de) :

Propriétés : la dobutamine est une catécholamine synthétique possédant un effet agoniste β 1-adrénergique responsable d'un effet inotrope positif dose-dépendant, c'est-à-dire permettant une augmentation de la force de contraction cardiaque et améliorant ainsi le débit cardiaque. Son action sur les récepteurs β 2-adrénergiques est modérée et permet une vasodilatation légère. Son délai d'action est de 1 à 2 minutes [Dorosz *et al.*, 2010].

Indications : elle est indiquée dans les syndromes de bas débit dont l'étiologie est variable : embolies pulmonaires graves, valvulopathies, cardiomyopathies non obstructives, états de choc septiques, etc.

Posologie : les doses peuvent varier de 2,5 à 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la dobutamine indique qu'un effet de tolérance peut être observé après 72 heures de traitement. Dans ce cas, des débits pouvant atteindre 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ peuvent être observés [ANSM. Dobutamine, 2017].

La dopamine (chlorhydrate de) :

Propriétés : la dopamine est une catécholamine naturelle. Ses propriétés sont variables en fonction de la posologie administrée.

- A un débit compris entre 3 et 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la dopamine a un effet inotrope et chronotrope positif grâce à son effet agoniste sur les récepteurs β 1-adrénergiques.
- A un débit élevé compris entre 5 et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la dopamine a un effet sur les récepteurs α -adrénergiques entraînant une augmentation de la pression artérielle avec une vasoconstriction.

Indications : la dopamine est indiquée dans les syndromes de bas débit d'étiologie variable.

Posologie : les doses recommandées sont comprises entre 2 et 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ et peuvent atteindre 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [ANSM. Dopamine, 2014].

L'isoprénaline (chlorhydrate d') :

Propriétés : l'isoprénaline est une catécholamine synthétique, un puissant agoniste β 1-adrénergique avec une action inotrope majeure correspond à environ 10 fois l'action de la dobutamine et 30 fois celle de l'adrénaline. Elle possède également un effet chronotrope

positif important, dromotrope et bathmotrope positif. Elle ne possède aucun effet α -adrénergique.

Indication : ce médicament d'urgence est indiqué notamment dans les bradycardies graves, lors d'une réapparition d'une activité cardiaque après un arrêt cardiaque, les syndromes de bas débit cardiaque après une chirurgie cardiaque et les torsades de pointes.

Posologie : la posologie efficace recommandée peut varier de 0,2 mg à 10 mg/24 heures [ANSM. Isuprel[®], 2018].

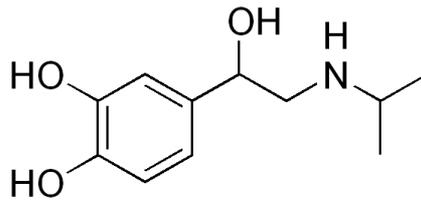


Figure 11: Formule chimique de l'isoprénaline

La noradrénaline (tartrate de) :

Propriétés : la noradrénaline est une catécholamine naturelle possédant une action puissante sur les récepteurs α -adrénergiques et modérée sur les récepteurs β ₁-adrénergiques. La noradrénaline est un neurotransmetteur physiologique des terminaisons sympathiques. Elle permet une vasoconstriction généralisée, à l'exception des coronaires, entraînant une augmentation de la pression artérielle.

Indications : la noradrénaline est indiquée dans le traitement d'urgence du collapsus pour restaurer et maintenir la pression artérielle.

Posologie : la posologie initiale recommandée peut varier de 0,1 à 0,3 μ g/kg/min. Dans certaines indications comme le choc septique ou le choc hémorragique, la posologie de noradrénaline peut atteindre 3 à 5 μ g/kg/min [ANSM. Noradrénaline, 2018].

1.4.2.3 Les vasodilatateurs

L'isosorbide (dinitrate d') :

Propriétés : cette molécule fait partie des dérivés nitrés dont l'effet principal est une vasodilatation à prédominance veineuse permettant une diminution des besoins en oxygène du cœur. Ils possèdent un effet anti-spastique au niveau coronaire, une action anti-angineuse par diminution de la pré-charge et contribuent à augmenter les apports en oxygène par vasodilatation coronaire [Dorosz *et al.*, 2010].

Indications : par voie intraveineuse, l'isosorbide de dinitrate est indiqué dans l'angor instable, l'insuffisance ventriculaire gauche et l'OAP cardiogénique.

Posologie : l'administration peut soit être réalisée en perfusion veineuse continue ou en injection intraveineuse directe lente en cas d'urgence ou en phase initiale de traitement. La voie intracoronaire est également autorisée. La dose administrée peut varier de 2 à 15 mg/h en fonction de la présence ou non d'une insuffisance cardiaque [ANSM. Risordan[®], 2017].

I.4.3 Médicaments agissant sur la douleur et la sédation

La prise en charge de l'analgésie et la sédation est un point essentiel pour les patients hospitalisés en unité de soins intensifs. Ces médicaments ont plusieurs objectifs :

- le complètement de la mise sous ventilation assistée ;
- le contrôle de la douleur ;
- faciliter les soins par le personnel médical ;
- la limitation des nuisances ;
- la préservation du cycle jour/nuit.

La kétamine (chlorhydrate de) :

Propriétés : la kétamine est un antagoniste puissant du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Il empêche la fixation du glutamate et induit la libération de la dopamine qui active les récepteurs des opiacés. Son délai d'action est très rapide (1 minute) et son effet dure 5 à 10 minutes.

Indications : la kétamine est utilisée comme agent anesthésique à forte dose et comme antalgique à faible dose mais cette indication est hors-AMM [AFSSAPS, 2010].

Posologie : à visée antalgique, un bolus de 0,15 à 0,5 mg/kg peut être administré suivi par des bolus répétés et/ou une perfusion continue de 0,125 à 0,25 mg/kg/h [SFAR, 2018]. Lors de l'induction de l'anesthésie, la posologie de la kétamine varie de 1 à 4,5 mg/kg [ANSM. Kétamine, 2018]. Au CHRU de Nancy, la posologie initiale recommandée est de 0,5 à 2 mg/kg puis 0,1 à 3 mg/kg/h en continu.

La morphine (chlorhydrate de) :

Propriétés : la morphine est un opiacé naturel agissant comme agoniste sur les récepteurs μ . Elle possède une activité analgésique et induit une sédation. Son délai d'action est rapide, entre 5 à 15 minutes et sa durée d'action est de 4 à 5 heures.

Indications : la morphine est indiquée dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

Posologie : en réanimation, la morphine est administrée à une posologie de 1 à 5 mg/h en perfusion intraveineuse continue [ANSM. Morphine, 2016].

Le midazolam (chlorhydrate de) :

Propriétés : le midazolam est un hypnotique sédatif, dérivé des imidazo-benzodiazépines. Il agit en potentialisant les effets de l'acide γ -aminobutyrique (GABA). Il possède une action sédatrice et hypnotique importante ainsi qu'une activité anxiolytique, anti-convulsivante et myo-relaxante. Le délai d'action est de 2 minutes et sa durée d'action est courte.

Indications : aux soins intensifs, il est indiqué dans la sédation de base et en cas de ventilation artificielle.

Posologie : la posologie recommandée est de 0,03 à 0,2 mg/kg/h en perfusion continue, compte tenu de sa durée d'action courte [ANSM. Midazolam, 2018].

Le néfopam (chlorhydrate de) :

Propriétés : le néfopam est un analgésique central non morphinique. Il agit en inhibant la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Son délai d'action est de l'ordre de 15 minutes et sa durée d'action est de 4 heures.

Indications : il est indiqué dans le traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post chirurgicales.

Posologie : par voie intraveineuse, la dose unique usuelle recommandée est de 20 mg par injection, pouvant être répétée toutes les 4 heures, sans dépasser une dose totale quotidienne de 120 mg [ANSM. Néfopam, 2018].

Le propofol :

Propriétés : le propofol est un anesthésique général d'action rapide (30 secondes) et de durée d'action courte. Son mécanisme d'action est encore mal connu. Il agirait en modulant positivement la fonction inhibitrice du neurotransmetteur GABA. Son délai d'action est de moins d'une minute et sa durée d'action est courte (3-10 minutes).

Indications : il est indiqué notamment dans la sédation des patients ventilés en unité de soins intensifs.

Posologie : pour une sédation efficace, la posologie recommandée est de 0,3 à 4 mg/kg/h [ANSM. Propofol, 2018]

Le rémifentanil (chlorhydrate de) :

Propriétés : le rémifentanil est un agoniste sélectif des récepteurs opioïdes μ , permettant une analgésie rapide. Sa durée d'action est brève, de l'ordre de 3 à 5 minutes. Il n'y a pas de

mécanisme d'accumulation pour le rémifentanyl, le réveil est donc rapide après une perfusion.

Indications : il est indiqué comme agent analgésique chez des patients ventilés en unité de soins intensifs, ainsi que comme agent analgésique dans l'induction et/ou l'entretien de l'anesthésie générale.

Posologie : pour son utilisation en unité de soins intensifs en tant qu'analgésique, le débit initial recommandé est de 6 à 9 µg/kg/h. Le débit de perfusion peut être augmenté par paliers de 1,5 µg/kg/h jusqu'à obtention d'une couverture analgésique efficace. Des agents sédatifs, comme le midazolam ou le propofol peuvent être associés au rémifentanyl [ANSM. Rémifentanyl, 2018].

Le sufentanyl (citrate de) :

Propriétés : le sufentanyl est un opioïde possédant un effet agoniste sur les récepteurs µ. Son délai d'action est rapide, moins d'une minute.

Indications : le sufentanyl est un analgésique central réservé à l'anesthésie-réanimation. Il peut notamment être utilisé chez les patients ventilés hospitalisés en unité de soins intensifs pour permettre une sédation prolongée, être utilisé en tant qu'analgésique d'appoint au cours de l'entretien d'une anesthésie générale en association avec un agent anesthésique ou hypnotique et un agent myorelaxant et il peut également être utilisé en tant qu'agent anesthésique principal pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie analgésique au cours d'une intervention chirurgicale.

Posologie : le sufentanyl procure une analgésie profonde jusqu'à une dose de 8 µg/kg. Pour des doses supérieures à 8 µg/kg, le sufentanyl procure une anesthésie analgésique profonde [ANSM. Sufentanyl, 2018].

Le tramadol :

Propriétés : le tramadol est un analgésique d'action centrale possédant à la fois un effet opioïde en se fixant sur les récepteurs opioïdes µ et un effet monoaminergique en inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Le délai d'action est d'environ 10 minutes et son effet dure environ 6 heures par voie injectable.

Indications : il est indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intenses, notamment dans les douleurs post-opératoires.

Posologie : par voie injectable, une dose d'attaque de 100 mg est recommandée suivi par l'administration de 100 mg de tramadol toutes les 4-6 heures sans dépasser une dose quotidienne totale de 600 mg [ANSM. Tramadol, 2018].

I.4.4 Autres médicaments

Le maintien des fonctions de base est une prise en charge essentielle pour les patients hospitalisés en soins intensifs.

Le dropéridol :

Propriétés : le dropéridol est un neuroleptique ayant un effet anti-dopaminergique et une activité α 1-adrénergique faible. Il possède une action inhibitrice sur les récepteurs dopaminergiques de la zone gâchette et de l'*area postrema* lui conférant une puissante action antiémétique. A une posologie de 0,2 mg/kg, le dropéridol a un effet antiarythmique et hypotenseur.

Indications : il est notamment indiqué dans le traitement et la prévention des nausées et vomissements post-opératoires induits par les morphiniques administrés.

Posologie : la posologie recommandée est de 15 à 50 μ g/ mg de morphine, sans dépasser une dose quotidienne maximale de 5 mg de dropéridol [ANSM. Dropéridol, 2017].

L'insuline :

Propriétés : l'insuline est une hormone hypoglycémisante, inhibant la production hépatique de glucose et stimulant son utilisation périphérique par le muscle et le tissu adipeux. Il existe des insulines avec différents profils d'action (lent, rapide). L'insuline favorise également la pénétration intracellulaire du potassium.

Indications : en soins intensifs, l'insuline utilisée est une insuline d'action rapide, administrée en perfusion continue pour réguler la glycémie.

L'héparine sodique :

Propriétés : l'héparine est un polysaccharide extrait d'organes animaux. L'héparine sodique fait partie des héparines non fractionnées. Elle se fixe à l'antithrombine III, qui inhibe l'action des facteurs de coagulation, notamment la thrombine (facteur IIa) et le facteur Xa. En présence d'héparine, l'action de l'antithrombine est multipliée par 1 000.

Indications : elle est indiquée dans le traitement préventif ou curatif de maladies thromboemboliques.

Posologie : les posologies varient en fonction des patients et d'un traitement préventif ou curatif. La dose journalière peut être comprise entre 10 000 à 30 000 UI/j.

Le furosémide :

Propriétés : le furosémide est un diurétique de l'anse. Il inhibe la réabsorption de sodium et de chlore principalement au niveau de l'anse de Henlé. Son délai d'action par voie injectable

est de 2 à 5 minutes avec une action pendant 2 à 3 heures. Après administration intraveineuse, la demi-vie plasmatique du furosémide est comprise entre 1 et 1,5 heure.

Indications : le furosémide est notamment indiqué par voie parentérale dans les œdèmes aigus du poumon, les poussées hypertensives sévères, les rétentions sodées sévères.

Posologie : les doses administrées de furosémide sont très variables en fonction de l'indication et de l'état du patient. Le débit maximal recommandé est de 4 mg/min [ANSM. Furosémide, 2018].

Le chlorure de potassium :

Propriétés : le potassium est le cation intracellulaire le plus important. Il joue un rôle dans l'automatisme cardiaque, dans l'activité neuromusculaire, dans la polarisation membranaire. L'hypokaliémie peut entraîner une diminution du tonus musculaire ou être à l'origine d'un arrêt cardiaque.

Indications : selon les recommandations, la perfusion de potassium est indiquée uniquement en cas de déficit potassique majeur (inférieur à 2,5 mmol/L) [Dorosz *et al.*, 2010].

Le sulfate de magnésium :

Propriétés : le magnésium est le second cation intracellulaire le plus important après le potassium. Il possède un rôle essentiel dans la perméabilité cellulaire, le métabolisme énergétique, l'excitabilité neuromusculaire [Dorosz *et al.*, 2010].

Indications : la supplémentation en magnésium est réalisée afin de prévenir ou traiter une hypomagnésémie pouvant être responsable de troubles cardiaques et du système nerveux central.

Posologie : les posologies les plus observées varient de 1 à 4 g/h en perfusion continue

La nutrition parentérale :

Les patients en soins intensifs sont souvent dénutris et si les besoins nutritionnels ne sont pas couverts par une alimentation orale et qu'une voie entérale n'est pas possible, une nutrition parentérale (NP) est débutée.

Les NP sont des mélanges de macronutriments (glucose, lipides et protéines) et de micronutriments (vitamines, oligo-éléments). En l'absence de lipides, on parle de NP binaire, ou « 2-in-1 » ou « total parenteral nutrition admixture (TPN) » et NP ternaire, ou « 3-in-1 » ou total nutrient admixture (TNA) [Fonzo-Christe *et al.*, 2016]. Les vitamines et oligo-éléments ne sont pas contenus dans les formes commercialisées par les industries pharmaceutiques et doivent être administrés séparément.

Plusieurs réactions peuvent affecter la stabilité des éléments constitutifs d'une NP :

- la réaction de Maillard qui peut se produire entre le glucose et les acides aminés lors d'une température supérieure à 30°C ;
- des réactions d'oxydation et de photolyse (glycine, leucine et tryptophane) pour certains acides aminés;
- un phénomène d'absorption lors de l'utilisation des poches en PVC, notamment pour certaines vitamines. Ce type de contenant n'est plus utilisé pour les NP à l'heure actuelle.

L'un des phénomènes les plus décrits dans la littérature est la formation de précipité lors de la mise en contact de calcium avec des ions phosphates. Les facteurs pouvant favoriser cette précipitation sont notamment le type de sel de calcium, le temps de contact, le pH et la température. L'utilisation de gluconate de calcium et de glucose-1-phosphate (Phocytan®) est recommandée [Korb *et al.*, 2006].

La NP ternaire comprend également une émulsion lipidique composée d'un agent émulsifiant, la lécithine, issue du jaune d'œuf. Le potentiel zêta représente la valeur des charges négatives de l'agent émulsifiant. Ces charges permettent la stabilité de l'émulsion. En cas de modification du potentiel zêta, le phénomène de crémage peut être observé et il est réversible à la suite d'une agitation modérée. Si le nombre de gouttelettes diminue et que leurs tailles augmentent, on parle alors de coalescence et la rupture de l'émulsion est irréversible [Bouchoud, 2018].

La SFAR recommande « l'utilisation d'une voie veineuse centrale dédiée à la nutrition parentérale afin de limiter le risque d'incompatibilité médicamenteuse et de contamination » [Lefrant *et al.*, 2014].

II. Stabilité et compatibilité médicamenteuses

II.1 Définitions

De la préparation à l'administration au patient, les médicaments doivent conserver leurs propriétés pharmacologiques. C'est dans ce contexte que la notion de stabilité médicamenteuse intervient.

De nombreuses publications reprennent la définition de la stabilité comme étant « [...] *as not less than 90% of the initial drug concentration remaining in the solution.* » [Food and Drug Administration, 2008].

L'*International Conference on Harmonisation (ICH) Q1A (R2)* définit la stabilité comme étant « *The ability of an active ingredient or a drug product to retain its properties within specified limits throughout its shelf-life. The chemical, physical, microbiological and biopharmaceutical aspects of stability must be considered.* ». Ce référentiel explicite la notion de « changement significatif » en indiquant qu'il s'agit :

- d'un changement de 5% par rapport à la valeur initiale ;
- de la présence de produits de dégradations (PD) excédant un critère d'acceptation ;
- d'une modification de l'aspect physique : changement de couleur, séparation de phase etc.
- d'une variation de pH en dehors des normes.

Le *National Health Service (NHS)* définit la stabilité comme étant « *in general, for injections the British Pharmacopoeia specification is 95-105% of stated amount. For this reason it is suggested that, where loss of the active ingredient is the critical parameter, a loss of 5% should constitute the maximum shelf life.* » [NHS, 2017]

Le consensus européen considère que la limite de stabilité dépend de la molécule et de son utilisation (exemple : dose banding). Le choix de cette limite doit être justifié et être cliniquement pertinent [Bardin *et al.*, 2011]. La notion de stabilité est multiparamétrique et correspond à la fois à la stabilité physique et chimique mais également microbiologique [Brossard *et al.*, 2013].

II.2 Recommandations internationales et Guidelines

II.2.1 Pharmacopée européenne, Food and Drug Administration, National Health Service

La Pharmacopée Européenne regroupe un ensemble de monographies mettant à disposition des méthodes analytiques validées et des normes concernant les impuretés de matières premières. La Food and Drug Administration (FDA) présente pour la première fois en 1984 les premières recommandations pour les études de stabilité [Food and Drug Administration, 2008].

En 2017, le NHS publie la quatrième édition du « *Standard Protocol for Deriving and Assessment of Stability – Part 1: Aseptic Preparations (Small Molecules)* ». La première version a été réalisée en 2009. Ce protocole présente une méthodologie pour établir la durée de conservation des produits préparés aseptiquement.

II.2.2 International Conference on Harmonisation (ICH) Guidelines

L'*International Conference on Harmonisation* des exigences techniques en matière de produits pharmaceutiques à usage humain réunit les agences réglementaires et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, des États-Unis et du Japon. Depuis sa création en 1990, sa première mission est d'harmoniser les aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments afin de s'assurer de la qualité, de l'efficacité et de la sûreté des médicaments développés.

Quatre catégories composent les ICH Guidelines : *Quality Guidelines*, *Safety Guidelines*, *Efficacy Guidelines* et *Multidisciplinary Guidelines*. *Quality Guidelines* intègre les recommandations relatives aux études de stabilité en sous-chapitres notamment :

- ICH Q1A(R2) : Stability testing of new drugs substances and products;
- ICH Q1B : Stability testing : Photostability testing of new drugs substances and products ;
- ICH Q1E : Evaluation of stability data ;
- ICH Q2(R1) : Validation of analytical procedures: text and methodology;
- ICH Q3A(R2) : Impurities in new drug substances ;
- ICH Q6A : Specifications : Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products : chemical substances.

II.2.3 Conférence de consensus européenne

A l'initiative de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO), une conférence de consensus européenne s'est tenue en mai 2010 afin d'élaborer des recommandations européennes pour des études de stabilité notamment sur des médicaments anticancéreux [Bardin *et al.*, 2011] : « *Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs : A European consensus conference* ». Ces recommandations ont été proposées pour couvrir les besoins en données de stabilité sur les anticancéreux adaptées à la pratique quotidienne.

II.2.4 Guide méthodologique des études de stabilité des préparations

La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) et le Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée (GERPAC) ont élaboré en collaboration, un Guide Méthodologique des Études de Stabilité des Préparations à partir des référentiels internationaux et de la pratique hospitalière [Brossard *et al.*, 2013]. Cet outil est une aide à la réalisation d'études de stabilité ainsi qu'une aide à l'interprétation des données de stabilité publiées dans la littérature. Ce premier ouvrage se consacre aux préparations liquides.

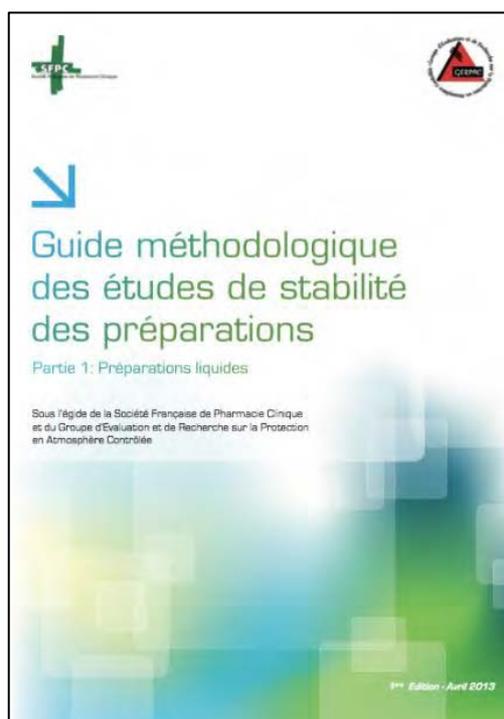


Figure 12 : Guide méthodologique des études de stabilité des préparations -
Partie 1 : préparations liquides

II.3 Critères de stabilité

II.3.1 Détermination de la stabilité chimique

Le choix d'une méthode analytique dite séparative est un élément essentiel pour déterminer la stabilité chimique d'une molécule. Elle permet de séparer les différents constituants d'une préparation, par exemple séparer la molécule d'intérêt de ses produits de dégradations, ou de ses excipients ou séparer deux molécules d'intérêt mélangées dans une même solution. On parle de méthode indicatrice de stabilité ou « *stability indicating method* ».

La méthode de choix pour l'évaluation de la stabilité chimique d'une molécule est la chromatographie liquide haute performance (CLHP) [Brossard *et al.*, 2013]. La spectrophotométrie UV-visible est une technique non séparative et ne doit pas être employée pour une étude de stabilité.

La mesure du pH est une méthode simple et complémentaire d'une analyse par CLHP pour étudier la stabilité chimique d'une molécule [Bardin *et al.*, 2011]. Les valeurs de pH doivent être interprétées avec prudence étant une échelle logarithmique, c'est-à-dire qu'une diminution d'une unité de pH correspond à une augmentation d'un facteur 10 de la concentration en protons.

II.3.2 Détermination de la stabilité physique

Des phénomènes physiques tels qu'une précipitation, un dégagement gazeux, un changement de couleur peuvent traduire une instabilité. La formation d'un précipité, d'un agrégat peut avoir une incidence clinique importante. L'étude de ces phénomènes dans la réalisation d'une étude de stabilité est essentielle.

II.3.2.1 Examen visuel

Dans son chapitre 2.2. *Physical and physicochemical methods*, la Pharmacopée Européenne recommande notamment de réaliser un examen visuel à l'œil sur un fond noir et blanc [European Pharmacopeia, 2008]. Le consensus européen précise que l'examen visuel est important mais pas suffisant et que l'aspect subvisuel doit également être étudié [Bardin *et al.*, 2011].

II.3.2.2 Examen subvisuel

Les particules peuvent être à l'origine de micro-agrégats, dont la taille augmente avec le temps et au cours du stockage, notamment à basse température, puis précipiter ultérieurement au cours de la perfusion.

L'examen subvisuel d'une solution permet de détecter les microprécipités invisibles à l'œil nu. L'utilisation d'un compteur de particule et d'une analyse par microscope optique comme recommandé dans le chapitre 2.9.19 de la Pharmacopée Européenne sont des méthodes pour évaluer la présence de microprécipités. Le consensus européen [Bardin *et al.*, 2011] évoque également un examen subvisuel possible par turbidimétrie à trois longueurs d'onde (350, 410 et 550 nm).

II.3.3 Mode de dégradation d'une molécule

Les molécules sont susceptibles d'être dégradées par de nombreuses réactions chimiques. Cette décomposition peut entraîner une perte d'activité pour la molécule d'intérêt et une détermination quantitative permettra de la mettre en évidence. Un changement physique permet également de traduire cette instabilité. La connaissance de la structure chimique et des modes de dégradation d'une molécule d'intérêt est un préambule nécessaire avant de démarrer toute étude de stabilité. Les principales réactions responsables d'une instabilité chimique sont l'hydrolyse, l'oxydation, la photolyse, la racémisation et l'épimérisation.

II.3.3.1 Hydrolyse

L'hydrolyse peut survenir en particulier si la molécule est un composé ester, amide, imine, lactame, lactone ou carbamate. C'est le mécanisme le plus commun de dégradation des principes actifs. Cette réaction peut être catalysée en milieu acide ou basique, en présence notamment de lumière, de chaleur ou d'oxygène.

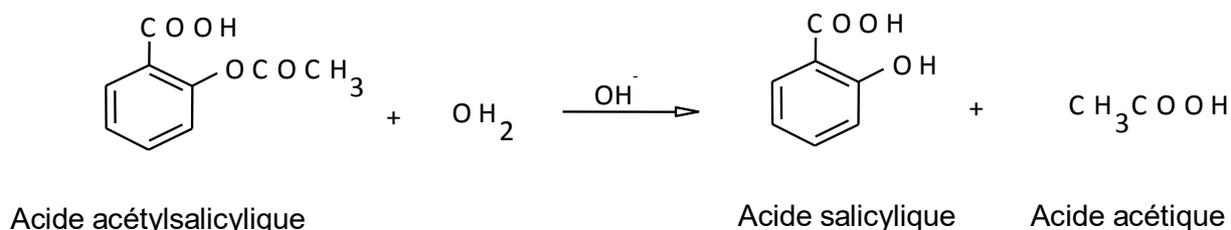


Figure 13 : Réaction d'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique

II.3.3.2 Oxydation

L'oxydation représente la seconde voie de dégradation la plus fréquente pour une molécule. Cette réaction correspond à la perte d'un électron et dégrade notamment les médicaments qui contiennent :

- un groupement phénolique comme par exemple la morphine, les catécholamines, les stéroïdes ;
- un groupement sulfure comme la phénothiazine et les antihistaminiques H₂ ;
- ou encore un éther, un thiol, un aldéhyde. Les amines aromatiques et aliphatiques peuvent également être dégradées par ce mécanisme.

La majorité des principes actifs sont sous forme réduite et la présence d'oxygène de l'air ambiant peut entraîner une réaction spontanée d'auto-oxydation [Brossard *et al.*, 2013].

L'ajout d'un antioxydant tel que le bisulfite de sodium ou le tocophérol peut limiter la propagation de l'oxydation. Cette réaction peut également être catalysée par la présence d'ions métalliques pouvant être éliminés par la présence d'agents chélateurs tels que l'acide éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA). Des agents réducteurs comme les sulfites peuvent être ajoutés aux solutions mais ces composés peuvent être toxiques et provoquer des réactions anaphylactiques.

II.3.3.3 Photolyse

Le phénomène de photolyse est responsable de la dégradation d'une molécule lors de son exposition à la lumière. La vitesse de dégradation dépend de l'intensité de la lumière et de la durée d'exposition [Brossard *et al.*, 2013]. En présence de rayon UV, ce phénomène est plus rapide qu'en lumière visible. Pour éviter ce phénomène de dégradation, l'utilisation d'un contenant opaque ou d'un emballage secondaire permet de conserver la molécule à l'abri de la lumière. Le verre ambré permet notamment d'exclure la lumière ayant une longueur d'onde inférieure à 470 nm. De nombreux composés pharmaceutiques comme par exemple l'hydrocortisone, la prednisolone, la riboflavine, l'acide ascorbique et l'acide folique se dégradent lorsqu'ils sont exposés à la lumière [Florence *et al.*, 2006].

II.3.3.4 Epimérisation

Ce phénomène peut entraîner la formation d'un énantiomère ayant une activité pharmacologique moins importante et pouvant être responsable d'une baisse d'efficacité thérapeutique. Par exemple, la forme S-kétamine a une action deux fois plus puissante que la forme racémique ou la forme R(-) [SFAR, 2018].

II.3.4 Facteurs influençant la stabilité médicamenteuse

II.3.4.1 Concentration

Dans la majorité des cas, un médicament est plus stable en solution diluée qu'en solution concentrée. Par exemple, Berthoin *et al.* ont étudié la stabilité du méropénem et ont démontré une stabilité moins bonne à des concentrations élevées [Berthoin *et al.*, 2010].

II.3.4.2 Contenant

Des interactions de type contenant/contenu peuvent avoir une influence sur la stabilité physique et chimique des médicaments. Deux phénomènes peuvent se produire notamment :

- **L'adsorption** est un mécanisme se traduisant par la fixation de molécules de liquides ou de gaz à la surface du matériau de l'emballage primaire [Brossard *et al.*, 2013]. Par exemple, les dérivés nitrés [De Muynck *et al.*, 1988], l'insuline [Greenwood *et al.*, 2012], l'héparine sodique [Sautou *et al.*, 1994] peuvent s'adsorber sur le PVC et provoquer une baisse importante de la dose administrée au patient. L'utilisation de nécessaires à perfusion dépourvus de PVC, de seringues en polypropylène ou des tubulures en polyéthylène doit être envisagée.
- **L'absorption** correspond à la pénétration du principe actif dans le matériau et intervient après l'adsorption du médicament à la surface de l'emballage primaire [Sautou, 2014]. Plusieurs publications ont montré que les benzodiazépines comme le diazépam et le lorazépam peuvent être affectés par ce mécanisme en contact avec du PVC [Jin *et al.*, 2016] [Mancano *et al.*, 1995].

II.3.4.3 Lumière

Pour les molécules photosensibles, la lumière est un paramètre pouvant être responsable d'une instabilité chimique et entraîner le phénomène de photolyse. Les rayons UV peuvent catalyser des réactions d'hydrolyse et d'oxydation. Un conditionnement adapté doit être utilisé pour prévenir une potentielle dégradation de la molécule. Les contenants en verre ambré permettent de protéger des rayonnements d'une longueur d'onde inférieure à environ 470 nm [Florence *et al.*, 2006]. Par exemple, l'amiodarone [Kopelent *et al.*, 1999], la dopamine, l'isoprénaline et la noradrénaline [Brustugun *et al.*, 2004] sont décrites dans la littérature comme pouvant être affectés par la lumière.

II.3.4.4 Oxygène

La présence d'oxygène peut entraîner une oxydation et donc influencer la stabilité du médicament (voir paragraphe Partie théorique II.3.3.2). Pour limiter le phénomène d'oxydation, la préparation des médicaments peut être réalisée dans une atmosphère inerte en remplaçant l'oxygène par de l'azote ou du dioxyde de carbone [Florence *et al.*, 2006].

II.3.4.5 pH

Le pH est un facteur jouant un rôle important dans l'hydrolyse des médicaments ainsi que dans la dégradation oxydative de certains médicaments. Par exemple, l'oxydation de la morphine se produit plus rapidement dans une solution alcaline ou neutre que dans une solution acide. La dégradation d'un médicament par photolyse peut dépendre du pH [Florence *et al.*, 2006]. Le pH joue également un rôle dans la solubilisation du médicament [Brossard *et al.*, 2013]. Un pH non optimal peut donc influencer la stabilité d'un médicament et entraîner potentiellement la formation d'un précipité.

II.3.4.6 Solvant

Le choix du solvant peut influencer la stabilité d'une molécule. Le pH des solutions de glucose 5% (G5%) est entre 4,0 et 4,5 alors que celui des solutions de chlorure de sodium 0,9% (NaCl 0,9%) est compris entre 5,5 et 6,0 [Bourgain *et al.*, 2016]. Allwood a montré une meilleure stabilité des cathécholamines (dobutamine, dopamine, adrénaline et noradrénaline) dans du G5% [Allwood, 1991].

II.3.4.7 Température

Une variation de la température peut être à l'origine d'une augmentation de la vitesse de dégradation. Pour la majorité des médicaments, la cinétique de dégradation suit la loi d'Arrhénius [Florence *et al.*, 2006]. Le Guide méthodologique des études de stabilité des préparations indique qu'« une augmentation de 10°C [...] peut conduire à augmenter de 2 à 5 fois la vitesse des réactions de dégradation. Pour certaines molécules comme l'héparine, la congélation peut entraîner une inactivation ou une dénaturation de la molécule [Bing, 2005].

II.4 Conséquences cliniques d'une incompatibilité/instabilité médicamenteuse

Une incompatibilité entre deux molécules peut se traduire notamment par un changement physique avec la formation d'un précipité, un changement de couleur ou encore la formation d'un gaz.

L'impact clinique de l'administration de particules provenant d'une incompatibilité médicamenteuse peut être particulièrement grave. Benlabed *et al.* ont réalisé une revue de la littérature pour évaluer les conséquences cliniques d'une incompatibilité médicamenteuse. Douze publications répondaient aux critères de sélection. Les médicaments impliqués étaient notamment des NP ternaires ou une réaction entre la ceftriaxone et du gluconate de calcium. Les toxicités rapportées étaient surtout pulmonaires (pneumopathie interstitielle diffuse, occlusions de l'artère pulmonaire, granulomes pulmonaires) [Benlabed *et al.*, 2018].

Une réaction chimique peut également dégrader une molécule, affectant ainsi sa stabilité chimique et pouvant mener à une diminution de son activité ou même à une inactivité complète ou à la formation de produits toxiques pouvant être délétère pour des patients déjà dans un état clinique critique [Marsilio *et al.*, 2016].

L'administration concomitante de deux médicaments incompatibles ou l'administration d'un médicament n'ayant pas une concentration efficace en raison d'une instabilité chimique est une erreur médicamenteuse [Marsilio *et al.*, 2016]. Le mélange de plusieurs molécules ne doit être entrepris que lorsqu'il est essentiel pour répondre aux besoins du patient et ne doit jamais être effectué à la convenance du professionnel de la santé [Bentley *et al.*, 2015].

La HAS a mis en place la règle des 5B comme fil conducteur de la sécurisation de l'administration médicamenteuse : administration du Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment et au Bon patient. Des données de stabilité physique et chimique sont nécessaires pour améliorer la qualité de la PECM du patient et participer à sa sécurité.

II.5 Ouvrage de référence et base de données

II.5.1 ASHP's (American Society of Health System Pharmacists) Handbook on Injectable Drugs®

Le *Handbook on Injectable Drugs*® est un ouvrage répertoriant les données de stabilité et de compatibilité des médicaments injectables. Ce manuel est parfois appelé *Trissel Handbook on Injectable Drugs*®, en référence à Lawrence A. Trissel, qui a été l'auteur principal des 17 premières éditions.

La première version est parue en 1977 et la 20^{ème} édition est actuellement disponible depuis 2018. La 19^{ème} édition, utilisée dans les suites de ce travail, a été publiée en 2017 et comprend 365 monographies de médicaments injectables et 3146 références.

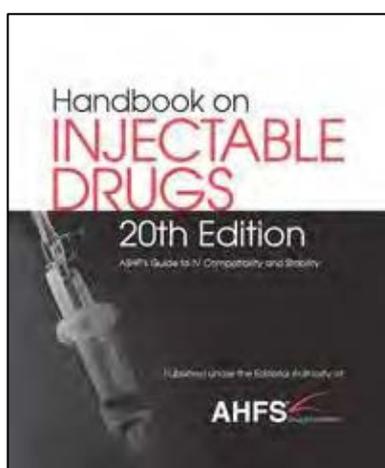


Figure 14 : The Handbook on Injectable Drugs® (20th Edition)

II.5.2 Base de données Stabilis®

Stabilis® est une base de données internationale sur la stabilité et la compatibilité des médicaments injectables. La première version fut diffusée en 2001 sous forme de CDROM. Une deuxième puis une troisième version ont été élaborées respectivement en 2003 et 2006. Depuis 2008, cette base est disponible sur le site www.stabilis.org. Elle a été conçue dans un langage international à base de pictogrammes et cette base est traduite en 29 langues.

Au 12 janvier 2019, Stabilis® comptabilise 2299 références bibliographiques pour 789 molécules dont 460 médicaments injectables. Cette base est composée d'une liste de monographies et pour chaque médicament, plusieurs éléments sont précisés, la stabilité en solution simple, la stabilité en mélange, les facteurs influençant la stabilité, les

incompatibilités médicamenteuses, les voies d'administration et les données bibliographiques ayant permis de répertorier l'ensemble de ces données.

STABILIS
Dernière mise à jour : 09/01/2019

Rechercher

Stabilité et compatibilité des médicaments
Bienvenue dans Stabilis.
Si vous désirez recevoir la newsletter trimestrielle, indiquez votre adresse email.

Lettre d'actualité :
adresse@email.com

Pour toute question ou remarque, contactez : infostab@stabilis.org

Base de données		Nouveautés - Molécules	
Références bibliographiques :	2299	Isoniazid	09/12/2018
Molécules :	786	Estriol	06/12/2018
Classes pharmacologiques :	46	Acetylsalicylic Acid	03/12/2018
Stabilités en solution :	5144	Tranexamic acid	06/11/2018
Stabilités en mélange :	1091	Piazomicin	01/11/2018
Incompatibilités :	3068	Benzoate sodium	28/08/2018
Noms commerciaux :	3442	Sunitinib	28/08/2018
		Lincomycin	19/08/2018

Nouveautés - Références bibliographiques

Figure 15 : Page d'accueil de la base de données Stabilis® (www.stabilis.org)

II.5.3 « Stabilité des médicaments injectables en perfusion »

En 1981, un groupe de travail de l'Association des Pharmaciens Hospitaliers de Belgique (APHB) s'est réuni afin de récolter des données de stabilité physique et chimique des médicaments injectables. Une 1^{ère} édition d'un « Guide pour l'administration de médicaments par perfusion » est publiée dans les suites de ce travail collaboratif. L'édition 2018 constitue la 36^{ème} édition. Celle-ci est disponible sur clé USB et fournit 52 700 données de stabilité et de compatibilité sur 537 médicaments à partir de 3 261 références.

II.5.4 King Guide to Parenteral Admixtures

Le *King Guide to Parenteral Admixtures* est une des références les plus anciennes sur la stabilité et la compatibilité des médicaments injectables. Ce référentiel fournit des données de stabilité et de compatibilité pour les médicaments injectables, ainsi que des données pour les médicaments administrés par perfusion en Y. Cette base recense les données de plus de 3000 références de la littérature. Une version en ligne ainsi que sous format papier est disponible.

OBJECTIFS DE CETTE THÈSE

Le but de ce présent travail était de participer à une stratégie de prévention des erreurs d'administration des médicaments injectables du point de vue physico-chimique, dans les services de réanimation en optimisant les pratiques infirmières au cours de cette étape à risque majoré.

Le premier objectif de ce travail était de réaliser une étude observationnelle de l'administration des médicaments injectables, auprès du personnel infirmier de trois services de réanimation. Cette étape a permis de recueillir les médicaments injectés en perfusion continue, ceux administrés par perfusion en Y et ceux mélangés dans un même contenant. La dose administrée, la durée de perfusion, le solvant et le contenant du médicament injecté ont été collectés.

Le second objectif était de mettre en évidence l'adéquation entre la première étape de ce travail et les données de stabilité physico-chimique et de compatibilité physique retrouvées dans la littérature.

En l'absence de données disponibles permettant de valider les pratiques observées en service clinique, des études de stabilité physico-chimique et de compatibilité physique ont été entreprises au sein du laboratoire de contrôle de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) du CHRU de Nancy. Ces nouvelles données ont pour but de répondre aux besoins du personnel infirmier en sécurisant leur pratique quotidienne notamment lors de l'étape d'administration des perfusions multiples.

I. Étude observationnelle prospective

I.1 Introduction

Les patients hospitalisés dans les services de soins intensifs constituent une population à risque notamment en raison de la gravité de leur état clinique, du nombre important de médicaments administrés par voie injectable, avec un abord veineux limité. De plus, dans ce contexte et afin de limiter des apports hydriques trop importants, l'administration des médicaments injectables à des concentrations élevées est nécessaire. Des mélanges de médicaments dans un même contenant ainsi que l'administration simultanée de plusieurs médicaments injectables sur une même ligne de perfusion sont également souvent observés. L'administration de deux molécules incompatibles entre elles peut être à l'origine d'incompatibilités physiques et/ou chimiques.

Pour garantir l'efficacité de la prise en charge et la sécurité du patient, la prise en compte de la stabilité physico-chimique des médicaments perfusés en continu et des mélanges de plusieurs molécules réalisés dans un même contenant est essentielle. L'aspect de la compatibilité physique entre les médicaments est également à prendre en compte pour les médicaments administrés par perfusion en Y.

I.2 Objectifs

Les objectifs de cette étude étaient (1) d'évaluer les pratiques d'administration des médicaments injectables dans trois services de soins intensifs du CHRU de Nancy, (2) d'identifier les médicaments injectables administrés en perfusion continue, (3) ceux administrés par perfusion en Y, (4) ceux mélangés dans un même contenant et (5) de comparer avec les données de stabilité physico-chimique et/ou de compatibilité physique disponibles dans la littérature.

I.3 Matériels et méthodes

I.3.1 Organisation générale de l'étude

Une étude prospective observationnelle mono-centrique a été conduite entre avril et juin 2018 dans trois services de soins intensifs adultes. Une analyse des pratiques d'administration des médicaments injectables a été menée durant deux semaines dans chacune des trois unités de soins intensifs. Les services inclus dans cette étude étaient :

- un service de réanimation médicale comprenant 14 lits ;
- deux services de réanimation chirurgicale : une réanimation de chirurgie cardio-vasculaire comprenant 12 lits et une réanimation de chirurgicale polyvalente de 10 lits.

I.3.2 Collecte des données

Pour ces trois services, la totalité des médicaments administrés à un patient est prescrite de façon manuscrite. Les prescriptions sont disponibles dans les services de soins, directement dans la chambre du patient. Sur les pancartes de prescription, les solvants de dilution ne sont pas renseignés. Certains médicaments dits à « dispensation contrôlée » sont également prescrits informatiquement sur le logiciel PharmaTM, tels que les antibiotiques ou les médicaments dérivés du sang par exemple.

Le recueil des médicaments injectables administrés à un patient a été effectué à l'aide d'une fiche individuelle, complétée en service de soins après consultation de la prescription médicale manuscrite (Annexe 1). Les prescriptions des patients recevant au moins un médicament par voie injectable ont été recueillies. Chaque prescription n'a été collectée qu'une seule fois pour éviter une redondance des prescriptions pour les patients hospitalisés sur une longue période. Pour toute modification d'une prescription déjà recueillie, une nouvelle fiche de recueil a été remplie. Nous avons réalisé une collecte des données avec l'aide d'un membre du personnel infirmier.

Les paramètres recueillis concernaient :

- Le patient : service d'hospitalisation, date d'entrée, trois premières lettres du nom et première lettre du prénom, sexe, date de naissance, âge, poids, taille, valeur de la clairance à la créatinine, restriction hydrique ou non, voie per os possible ou non. Un numéro est attribué à chaque fiche de recueil remplie.

- Les médicaments par voie injectable : nombre de médicaments injectables prescrits, présence d'une nutrition parentérale ou non, données sur les voies d'administration utilisées (cathéter central, périphérique, autres), date de mise en place et date de retrait.
- Schéma d'administration : pour chaque recueil effectué, un schéma est réalisé afin de mettre en évidence les médicaments administrés sur les mêmes voies de perfusion et les mélanges réalisés dans un même contenant. Ce type de schéma avait été réalisé dans l'étude de Serrurier *et al.* [Serrurier *et al.*, 2006].
- Détails sur les médicaments injectables : trois sous-catégories composent cette partie :
 - Perfusions continues : médicaments, contenant, dose, solvant de dilution utilisé, volume final, concentration, débit, date de début et date de fin de la perfusion, voie de perfusion (distale, médiale, proximale).
 - Perfusions discontinues : les mêmes informations que pour une perfusion continue ont été recueillies, en précisant la fréquence journalière et la durée de perfusion.
 - Bolus : mêmes informations que pour les deux autres sous-catégories en précisant l'heure d'administration.

Les chefs de service ainsi que les cadres de santé des services de soins concernés par ce recueil ont été informés par une lettre précisant l'objectif de l'étude (Annexe 2).

I.3.3 Comparaison aux données de la littérature

La conformité des données observées en service clinique avec les recommandations disponibles dans la littérature a été observée à partir de trois bases de données de stabilité et de compatibilité : Stabilis[®] (www.stabilis.org), la 19^{ème} édition du « Handbook on Injectable Drugs[®] » et la 36^{ème} édition de la base de données « Stabilité des médicaments injectables en perfusion ».

Trois types de données ont été analysés :

- La stabilité physico-chimique pour les médicaments perfusés en continu ;
- La stabilité physico-chimique pour les mélanges de plusieurs molécules dans un même contenant. Pour ces deux catégories, l'analyse a été réalisée en prenant en compte la ou les concentrations des médicaments, le solvant de dilution et le contenant.

- La compatibilité physique pour les médicaments administrés par perfusion en Y. Les données ont été évaluées par paires même si plus de deux médicaments étaient administrés simultanément dans la même ligne de perfusion. En effet, les données de compatibilité physique sur plus de deux médicaments sont très rares dans la littérature.

Après comparaison avec la littérature, les données observées en service clinique ont été classées selon les critères présentés dans le tableau I ci-dessous. Dans la majorité des cas, la stabilité est meilleure pour une solution diluée [Guignard *et al.*, 2015]. Quelques exceptions peuvent toutefois contredire cette généralité lors de la présence d'excipients stabilisants par exemple. Le principe de précaution prévaut donc pour des concentrations observées plus importantes que celles étudiées dans la littérature. Une sous-catégorie « potentiellement compatible » a donc été créée.

Tableau I : Critères de classification des médicaments administrés en perfusion continue, des paires de médicaments administrés par perfusion en Y et des mélanges de médicaments observés en soins intensifs, après analyse de la littérature.

Paires de médicaments administrés en perfusion en Y				
Compatible	Potentiellement compatible	Incompatible	Données controversées	Absence de données
Données de compatibilité disponibles dans la littérature avec des concentrations égales ou supérieures à celles observées.	Données de compatibilité disponibles dans la littérature avec des concentrations inférieures à celles observées.	Données d'incompatibilité disponibles dans la littérature, quelque que soit la concentration, le solvant et le contenant	Données de compatibilité et d'incompatibilité disponibles dans la littérature	
Médicaments administrés en perfusion continue et mélange de médicaments				
Données de stabilité				Absence de données
Données de stabilité dans la littérature avec des concentrations identiques ou proches de celles observées.				

I.4 Résultats

I.4.1 Étude observationnelle prospective menée au CHRU de Nancy

Sur la période de l'étude, un total de 74 prescriptions médicamenteuses a été recueilli comprenant 66 patients différents.

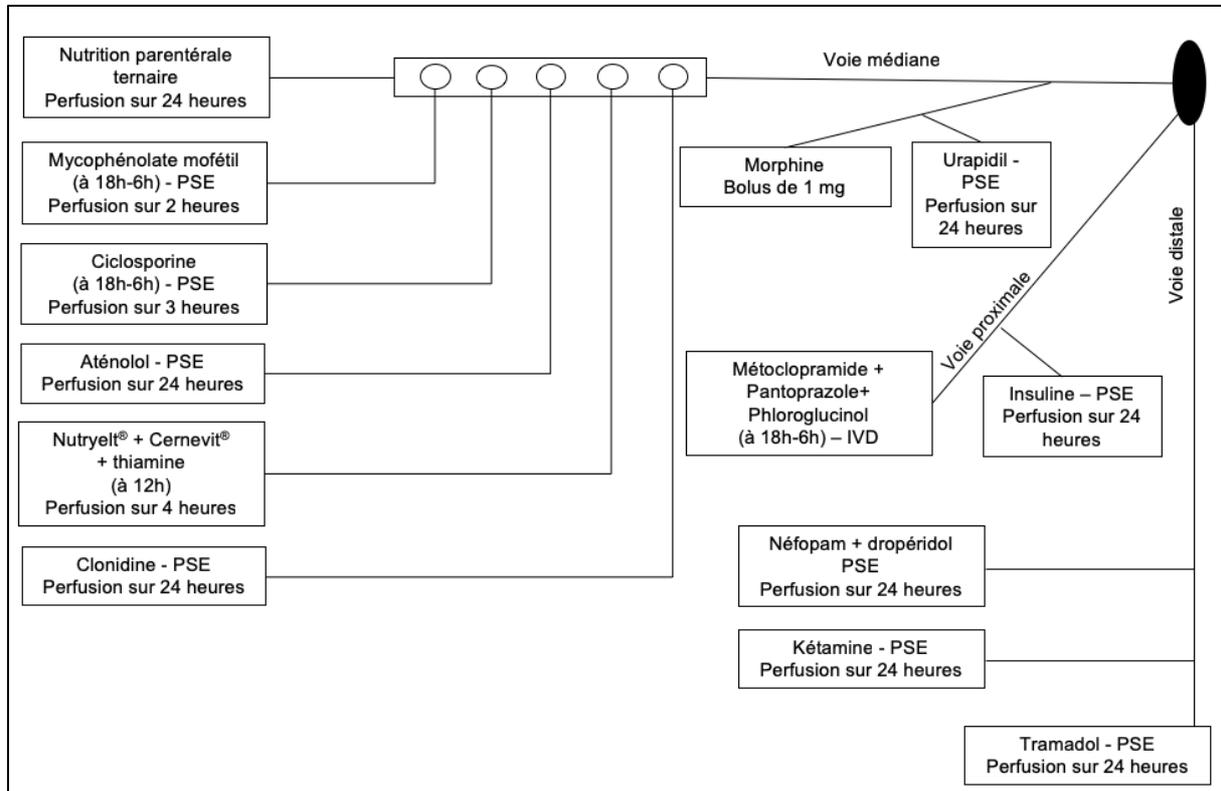


Figure 16 : Exemple de schéma d'administration observé en service de soins intensifs.

La population étudiée était composée de 11 femmes (16,7% ; N=11/66) et 55 hommes (83,3% ; N=55/66). La moyenne d'âge des patients lors du recueil dans les trois services de soins intensifs était de 65,6 ans (médiane = 66,0 ans ; [19 ; 86] ans). En moyenne, 7,4 médicaments injectables étaient administrés par patient (médiane = 7,0 médicaments) dont une prescription qui contenait 18 médicaments injectables différents (figure 16).

I.4.2 Administration par perfusion continue

Durant cette étude, près de 68 perfusions continues ont été observées comprenant 35 médicaments différents (Annexe 3). Les cinq classes pharmacologiques les plus observées en perfusion continue sont représentées dans le tableau II ci-dessous par ordre décroissant.

Tableau II : Les cinq classes pharmacologiques les plus administrées en perfusion continue.

Codes ATC	Classes pharmacologiques utilisées en perfusion continue	Médicaments
C01	Thérapie cardiaque	Amiodarone, dobutamine, isoprénaline, isosorbide de dinitrate, lévosimendan, noradrénaline
J01	Anti-infectieux systémique	Céfépime, céftazidime, céfotaxime, pipéracilline/tazobactam, vancomycine
B05	Substituts du sang et solutions de perfusion	Chlorure de calcium, chlorure de potassium
N01	Anesthésiques	Propofol, rémifentanil, sufentanil
N02	Analgésiques	Néfopam, morphine, tramadol

Les données dans la littérature étaient manquantes pour 16 perfusions continues observées (23,5% ; N=16/68). Celles-ci sont représentées dans le tableau III ci-dessous. Pour les 52 autres perfusions observées, des données de stabilité physico-chimiques étaient disponibles dans les bases de données consultées (76,5% ; N=52/68).

Tableau III : Médicaments administrés en perfusion continue, sans données de stabilité physico-chimiques dans la littérature.

Médicaments	Contenant	Solvant	Concentration
Almitrine (bis-médilate)	Seringue	G5%	1,0 mg/mL
Céfotaxime sodium	Seringue	G5%	125,0 mg/mL
	Seringue	G5%	83,3 mg/mL
Chlorure de potassium (KCl)	Seringue	Pure	100,0 mg/mL
	Seringue	G5%	80,0 mg/mL
	Seringue	G5%	60,0 mg/mL
Cisatracurium (bésilate de)	Seringue	Pure	5,0 mg/mL
Isoprénaline (chlorhydrate de)	Seringue	G5%	0,2 mg/mL
Néfopam (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	2,5 mg/mL
Néfopam (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	1,7 mg/mL
Noradrénaline (tartrate de)	Seringue	G5%	1,16 mg/mL
	Seringue	G5%	0,5 mg/mL
Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	12,5 mg/mL
	Seringue	NaCl 0,9%	8,3 mg/mL
	Seringue	NaCl 0,9%	6,3 mg/mL
Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	G5%	83,3 mg/mL

I.4.3 Administration par perfusion en Y

Cette partie a été développée dans l'article intitulé « *Physical compatibility of intravenous drugs commonly used in Intensive Care Units : an observational study and physical compatibility laboratory tests on anti-infective drugs.* », publié dans *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy* (Annexe 5).

Les données de compatibilité d'un médicament injectable avec une nutrition parentérale n'avaient pas été étudiées dans la publication présentée en annexe 5. L'analyse de ces données supplémentaires est incluse dans les suites de ce travail.

Parmi les 74 prescriptions recueillies, 456 associations différentes entre deux médicaments injectables ont été rapportées (Annexe 4). Les résultats obtenus après comparaison avec les données de compatibilité physique disponibles dans les trois bases de données sont présentés dans la figure 17 ci-dessous.

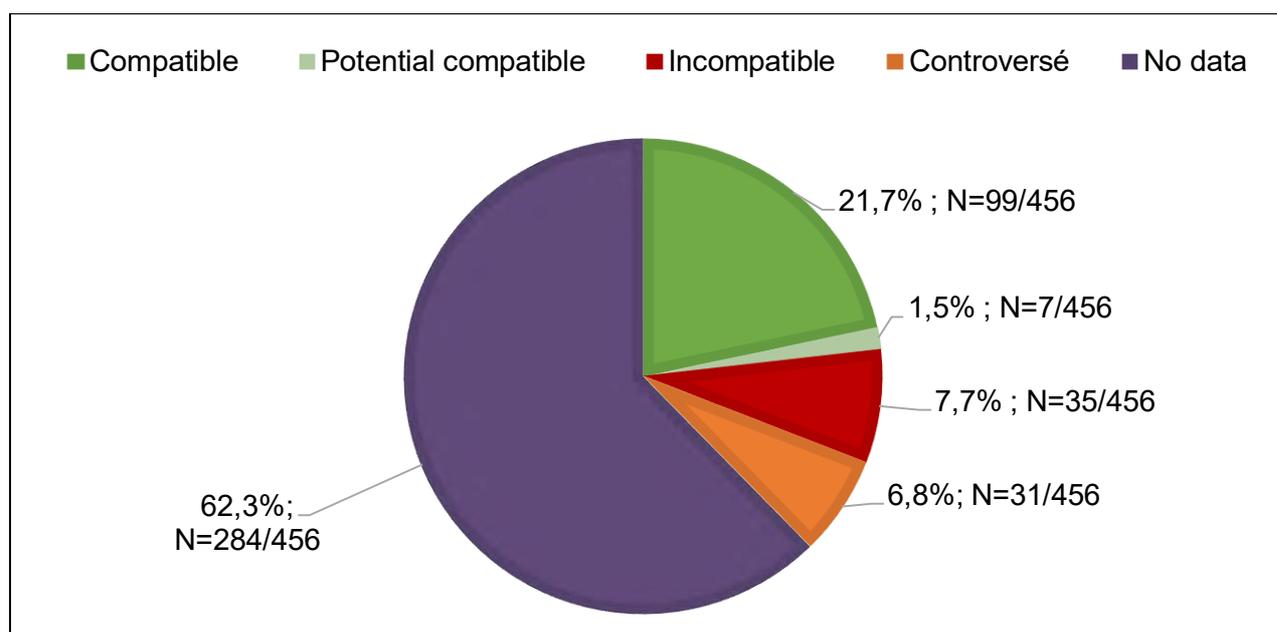


Figure 17 : Paires de médicaments perfusés en Y : comparaison avec les données de compatibilité physique disponibles dans la littérature

I.4.4 Mélange de médicaments injectables dans un même contenant

Cette partie a été développée dans l'article intitulé « *Physical compatibility of intravenous drugs commonly used in Intensive Care Units : an observational study and compatibility*

laboratory tests on anti-infective drugs. », publié dans *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy* (Annexe 5).

Un total de 31 mélanges de médicaments dans le même contenant a été observé pendant la période d'étude. En moyenne, sur les 31 mélanges observés, 3,2 molécules étaient combinées dans un même contenant. Deux mélanges seulement avaient des données de stabilité physico-chimiques disponibles dans la littérature (6,5% ; N=2/31). Le mélange dropéridol-morphine a été étudié par Williams *et al.* [Williams *et al.*, 1992] et le mélange métoclopramide-ondansétron par Stewart *et al.* [Stewart *et al.*, 1998].

I.5 Conclusion

Parmi les trois types de données analysées, la stabilité physico-chimique d'un médicament injectable perfusé en continu est la plus documentée avec 76,5% des perfusions continues observées ayant des données de stabilité dans la littérature. En revanche, les données sont manquantes pour la majorité des mélanges observés (93,5% ; N=29/31). Pour les médicaments administrés en perfusion en Y, 62,3% des paires n'étaient pas documentées dans la littérature.

Comme souligné précédemment, les pharmaciens en milieu hospitalier sont très souvent sollicités pour des questions de compatibilité ou de stabilité. Les RCP des médicaments n'apportent que très rarement des données de stabilité physico-chimique adaptées aux fortes concentrations observées en services de soins intensifs ou des données de compatibilité. Guignard *et al.* [Guignard *et al.*, 2015] avaient souligné le rôle important du pharmacien dans la « compréhension des phénomènes physico-chimiques associés aux incompatibilités ».

Des études de stabilité et de compatibilité en laboratoire, réalisées par des équipes de recherche ont permis d'apporter des données supplémentaires. Ces nouveaux éléments participent à la sécurité des patients et aident à la pratique quotidienne du personnel infirmier.

Médicaments injectables : perfusion continue

Les données de stabilité physico-chimique manquantes concernent notamment deux médicaments de la classe pharmacologique « thérapie cardiaque » (isoprénaline,

noradrénaline), deux médicaments de la classe pharmacologique des « anti-infectieux systémiques » (céfotaxime, vancomycine) et deux analgésiques (néfopam, tramadol).

Pour compléter les données de la littérature, nous avons réalisé plusieurs études de stabilité physico-chimique : deux études sur les deux antibiotiques dont les informations de stabilité étaient manquantes : le céfotaxime et la vancomycine, une autre réalisée sur la noradrénaline et une dernière étude de stabilité effectuée sur le néfopam. Pour le reste des données manquantes, d'autres études de stabilité physico-chimique devront être réalisées afin de démontrer l'efficacité et la sécurité lors de l'administration en continu.

Mélange de médicaments injectables dans le même contenant

Parmi les 29 mélanges observés et non documentés dans la littérature, le mélange dropéridol et néfopam est le plus observé avec 11 prescriptions. Ce mélange n'a été observé que dans un seul service, celui de réanimation post-chirurgicale. Le néfopam est indiqué dans le traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment post-chirurgicale [ANSM. Néfopam, 2018]. La stabilité physico-chimique de ce mélange a été étudiée aux plus fortes concentrations observées en seringue polypropylène.

Administration en Y

Pour étudier la compatibilité des paires de médicaments administrés par perfusion en Y, de nombreuses publications se limitent à des tests de compatibilité physique en laboratoire. La réalisation d'une étude de stabilité physico-chimique reste complexe et chronophage. Le nombre de médicaments administrés par perfusion en Y est important, rendant difficile la réalisation de ce type d'étude. Les tests physiques permettent d'apporter un premier élément d'information.

Après analyse de la littérature, les données obtenues au cours de notre étude observationnelle étaient proches d'autres études similaires. Une étude similaire avait été réalisée en 2006 au CHRU de Nancy [Serrurier *et al.*, 2006]. Une diminution du pourcentage de données manquantes est observée : 70% en 2006 et 62,3% dans notre étude (avant les tests réalisés en laboratoire). Le nombre de paires documentées comme étant incompatibles mais observées en services de soins a augmenté de 2,7% entre 2006 et notre étude réalisée en 2018.

Trente-cinq paires de médicaments, observées en service étaient documentées comme étant physiquement incompatibles dans la littérature. Les molécules impliquées étaient

notamment l'héparine sodique, le pantoprazole et des antibiotiques. Ces molécules possèdent un risque de précipitation élevé et doivent, en l'absence de données de compatibilité, être administrées seules sur une ligne de perfusion.

Durant la phase de recueil, nous avons observé uniquement des NP ternaires. L'analyse des paires contenant une NP ternaire avec un médicament injectable est primordiale pour avoir une étude complète. L'ajout de ces données de compatibilité n'a pas entraîné de modification majeure des résultats. Des paires observées incluant une NP ternaire étaient documentées comme étant incompatibles et impliquaient notamment l'amikacine, l'amiodarone, l'héparine sodique et le pantoprazole.

La stabilité physico-chimique et la compatibilité des molécules non étudiées dans les suites de ce travail doivent être étudiées à l'avenir, pour assurer la sécurité du patient et aider les services de soins dans leur pratique quotidienne. En l'attente des résultats, le principe de précaution s'applique.

II. Incompatibilités physiques : tests en laboratoire

L'article intitulé « *Physical compatibility of intravenous drugs commonly used in Intensive Care Units: an observational study and physical compatibility laboratory tests on anti-infective drugs.* » a été publié dans *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy* (Annexe 5). Un résumé des données en français est présenté ci-dessous. Une communication affichée sur le sujet a été présentée au 24^{ème} congrès de l'European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) (mars 2019) (Annexe 6).

II.1 Introduction

Les données récoltées lors de l'étude observationnelle ont mis en évidence 62,3% associations de deux médicaments dont la compatibilité physique était non documentée dans la littérature.

Les antibiotiques font partie des médicaments les plus utilisés en services de soins mais représentent également une des classes pharmacologiques avec le moins de données de compatibilité dans la littérature. Les antibiotiques temps-dépendants comme les β -lactamines ou les glycopeptides sont souvent administrés en perfusion continue afin d'optimiser les paramètres pharmacologiques mais cette pratique augmente le risque de précipitation [Dhifallah *et al.*, 2014].

II.2 Objectifs

L'objectif de ce travail était de tester en laboratoire la compatibilité physique de paires de médicaments comprenant au moins un médicament anti-infectieux (antibiotique, antiviraux ou antifongiques), observées dans les services de soins intensifs et non documentées dans la littérature.

II.3 Matériels et méthodes

Pour simuler la perfusion au site Y, chaque médicament de chaque paire testée a été préparé séparément initialement. Si le solvant ou la concentration d'un médicament était différente entre les trois services de soins intensifs, les différentes variables ont été testées. Les médicaments ont été mélangés dans des tubes en verre et conservés à la température

ambiante sans protection de la lumière pour simuler les conditions de stockage observées dans les services cliniques.

Dans la majorité des études de compatibilité physique, un seul ratio est réalisé 1 :1. Dans cette étude, trois tests ont été réalisés pour chaque paire étudiée (médicament A / médicament B) : a) 1 mL/9 mL ; b) 9 mL/1 mL ; c) 5 mL/5 mL afin de simuler des débits différents. Les mélanges ont été agités manuellement pendant 30 secondes.

La compatibilité physique était définie par l'absence de formation de particules, de changement de couleur et de dégagement de gaz [Bardin *et al.*, 2011]. Les échantillons ont été inspectés visuellement sur un fond blanc/noir à l'œil nu par deux techniciens différents après le mélange et après une conservation de 1 heure et de 4 heures à température ambiante. Nous avons réalisé des études sur 4 heures comme près de 60% des autres études publiées sur le sujet dans la littérature [Kanji *et al.*, 2010].

L'aspect subvisuel a été évalué à l'aide d'un spectrophotomètre UV (Safas mc², Monaco) à trois longueurs d'onde (350, 410 et 550 nm) comme recommandé par la conférence de consensus européenne [Bardin *et al.*, 2011]. Les paires étaient considérées comme compatibles si aucun changement visible n'était détectable dans les 4 heures. Une modification de la valeur d'absorbance au cours des tests était considérée comme une turbidité.

II.4 Résultats

Parmi les trente-sept combinaisons de deux médicaments testés en laboratoire, 70,3% (N=26/37) se sont révélés physiquement compatibles après l'évaluation visuelle et subvisuelle, 8,1% des paires (N=3/37) se sont avérées incompatibles après l'évaluation visuelle et 21,6% des paires (N=8/37) après l'évaluation subvisuelle.

Les trois paires visuellement incompatibles avaient précipité. Concernant la combinaison, amphotéricine B liposomale (Ambisome[®]) et vancomycine, celle-ci avait précipité immédiatement après le mélange des deux molécules. Pour l'association, amoxicilline et vancomycine, la précipitation avait eu lieu après 5 minutes de contact. Le mélange sulfaméthoxazole/triméthoprime non dilué et héparine sodique avait précipité après 4 heures. Pour les huit combinaisons incompatibles après un examen subvisuel, aucune modification de l'aspect visuel n'a été observée. Quatre combinaisons impliquaient

l'amoxicilline comme antibiotique, deux combinaisons impliquaient la céfazoline, une le céfotaxime, et deux le sulfaméthoxazole/triméthoprim.

II.5 Conclusion

Après la réalisation des tests en laboratoire, des molécules critiques ayant un potentiel élevé de précipitation en association avec une autre molécule ont été identifiées : l'amoxicilline et le sulfaméthoxazole/triméthoprim. En l'absence de données de compatibilité, ces deux molécules doivent être perfusées seules.

Les données de compatibilité physique permettent de contribuer à la sécurité des pratiques cliniques et du patient. Les tests en laboratoire se sont focalisés sur les médicaments anti-infectieux. De nombreux tests doivent encore être réalisés sur les autres classes pharmacologiques dont les données de compatibilité sont manquantes.

III. Études de stabilité physico-chimique

L'étude observationnelle réalisée dans les services de soins intensifs nous a permis d'identifier des médicaments administrés à des fortes concentrations, en continu ou ceux mélangés dans un même contenant. Pour ces deux cas, des données de compatibilité ne sont pas suffisantes et une stabilité physico-chimique doit être démontrée.

Les études de stabilité physico-chimique réalisées à la suite de ce recueil ont été rédigées sous forme d'article et soumises pour publication de manière individuelle dans des journaux internationaux. Ces articles sont repris dans la partie annexe. Pour chaque étude, un résumé en français est présenté ci-dessous.

III.1 Céfotaxime

L'article intitulé « *Physicochemical stability of Cefotaxime sodium in Polypropylene Syringes at High Concentrations for Intensive Care Units.* » a été accepté pour publication dans *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy* (Annexe 7). Une communication affichée sur le sujet a été présentée au 24^{ème} congrès de l'EAHP (mars 2019) (Annexe 8).

III.1.1 Introduction

Le céfotaxime est un antibiotique de la famille des β -lactamines, utilisé pour traiter des infections sévères. La dose recommandée de céfotaxime peut varier de 3 à 24 grammes par jour en fonction des indications. Des publications ont montré que l'administration continue de céfotaxime était le mode d'administration recommandée [Van Zanten et al., 2007]. Les patients hospitalisés en unité de soins intensifs nécessitent souvent une restriction hydrique, entraînant des concentrations élevées de céfotaxime.

Das Gupta a déterminé une stabilité de 24 heures pour une solution de céfotaxime à 50 mg/mL diluée dans du NaCl 0,9 % et conditionnée dans une seringue en polypropylène [Das Gupta, 2002].

III.1.2 Objectifs

L'objectif initial était d'étudier la stabilité physico-chimique de solutions de céfotaxime à 83,3 et 125 mg/mL diluées dans du G5% ou du NaCl 0,9% et conditionnées dans des seringues en polypropylène sur 24 heures à température ambiante. Après 24 heures, le pourcentage

de céfotaxime restant était inférieur à 90% de la concentration initiale pour chaque condition. Au vu des résultats, nous avons décidé de réduire le temps d'analyse à 12 heures avec une analyse après la préparation des solutions, après 6 heures et 12 heures de conservation à température ambiante. Les concentrations à 83,3 mg/mL et de 125 mg correspondent à des doses de 4 et 6 grammes de céfotaxime respectivement, diluées dans 48 mL de solvant.

III.1.3 Matériels et méthodes

La stabilité chimique des solutions de céfotaxime a été évaluée par CLHP couplée à un détecteur à barrette de diodes, à chaque temps d'analyse. La méthode analytique a été validée selon les normes de l'ICH Q2(R1) [ICH, 2005]. La stabilité physique a été évaluée par un examen visuel et subvisuel en mesurant la turbidimétrie des solutions à l'aide d'un spectrophotomètre UV à trois longueurs d'onde (350, 410 et 550 nm) comme recommandé par la conférence de consensus européenne [Bardin *et al.*, 2011]. Trois seringues pour chaque condition ont été préparées et trois échantillons distincts par seringue ont été analysés par CLHP à chaque temps d'analyse. Les valeurs de pH et d'osmolalité des solutions ont été mesurées durant cette étude.

III.1.4 Résultats

La linéarité, la précision intermédiaire et la répétabilité de la méthode analytique ont été validées. La capacité indicatrice de stabilité a également été démontrée au cours d'une dégradation forcée. Le temps de rétention du céfotaxime était de 9 minutes.

Les solutions de céfotaxime à 83,3 et 125 mg/mL, diluées dans du NaCl 0,9% ou du G5% ont conservé plus de 90% de leurs concentrations initiales après 12 heures entre 20 et 25°C (figure 18). Au cours de l'étude de stabilité, les valeurs de pH ont légèrement diminué, l'intensité de la couleur jaune des solutions a augmenté et les valeurs d'absorbance ont augmenté progressivement pour chaque longueur d'onde et chaque condition. Un pic supplémentaire avec une rétention relative de 3,01 a également été observé. Ce pic avait déjà été mis en évidence lors de la dégradation forcée. Son pourcentage par rapport à la surface totale des pics présents sur les chromatogrammes augmente pendant la durée de l'étude.

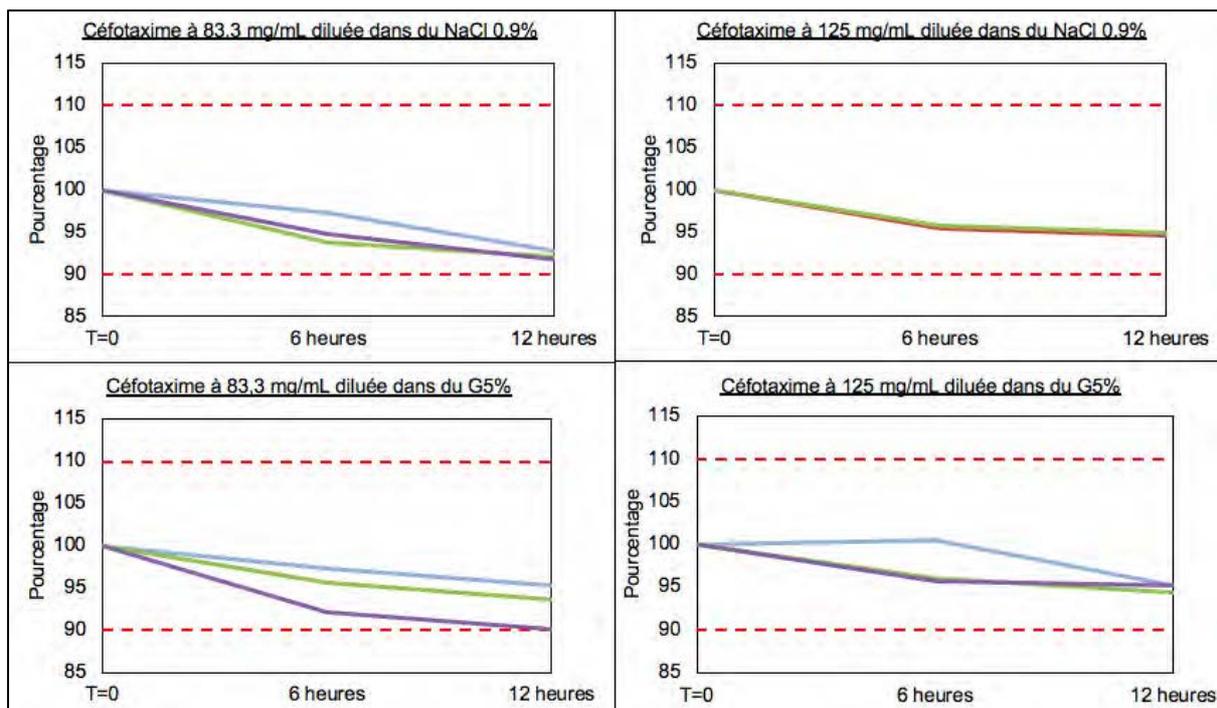


Figure 18 : Stabilité des solutions de céfotaxime à 83,3 et 125 mg/mL diluées dans du NaCl 0,9% ou du G5%, pendant 12 heures.

III.1.5 Conclusion

Au vu des résultats et malgré que les solutions aient conservés plus de 90% de la concentration initiale après analyse CLHP, nous proposons de limiter la stabilité du céfotaxime dans NaCl à 0,9% et G5% à 83,3 et 125 mg/mL à 6 heures. Ces données de stabilité de solutions hautement concentrées fournissent une connaissance supplémentaire pour aider les unités de soins intensifs dans leur pratique quotidienne. Ce travail démontre également que les solutions très concentrées de céfotaxime sont physiquement instables après un stockage de 6 heures et ne peuvent pas être administrées sous forme de perfusion continue sur 24 heures.

III.2 Noradrénaline

L'article intitulé « *Physicochemical stability of Norepinephrine bitartrate in Polypropylene Syringes at High Concentrations for Intensive Care Units.* » a été publié dans *Annales Pharmaceutiques Françaises* (Annexe 9). Une communication affichée sur le sujet a été présentée au 24^{ème} congrès de l'EAHP (mars 2019) (Annexe 10).

III.2.1 Introduction

La noradrénaline est un médicament couramment utilisé dans les services de soins intensifs pour le traitement d'urgence du collapsus ou pour restaurer et maintenir la pression artérielle [ANSM. Noradrénaline, 2018]. La dose recommandée pour la perfusion continue est de 0,1 à 0,3 µg/kg/min et dans certaines indications, comme le choc septique ou le choc hémorragique, les débits peuvent atteindre 3 à 5 µg/kg/min. Dans la littérature, les données de stabilité publiées se limitent à des concentrations en noradrénaline atteignant 0,50 mg/mL [Velghe *et al.*, 2016].

III.2.2 Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer la stabilité physico-chimique de solutions de noradrénaline à deux concentrations élevées 0,50 et 1,16 mg/mL, diluées dans du G5% et conditionnées dans des seringues en polypropylène. L'influence de la lumière sur la stabilité des solutions a été observée en réalisant une étude à la fois sur des seringues transparentes et opaques. Les analyses ont été réalisées après la préparation des solutions et après 6 heures, 24 heures et 48 heures de conservation à température ambiante.

III.2.3 Matériels et méthodes

La stabilité chimique des solutions de noradrénaline a été évaluée par CLHP couplée à un détecteur à barrette de diodes, à chaque temps d'analyse [Walker *et al.*, 2010]. La méthode analytique a été validée selon les normes de l'ICH Q2(R1) [ICH, 2005]. La stabilité physique a été évaluée par un examen visuel et subvisuel en mesurant la turbidimétrie des solutions à l'aide d'un spectrophotomètre UV à trois longueurs d'onde (350, 410 et 550 nm) comme recommandé par la conférence de consensus européenne [Bardin *et al.*, 2011]. Trois seringues pour chaque condition ont été préparées et trois échantillons distincts par seringue ont été analysés par CLHP à chaque temps d'analyse. Les valeurs de pH des solutions ont été mesurées durant cette étude.

III.2.4 Résultats

La linéarité, la précision intermédiaire et la répétabilité de la méthode analytique ont été validées. La capacité indicatrice de stabilité a également été démontrée au cours d'une dégradation forcée. Le temps de rétention de la noradrénaline était de 5,8 minutes.

Les solutions de noradrénaline à 0,50 et 1,16 mg/mL, diluées dans du G5%, avec ou sans protection contre la lumière, ont conservé plus de 90% de leurs concentrations initiales après 48 heures entre 20 et 25°C (figure 19). Les solutions sont restées claires, sans changement de couleur, précipitation ou dégagement gazeux pendant l'étude de stabilité. Les valeurs d'absorbance obtenues par spectrophotométrie UV étaient inférieures à 0,010 UA.

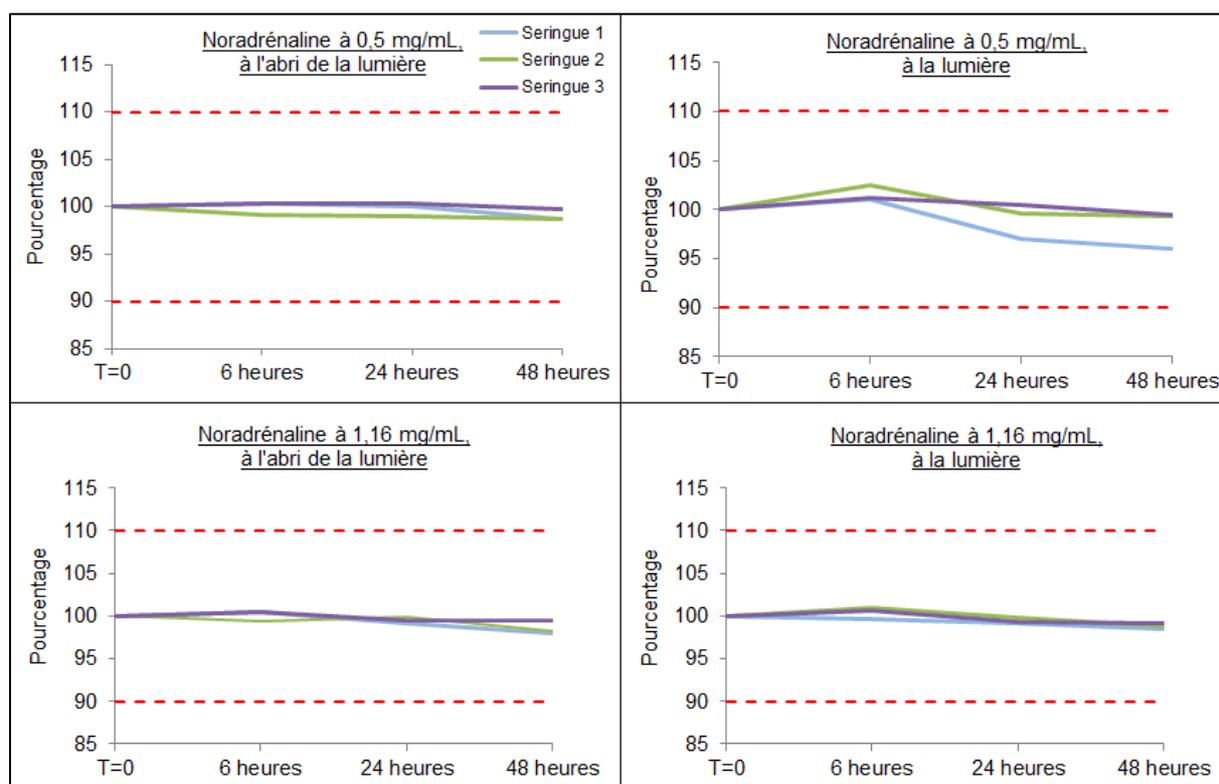


Figure 19 : Stabilité des solutions de noradrénaline à 0,5 et 1,16 mg/mL à l'abri ou non de la lumière, pendant 48 heures.

Aucun produit de dégradation mis en évidence lors de la dégradation forcée n'a été observé au cours de l'étude de stabilité. Nous observons un pic supplémentaire constant au cours de l'étude, avec un temps de rétention de 3,8 minutes. Ce pic avait été également observé lors de la validation de la méthode analytique sur le chromatogramme d'une solution de G5%.

Une solution de 5-hydroxyméthylfurfural (5-HMF), un produit de dégradation connu du glucose, a été préparée et analysée par CLHP. Le temps de rétention du 5-HMF était de 3,8 minutes et le spectre était identique. Ce pic supplémentaire a été identifié comme étant le 5-HMF.

III.2.5 Conclusion

Les solutions de noradrénaline diluées dans du G5% à 0,50 mg/mL et à 1,16 mg/mL sont physiquement et chimiquement stables pendant au moins 48 heures à température ambiante, à l'abri ou non de la lumière. Cette étude de stabilité de solutions de noradrénaline concentrées permet d'aider les services de soins intensifs dans leur pratique quotidienne.

III.3 Vancomycine

L'article intitulé « *Physicochemical stability of Vancomycin Hydrochloride in Polypropylene Syringes at 62.5 mg/mL and 83.3 mg/mL for Intensive Care Units.* » a été accepté pour publication dans *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy* (Annexe 11).

Une communication affichée sur le sujet a été présentée au 24^{ème} congrès de l'EAHP (mars 2019) (Annexe 12).

III.3.1 Introduction

La vancomycine est un antibiotique de la famille des glycopeptides. Dans certaines infections graves comme les infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, la dose de vancomycine peut atteindre 60 mg/kg/jour [Antibiolor, 2016]. Murphy *et al.* ont démontré qu'une perfusion continue permettait d'obtenir rapidement la concentration cible [Murphy *et al.*, 2019]. Pour un patient adulte 70 kg, la dose journalière de vancomycine peut donc atteindre 4,2 grammes et devrait être diluée dans 420 mL de solvant pour ne pas dépasser la concentration finale recommandée par les fabricants à 10 mg/mL [ANSM. Vancomycine, 2018]. Pour les patients hospitalisés dans un service de soins intensifs nécessitant des restrictions hydriques, ce volume n'est pas adéquat.

Godet *et al.* ont démontré la stabilité de solutions de vancomycine à 41,7 mg/mL dans du NaCl 0,9% et du G5% pendant 48 heures [Godet *et al.*, 2018]. Masse *et al.* ont observé la formation de précipités pour des solutions de vancomycine à 80 mg/mL diluées dans du NaCl 0,9% [Masse *et al.*, 2017a]. L'étude de la stabilité de solution de vancomycine à 80 mg/mL dans du G5% n'a pas été réalisée à notre connaissance. Entre ces deux concentrations, aucune donnée de stabilité n'est disponible dans la littérature à l'heure actuelle.

III.3.2 Objectifs

Le premier objectif de ce travail était d'étudier la possibilité de préparer des solutions de vancomycine à des concentrations comprises entre 40 et 83,3 mg/mL dans des seringues en polypropylène.

Le second objectif était d'étudier la stabilité des solutions de vancomycine à 62,5 mg/mL et 83,3 mg/mL, diluées dans deux solvants différents : NaCl 0,9% ou G5%, dans des seringues en polypropylène. Les analyses ont été réalisées après la préparation des solutions et après 6 heures, 24 heures et 48 heures de conservation à température ambiante. Les

concentrations de 62,5 et 83,3 mg/mL correspondent à des doses de vancomycine de 3 et 4 grammes respectivement, diluées dans 48 mL de solvant.

III.3.3 Matériels et méthodes

Pour le premier objectif de ce travail, trois lots ont été préparés : (1) quatre seringues de vancomycine diluées dans du NaCl 0,9% pour cinq concentrations : 40, 50, 58,8, 71 et 83,3 mg/mL ; (2) six seringues de vancomycine à 83,3 mg/mL dans du NaCl 0,9% et six dans du G5% ; (3) trente seringues de vancomycine à 83,3 mg/mL dans du G5%.

Les trois lots ont été évalués visuellement. Pour les deux premiers lots, un examen subvisuel a également été réalisé.

Le premier lot a été analysé après préparation et après 8, 15 et 24 heures de conservation à température ambiante, le deuxième lot après préparation et après 24 et 48 heures de stockage et le troisième lot après préparation et après 6, 16, 24 et 48 heures.

Pour le second objectif, la stabilité chimique des solutions de vancomycine a été évaluée par CLHP couplée à un détecteur à barrette de diodes, à chaque temps d'analyse [Masse *et al.*, 2017a]. La méthode analytique a été validée selon les normes de l'ICH Q2(R1) [ICH, 2005]. La stabilité physique a été évaluée par un examen visuel et subvisuel en mesurant la turbidimétrie des solutions à l'aide d'un spectrophotomètre UV à trois longueurs d'onde (350, 410 et 550 nm) comme recommandé par la conférence de consensus européenne [Bardin *et al.*, 2011]. Trois seringues pour chaque condition ont été préparées et trois échantillons distincts par seringue ont été analysés par CLHP à chaque temps d'analyse. Les valeurs de pH et d'osmolalité des solutions ont été mesurées durant cette étude.

III.3.4 Résultats

Aucune modification physique n'a été observée pour les trois lots étudiés.

La linéarité, la précision intermédiaire et la répétabilité de la méthode analytique ont été validées. La capacité indicatrice de stabilité a été démontrée au cours d'une dégradation forcée. Le temps de rétention de la vancomycine était de 7,2 minutes.

Diluées dans du G5%, les solutions de vancomycine à 62,5 mg/mL et 83,3 mg/mL ont conservé plus de 90% de la concentration initiale après 48 heures à température ambiante. Les solutions de vancomycine diluées dans du NaCl 0,9% à 62,5 mg/mL et 83,3 mg/mL ont conservé plus de 90% de la concentration initiale après 48 heures et 24 heures respectivement entre 20 et 25 °C (figure 20). Des précipités étaient visibles pour les

seringues de vancomycine à 83,3 mg/mL, diluées dans du NaCl 0,9% après une conservation de 48 heures. Pour les autres conditions, aucune modification visuelle, telle qu'un changement de couleur, une précipitation ou un dégagement gazeux n'ont été observés.

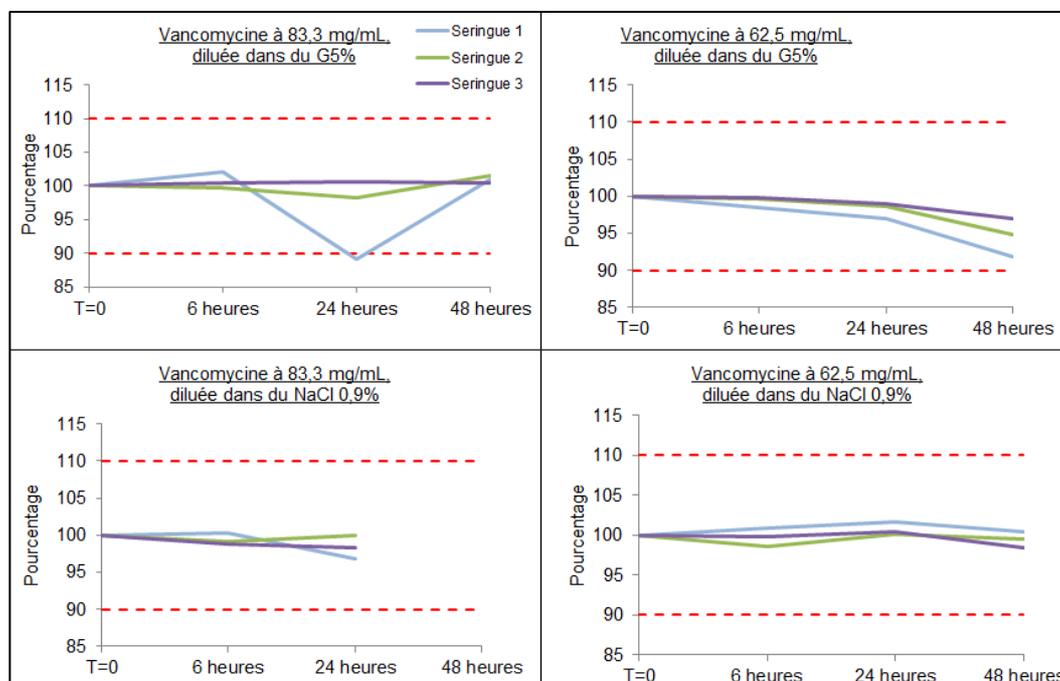


Figure 20 : Stabilité des solutions de vancomycine à 62,5 et 83,3 mg/mL, diluées dans du NaCl 0,9% ou du G5%, pendant 48 heures.

Masse *et al.* avaient observé une précipitation des solutions de vancomycine à 80 mg/mL dans du NaCl 0,9% à 22°C [Masse *et al.*, 2017b]. Pour confirmer l'absence de risque de précipitation à 83,3 mg/mL dans G5%, trente seringues à cette concentration diluée dans du G5% ont été préparées et analysées par un examen visuel effectué par deux techniciens différents après 6, 16, 24 et 48 heures de conservation à température ambiante. Aucune précipitation ni modification visuelle n'a été observée à chaque temps d'analyse. Pour des concentrations élevées de vancomycine, l'utilisation de G5% comme solvant est recommandée.

III.3.5 Conclusion

La stabilité physico-chimique de solutions de vancomycine diluées dans du G5% à 62,5 mg/mL et à 83,3 mg/mL a été démontrée pendant 48 heures à température ambiante. Pour des fortes concentrations de vancomycine, un risque de précipitation peut survenir dans du NaCl 0,9% et le G5% est recommandé comme solvant de dilution.

III.4 Néfopam et mélange néfopam-dropéridol

L'article intitulé « *Physicochemical Stability of a Nefopam and Nefopam-Droperidol Solutions in Polypropylene Syringes for Intensive Care Units.* » a été accepté dans *European Journal of Hospital Pharmacy* (Annexe 13). Une communication affichée sur le sujet a été présentée à Hopipharm 2019, congrès francophone de pharmacie hospitalière (mai 2019) (Annexe 14).

III.4.1 Introduction

Le néfopam, analgésique central non morphinique, est indiqué notamment dans la prise en charge des affections douloureuses aiguës postopératoires [ANSM. Néfopam, 2018]. Son utilisation peut entraîner des effets secondaires comme des nausées et des vomissements. Pour prévenir ces effets, les services de soins intensifs combinent dans une même seringue le néfopam avec du dropéridol. La dose journalière maximale recommandée de néfopam est de 120 mg et de 1,25 mg pour le dropéridol. En pratique clinique, il est observé des posologies journalières atteignant 2,5 mg de dropéridol. Aucune donnée de stabilité d'une solution de néfopam seule à haute concentration ou d'un mélange néfopam et dropéridol n'est objectivée à l'heure actuelle dans la littérature.

III.4.2 Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer la stabilité physico-chimique d'une solution de néfopam à 2,5 mg/mL et d'un mélange de néfopam 2,5 mg/mL avec du dropéridol 52 µg/mL, dilués dans du NaCl 0,9%, dans des seringues en polypropylène et conservés à température ambiante. Les analyses ont été réalisées après la préparation des solutions et après 6 heures, 24 heures et 48 heures de conservation à température ambiante.

III.4.3 Matériels et méthodes

La stabilité chimique a été évaluée à chaque temps d'analyse par CLHP couplée à un détecteur à barrette de diodes, à la longueur d'onde d'analyse de 225 nm pour le néfopam et de 246 nm pour le dropéridol. La méthode analytique a été validée selon les normes de l'ICH Q2(R1) [ICH, 2005]. La stabilité physique a été évaluée par un examen visuel et subvisuel en mesurant la turbidimétrie des solutions à l'aide d'un spectrophotomètre UV à trois longueurs d'onde (350, 410 et 550 nm) comme recommandé par la conférence de consensus européenne [Bardin *et al.*, 2011]. Trois seringues pour chaque condition ont été préparées et trois échantillons distincts par seringue ont été analysés par CLHP à chaque temps d'analyse. Les valeurs de pH des solutions ont été mesurées durant cette étude.

III.4.4 Résultats

La linéarité, la précision intermédiaire et la répétabilité de la méthode analytique ont été validées. La capacité indicatrice de stabilité a été démontrée au cours d'une dégradation forcée réalisée à la fois sur le néfopam et sur le dropéridol. Le temps de rétention du néfopam était de 4,5 minutes et de 6,0 minutes pour le dropéridol.

La solution de néfopam à 2,5 mg/mL et le mélange associant néfopam 2,5 mg/mL et dropéridol 52 µg/mL, dilués dans du NaCl 0,9%, ont conservé plus de 98% de la concentration initiale après 48 heures entre 20 et 25°C (figure 21). Aucune modification de l'aspect visuel, subvisuel et des valeurs de pH n'a été observée durant l'étude. Aucun produit de dégradation mis en évidence sur les chromatogrammes lors de la dégradation forcée n'a été observé au cours de l'étude de stabilité.

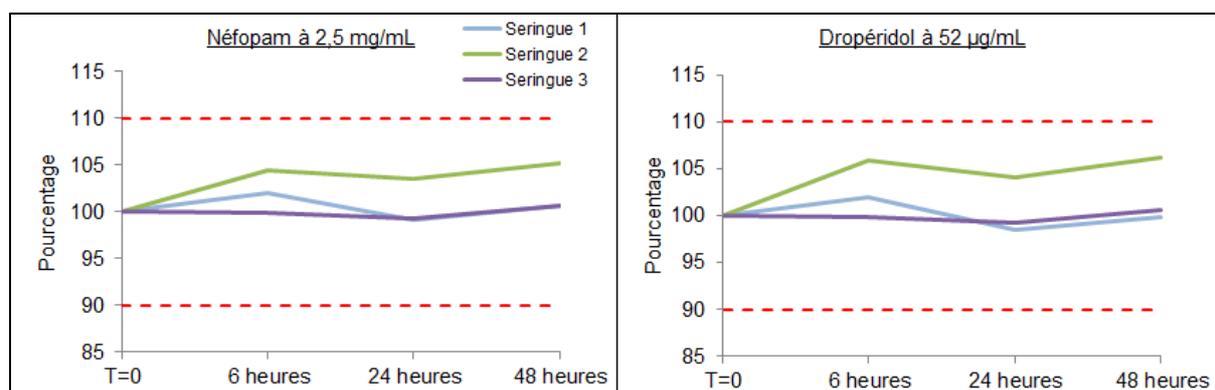


Figure 21 : Stabilité d'un mélange de néfopam à 2,5 mg/mL et de dropéridol à 52 µg/mL, pendant 48 heures.

III.4.5 Conclusion

La stabilité physico-chimique d'une solution de néfopam à 2,5 mg/mL et d'un mélange néfopam 2,5 mg/mL avec du dropéridol 52 µg/mL dilués dans NaCl 0,9% a été démontrée pendant 48 heures à température ambiante. Ces données de stabilité permettent de confirmer la possibilité d'administrer dans une même seringue du néfopam et du dropéridol sur 24 heures et ainsi d'aider les services de soins intensifs dans leur pratique clinique quotidienne.

DISCUSSION

Ce travail a permis de souligner le processus complexe que représente l'administration des médicaments injectables dans les services de soins intensifs.

Les patients hospitalisés dans ces unités de soins représentent une population à haut risque d'erreur d'administration notamment en raison d'une polymédication, d'un état clinique grave, d'un nombre limité d'accès veineux, des changements de thérapeutiques fréquents pouvant entraîner des manipulations à répétition des lignes de perfusions. Les doses à administrer sont également importantes et les volumes utilisés sont faibles entraînant des concentrations élevées. L'administration concomitante de deux ou plusieurs médicaments incompatibles, l'administration d'un médicament n'ayant pas une concentration efficace ou s'étant dégradé en produits toxiques en raison d'une instabilité chimique peut avoir des conséquences cliniques graves pour le patient.

L'ensemble de ces éléments peut compliquer le processus d'administration des médicaments injectables. Le risque d'erreur est important pendant cette étape. Ce travail de thèse s'est notamment intéressé à la problématique de la stabilité physico-chimique des médicaments perfusés en continu à des fortes concentrations ou mélangés dans le même contenant et de la compatibilité physique des médicaments perfusés en Y. Des réflexions proposant des stratégies pour la sécurisation et l'amélioration de cette étape dans la prise en charge des médicaments intraveineux doivent être engagées.

I. La stabilité médicamenteuse : une des missions du pharmacien hospitalier

I.1 Réalisation d'étude de stabilité et d'incompatibilité en laboratoire

Dans notre étude observationnelle, une majorité des données de stabilité pour les médicaments en mélange dans le même contenant et une majorité des données de compatibilité physique pour les médicaments perfusés en Y étaient manquantes.

Dans les suites de cette première étape, cinq études de stabilité physico-chimique ont été développées comprenant deux antibiotiques (vancomycine, céfotaxime), un mélange (néfopam-dropéridol), une étude sur la noradrénaline et une sur le néfopam seul, ainsi que

plusieurs tests de compatibilité physique en laboratoire. D'autres études doivent encore être développées pour répondre à cette problématique et aider les services de soins dans leur pratique quotidienne.

Cette absence de données peut entraîner la mise en place de dispositifs d'accès veineux supplémentaires chez certains patients dans le seul but d'administrer un médicament par manque de données de stabilité, ouvrant ainsi à un risque accru aux infections, aux complications mécaniques et thrombotiques [Kanji *et al.*, 2010]. Templeton *et al.* ont également montré une augmentation du nombre d'infections lors de l'utilisation d'un cathéter multi-lumières [Templeton *et al.*, 2008].

Du point de vue réglementaire, le rôle du pharmacien hospitalier dans le domaine de la stabilité médicamenteuse est bien établi au travers des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) :

- le chapitre 1 des BPP indique que : « la date limite d'utilisation des préparations terminées est fixée à la suite d'études bibliographiques et/ou d'essais de stabilité ».
- le chapitre 2 des BPP souligne : « A côté des missions et exigences mentionnées, le pharmacien a d'autres attributions telles que [...] le contrôle de la stabilité des produits » [Bonnes Pratiques de Préparation, 2007].

Cette mission est également mise en exergue dans une publication récente listant les études sur les mélanges de médicaments injectables pour les services de soins intensifs parmi les exemples d'études de stabilité effectuées par des équipes pharmaceutiques hospitalières, [Vigneron *et al.*, 2017]. Une seconde publication a illustré par différents exemples concrets que les données de stabilité fournies par les laboratoires pharmaceutiques ne permettaient pas de répondre aux de besoins cliniques en pratique quotidienne [Vigneron *et al.*, 2019].

Guignard *et al.* ont proposé comme stratégie pour améliorer et sécuriser la PECM des patients en soins intensifs, la réalisation de tests *in vitro* en laboratoire [Guignard *et al.*, 2015]. La réalisation d'une étude de stabilité physico-chimique est un processus chronophage et coûteux. Pour les unités de soins intensifs, les études de stabilité peuvent se limiter à 24-48 heures. Avant la réalisation de l'étude de stabilité proprement dite, un processus de validation de la méthode analytique doit être réalisé afin de démontrer la capacité indicatrice de stabilité de la méthode, la linéarité, la répétabilité, la fidélité intermédiaire, la spécificité, etc. Cette étape est en particulier responsable du caractère chronophage que représente une étude de stabilité physico-chimique.

L'évaluation de la compatibilité physique par des tests *in vitro* est une approche pragmatique permettant de répondre à une problématique du quotidien, en étudiant un risque potentiel.

Kanji *et al.* indiquent que, dans un contexte de perfusion en Y, le temps de contact de molécules est de quelques minutes en fonction du débit de perfusion. Les molécules doivent donc « au moins être physiquement compatibles ». Lors d'un mélange de plusieurs molécules dans un même contenant, le temps de contact peut être de plusieurs heures et dans ces conditions, le risque d'une réaction chimique délétère est plus élevé [Kanji *et al.*, 2010]. Ils avaient également identifié une grande hétérogénéité des méthodes pour l'évaluation d'une compatibilité physique entre deux médicaments. Ceci peut expliquer le pourcentage des données controversées de 6,8 % obtenues dans notre étude.

A la suite de ce travail de thèse, un grand nombre d'associations de médicaments sont encore à étudier et chaque année de nouveaux médicaments injectables sont également commercialisés. Leur compatibilité médicamenteuse devra également être étudiée. Des tests de compatibilité sur l'association de plus de deux médicaments pourraient également être envisagés. Une identification visuelle simple et rapide des associations non étudiées permettrait alors d'obtenir un premier résultat rapide. De nombreuses études de stabilité physico-chimique doivent encore être entreprises pour les médicaments perfusés en continu à des fortes concentrations ou les mélanges de molécules dans un même contenant.

Les pharmacies hospitalières ne disposent pas toutes d'un laboratoire de contrôle analytique permettant la réalisation d'études de stabilité. En revanche, le pharmacien hospitalier a pour mission d'interpréter la pertinence des données de stabilité disponibles dans la littérature. Pour transposer les données de stabilité disponibles dans un article scientifique à la pratique quotidienne, le pharmacien hospitalier doit être en mesure de juger de la qualité de la méthodologie employée.

La base de données Stabilis[®] a également créé une nouvelle fonction en 2018, permettant aux utilisateurs de proposer des nouvelles études de stabilité à réaliser pour répondre à leurs besoins [D'Huart *et al.*, 2018]. Au vu de l'ampleur du travail sur le sujet, une collaboration entre plusieurs laboratoires de contrôle analytique au sein de plusieurs pharmacies à usage intérieur pourrait également être envisagée afin de faciliter la réalisation d'une étude de stabilité physico-chimique ou de tests de compatibilité *in vitro*, uniformiser les pratiques et mettre en relation les résultats obtenus.

I.2 Les études de stabilité et de compatibilité médicamenteuses au service de la pharmacie clinique

Le rôle du pharmacien clinicien pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse dans les services de soins intensifs a déjà été introduit dans la partie décrivant l'étude observationnelle de ce travail. Sa fonction est d'analyser la prescription et d'identifier les problèmes pouvant affecter les traitements médicamenteux, tels que les incompatibilités ou les facteurs pouvant influencer la stabilité d'un médicament (lumière, solvant par exemple). La présence d'un pharmacien attiré à un service de soins est un atout indéniable. Il possède les connaissances pour répondre aux questions des soignants, localiser des situations à risque ou d'éventuels problèmes.

La SFPC définit la pharmacie clinique comme « une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins [...] les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé [...]. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants » [SFPC, 2017].

L'Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA) définit la pharmacie clinique comme étant « un domaine visant le développement et la promotion d'une utilisation appropriée, sûre et économique des produits thérapeutiques » [GSASA, 2011]. Les activités de la pharmacie clinique se développent selon trois axes dont un axe lié au processus où l'objectif est de sécuriser l'ensemble du circuit du médicament pour « s'assurer que le patient reçoive le bon médicament au bon moment selon la prescription. ». Le pharmacien clinicien a plusieurs fonctions d'après la définition du GSASA notamment :

- un rôle de soutien pour de bonnes pratiques de prescription ;
- l'élaboration de directives concernant la préparation et l'administration des médicaments ;
- l'élaboration de recommandations thérapeutiques en collaboration avec les équipes médicales ;
- le développement d'aides à la décision pour les systèmes d'administration ;
- la prévention et documentation de la iatrogénie médicamenteuse dans l'unité de soins.

Dans cette définition, le pharmacien clinicien participe également à « des activités de recherche et de développements. »

Flamein *et al.* soulignent l'importance d'une collaboration étroite entre les médecins et les pharmaciens au vu de la complexité du processus d'administration et afin d'optimiser chaque ligne de perfusion [Flamein *et al.*, 2017].

En Angleterre, le Department of Health, équivalent du ministère de la santé en France, conseille aux prescripteurs de vérifier auprès des pharmaciens s'il est possible de mélanger ou non des médicaments injectables [Bentley *et al.*, 2015].

Guignard *et al.* avaient souligné la réelle valeur ajoutée du pharmacien clinicien pour limiter la survenue d'incompatibilité médicamenteuse durant une perfusion, notamment par « son expérience clinique et son expertise dans la compréhension des phénomènes physico-chimiques associés aux incompatibilités. » [Guignard *et al.*, 2015]. Le pharmacien clinicien serait une réelle valeur ajoutée et un soutien pour les équipes médico-soignantes dans la gestion des perfusions. Cette stratégie avait également été proposée par Tardy *et al.* [Tardy *et al.*, 2017].

Leape *et al.* avaient observé une réduction du nombre d'erreurs médicamenteuses suite à la participation d'un pharmacien clinicien dans une unité de soins intensifs [Leape *et al.*, 1999].

Marsilio *et al.* ont observé une diminution du nombre de réactions d'incompatibilités grâce aux interventions pharmaceutiques [Marsilio *et al.*, 2016].

Klopotowska *et al.* avaient également démontré une diminution significative du nombre d'événements indésirables causés par des erreurs médicamenteuses dans les institutions où un pharmacien effectuait des interventions auprès des services de soins, en particulier des unités de soins intensifs. Ces interventions réduisaient les coûts d'hospitalisation et amélioraient la qualité des soins aux patients [Klopotowska *et al.*, 2010].

Le pharmacien clinicien doit également sensibiliser les équipes médicales à la signalisation des erreurs médicamenteuses. Les informations disponibles sur l'incidence d'événements graves causés par des incompatibilités médicamenteuses sont parfois limitées. Bentley *et al.* ne rapportent pas de signalement d'incident majeur par le biais du « *NHS England National Reporting and Learning System* » [Bentley *et al.*, 2015]. Cependant, ils précisent que cette absence de notification peut être due au fait que les effets indésirables liés aux incompatibilités médicamenteuses sont difficiles à identifier chez les patients dans un état clinique critique. Boyle *et al.* avaient mis en avant un sous signalement des erreurs médicamenteuses en soins intensifs [Boyle *et al.*, 2006].

Pour finir, une formation continue des professionnels de santé à la gestion des risques et à la bonne utilisation des dispositifs d'administration devrait également être mise en place et

pourrait être organisée par une équipe pluri-professionnelle comprenant un pharmacien. Les thématiques à aborder sont la prévention des erreurs de préparation, reconstitution, et d'administration en soins intensifs.

I.2.1 Tableau d'incompatibilités

Par ses compétences en analytique et les données disponibles dans la littérature, le pharmacien est le plus à même pour élaborer des tableaux de compatibilité médicamenteuse [Guignard *et al.*, 2015]. Cet outil est utilisé dans les services de soins intensifs afin de prendre connaissance avant la prescription ou l'administration, des médicaments compatibles ou incompatibles entre eux.

En 2015, la base de données Stabilis[®] a créé une fonction à destination notamment des services de soins, permettant la création de tableau d'incompatibilité avec les médicaments les plus fréquemment utilisés. Ce tableau peut alors être imprimé en grand format et être exposé dans l'unité de soins. Il résume alors les incompatibilités de plusieurs molécules entre elles (figure 22). Les cases rouges correspondent à une incompatibilité documentée dans la littérature. Les cases vides ne signifient pas que les molécules soient compatibles entre elle. Cette base de données ne répertorie pas les données de compatibilité.

Stabilis[®] dispose également d'une fonction « Recherche d'incompatibilité » qui permet de connaître à la fois les incompatibilités entre les molécules mais également de connaître les facteurs influençant la stabilité d'une molécule de manière individuelle, comme par exemple une incompatibilité avec un solvant, ou à une valeur de pH.

CHRU de Nancy
Service de réanimation
Tableau d'incompatibilités

Dernière mise à jour 27/02/2019

STABILIS
www.stabilis.org

	Cefotaxime sodium	Dobutamine hydrochloride	Dopamine hydrochloride	Gentamicine hydrochloride	Heparin sodium	Insulin	Isosrenaline hydrochloride	Isozoride dimtrate	Midazolam hydrochloride	Morphine hydrochloride	Nétygam	Nicardipine hydrochloride	Norepinephrine bitartrate	Piperacillin sodium / tazobactam	Propofol	Sufentanil citrate	Urapidil	Vancosmycin hydrochloride
Cefotaxime sodium																		
Dobutamine hydrochloride																		
Dopamine hydrochloride																		
Gentamicine hydrochloride																		
Heparin sodium																		
Insulin																		
Isosrenaline hydrochloride																		
Isozoride dimtrate																		
Midazolam hydrochloride																		
Morphine hydrochloride																		
Nétygam																		
Nicardipine hydrochloride																		
Norepinephrine bitartrate																		
Piperacillin sodium / tazobactam																		
Propofol																		
Sufentanil citrate																		
Urapidil																		
Vancosmycin hydrochloride																		

Les données présentées dans ce tableau sont issues du fichier d'incompatibilités de Stabilis®. De nouvelles données de stabilité étant régulièrement publiées, les informations données dans ce tableau ne peuvent être considérées comme exhaustives. La présence d'une croix indique une incompatibilité entre les 2 médicaments (présence d'un précipité, changement de coloration, agglomération gazeux, augmentation de particules non visibles ou incompatibilité chimique). Pour les stabilisés physico-chimiques des mélanges, l'utilisateur doit se référer au chapitre "Stabilité en mélange" des monographies. Il est expressément entendu par l'utilisateur de ce site qu'en aucun cas, INFOSLAB ne peut être tenu responsable des dommages quelconques, directs ou indirects, résultant de la consultation et / ou de l'utilisation de cette table d'incompatibilité.

Figure 22 : Exemple de tableau d'incompatibilités réalisé sur Stabilis®

Les données présentées dans ce type de tableau doivent être régulièrement mises à jour afin d'ajouter toutes nouvelles informations de compatibilité disponibles. Kanji *et al.* émettent tout de même une limite à l'utilisation des tableaux d'incompatibilité [Kanji *et al.*, 2010 ou 2013]. Dans une grande majorité des cas, les conditions des études ayant permis de déterminer la compatibilité ou l'incompatibilité de deux médicaments ne sont pas décrites (concentration, diluant, durée, spécialité, etc.). Ces données sont importantes et peuvent influencer sur la compatibilité des molécules.

1.2.2 Standardisation des procédures de montage des tubulures et d'administration des médicaments injectables

Dans le « Socle de Connaissances sur la Perfusion en Anesthésie Réanimation », différentes solutions sont proposées pour sécuriser les systèmes de perfusion avec notamment la rédaction de procédures internes pour les montages des tubulures et les règles pour la mise en œuvre des perfusions de médicaments en prenant en compte les incompatibilités médicamenteuses documentées dans la littérature [Bourgain *et al.*, 2016]. L'utilisation d'un logiciel de prescription, l'absence de retranscription, permet également de limiter le risque d'erreur [Flamein *et al.*, 2017, Taxis 2003]. Flamein *et al.* utilisent notamment un logiciel « LOGIPREN® », adapté aux services de réanimation néonatale, où l'ensemble des protocoles de dilution et d'administration ont été revus avec les pharmaciens. Ils

prévoient également d'intégrer les incompatibilités médicamenteuses connues dans le logiciel.

L'utilisation de filtres dans les lignes de perfusion permet de limiter l'administration délétère de particules au patient. Jack *et al.* ont démontré dans une étude prospective que l'utilisation de filtre dans les lignes de perfusion diminuait le risque de complication. Les particules peuvent provenir d'une réaction d'incompatibilité médicamenteuse dans un contexte de voies d'abord multiples [Jack *et al.*, 2012].

Bentley *et al.* spécifient certaines règles pour limiter le risque de mélanges inappropriés, notamment :

- un contrôle régulier des lignes de perfusion, même pour des mélanges documentés comme étant compatibles dans la littérature ;
- un rinçage entre deux perfusions successives dans la même ligne.
- la limitation au maximum du chevauchement de deux perfusions et dans la mesure du possible, l'administration des médicaments à des heures différentes ou l'arrêt de la perfusion d'un médicament de manière temporaire, pendant la perfusion d'un autre médicament, si possible et sans compromettre la prise en charge du patient [Bentley *et al.*, 2015].

Vogel *et al.* [Vogel *et al.*, 2003] proposent l'utilisation de codes couleurs sur les étiquettes de rangements des médicaments injectables en fonction des pH :

- Une couleur rouge pour les médicaments ayant un pH acide ou avec des incompatibilités fréquentes pour le groupe « bleue » (exemple : adrénaline, morphine, midazolam) ;
- Une couleur jaune pour les médicaments ayant un pH neutre ou avec une compatibilité fréquente au sein de son groupe (exemple : amoxicilline, céfazoline) ;
- Une couleur bleue pour les médicaments ayant un pH basique et avec une incompatibilité fréquente avec le groupe « rouge » (exemple : furosémide, héparine, insuline) ;
- Une couleur noire pour les médicaments à administrer seul (NP ternaire, propofol).

Ce code couleur a permis de diminuer le nombre d'erreurs d'incompatibilité médicamenteuse.

Foinard *et al.* ont montré un impact positif des dispositifs de perfusion multiaccès sur la prévention de la formation d'incompatibilités physico-chimiques médicamenteuses (figure 23). Dans des conditions spécifiques d'utilisation, ce dispositif permettrait de prévenir

l'incompatibilité physique de l'association furosémide et midazolam [Foinard *et al.*, 2013 ; Perez, 2015].



Figure 23: Exemple de dispositif de perfusion multiaccès (Edelvaiss-Multiline ; Doran International, Toussieu, France)

I.3 Facteurs limitant la mission du pharmacien

Dans les services de soins intensifs analysés au cours de notre étude, les prescriptions sont réalisées sur des feuilles en papier. Certains médicaments dits à « dispensation contrôlée », tels que les antibiotiques ou les médicaments dérivés du sang par exemple, sont retranscrits sur un logiciel informatique de prescription afin qu'une validation pharmaceutique puisse être effectuée avant la dispensation du médicament. La retranscription d'une prescription est à risque d'erreur et doit être évitée au maximum.

Bontemps *et al.* [Bontemps *et al.*, 1997] confirment que la prescription sur papier est rarement complète et l'ensemble des informations nécessaires pour une administration optimale n'est pas toujours présent : Sur 678 prescriptions analysées, aucune n'était complète. L'HAS avait démontré que l'informatisation réduisait de 25 % les erreurs [HAS, 2013]. Une étude avait évalué l'impact de l'informatisation dans un service de réanimation. Une amélioration de la prise en charge des patients et une diminution de la durée d'hospitalisation dans cette unité de soins avaient été démontré [Brisson *et al.*, 2010].

A compter du second trimestre 2019, le CHRU de Nancy va déployer un dossier informatisé spécifique pour les services de réanimation et de soins continus basé sur le système d'information ICCA (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia) de Philips Healthcare®. Ce logiciel est une aide à la prescription. Il fournit les éventuelles contre-indications, les interactions entre les différents médicaments et les posologies. Le dispositif permet

également la mise en place de protocoles harmonisés. En revanche, ce logiciel ne semble pas être adapté pour la détection automatique des incompatibilités médicamenteuses lors de l'étape de prescription.

CONCLUSION

Ce travail participe à l'optimisation de l'étape d'administration des médicaments injectables dans des services à haut risque d'erreurs telles que les unités de réanimation. Nos résultats contribuent à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient en soulignant les administrations problématiques (instabilité chimique, incompatibilité physique). L'administration concomitante de médicaments documentés comme étant incompatibles est mise en avant lors de cet état des lieux. Le manque de données dans la littérature pour répondre aux besoins cliniques a également été souligné.

Par la réalisation de tests en laboratoire, cette thèse a permis d'apporter des nouvelles informations de stabilité physico-chimique et de compatibilité physique pour répondre aux besoins du personnel infirmier dans leur pratique quotidienne. Cinq études de stabilité physico-chimique et 37 tests de compatibilité physique ont été réalisés au cours de ce travail. Un nombre important d'études de compatibilité physique et de stabilité physico-chimique sont encore à réaliser afin de valider les pratiques infirmières. Le pharmacien clinicien se positionne en expert sur le sujet de la stabilité, de la compatibilité médicamenteuse et représente une réelle valeur ajoutée aux services de soins dans ces domaines.

Une sensibilisation des professionnels de santé de notre établissement pourrait être réalisée par la diffusion des résultats de cette étude en mettant en avant les médicaments injectables incompatibles entre eux et les médicaments instables ne pouvant être administrés en perfusion continue à de fortes concentrations. Des tableaux d'incompatibilité adaptés aux pratiques quotidiennes des services de soins analysés pourraient être réalisés et communiqués aux services concernés. Les résultats des tests de compatibilité et des études de stabilité physico-chimique ont également été intégrés dans la base de données Stabilis[®] afin que ces nouvelles données soient disponibles pour tous les utilisateurs de cette base. La limitation du risque d'incompatibilité ou d'instabilité médicamenteuse passe par une étroite coopération entre les professionnels de santé, notamment le personnel infirmier du service de soins et le pharmacien hospitalier.

Une réelle collaboration entre la pharmacie et les services de réanimation de l'hôpital Brabois du CHRU de Nancy a permis la réalisation de ce travail de thèse. Ce même sujet

pourrait être également réalisé dans d'autres services de soins pour répondre à une problématique adaptée à chacun.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de recueil des données.

Numéro du cas :	Réanimation :
Date du recueil :	

FICHE DE RECUEIL

Nom (3 premières lettre) : Prénom (1^{ère} lettre) : Sexe : ... Date de Naissance : Age :

Service : Date d'entrée : Date de sortie :

Informations médicales :

Poids: kg Taille : cm

MDRD: mL/min Remarques (restriction hydrique) : Médicaments par voie per os : oui / non

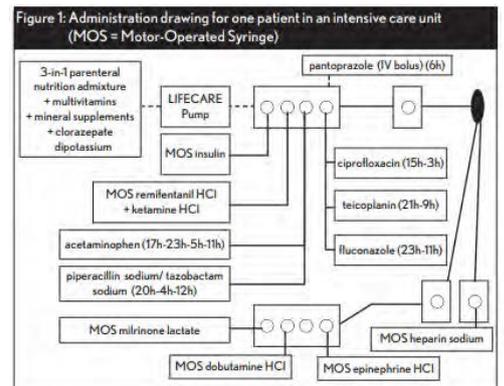
Nombre de médicaments par voie injectable :

Nutrition parentérale : oui / non (si oui, à préciser le type :))

Cathéter central (+ nombre de lumières)	Début :	Fin :
Cathéter périphérique 1	Début :	Fin :
Cathéter périphérique 2	Début :	Fin :
Cathéter périphérique 3	Début :	Fin :
Autres voies	Début :	Fin :
Autres voies	Début :	Fin :

SCHEMA D'ADMINISTRATION

Exemple (Serrurier *et al.* 2006) :



MEDICAMENTS INJECTABLES**PERFUSIONS CONTINUES**

	Médicaments	Contenant	Dose (mg)	Solvant	Volume (mL)	Concentration	Débit (mL/h)	Début (j+h)	Fin (j+h)	Voie (lumière)
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										

PERFUSIONS DISCONTINUES

	Médicaments	Contenant	Dose (mg)	Solvant	Volume (mL)	Concentration	Durée de perfusion	Fréquence journalière	Début (j+h)	Fin (j+h)	Voie (lumière)
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											

BOLUS

	Médicaments	Contenant	Dose (mg)	Solvant	Volume (mL)	Concentration	Horaire	Début (j+h)	Fin (j+h)	Voie (lumière)
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										

REMARQUES :

Utilisation des médicaments injectables en services en réanimation au CHRU de Nancy
Évaluation des potentielles incompatibilités physico-chimiques lors de l'administration et évaluation des études de stabilité à réaliser

Pour les patients hospitalisés en service de réanimation, la voie parentérale est la principale voie d'administration des médicaments. Ces patients sont susceptibles de recevoir de **nombreux traitements différents** avec un **nombre de voies limité pour l'abord parentéral**. Dans ce contexte, il est fréquent que plusieurs médicaments doivent être administrés en même temps sur une même voie.

L'administration des médicaments par voie parentérale peut donc poser certains problèmes : **incompatibilités physico-chimiques** entre plusieurs médicaments, stabilité de la solution à administrer, stabilité en mélange, etc.

Une incompatibilité correspond à une interférence physico-chimique entre deux substances ayant lieu dans le contenant et/ou le dispositif d'administration, conduisant à une diminution de la qualité thérapeutique :

- Incompatibilité physique visibles à l'œil nu : précipitations, changement de couleur.
- Incompatibilité chimique : dégradation d'un ou plusieurs produits, conduisant à une perte de plus de 10% du produit ou à la formation d'un produit de dégradation toxique.

Une incompatibilité peut être : médicament-médicament ; médicament-solvant ; médicament-contenant ; médicament-dispositif médical.

Un des axes de recherche de la pharmacie concerne la stabilité et les compatibilités physico-chimiques des médicaments.

But de l'étude :

Dans le cadre de sa thèse, Elise D'Huart, interne en pharmacie, interviendra dans votre service pendant plusieurs jours au mois d'avril et mai pour étudier les administrations des médicaments injectables : intraveineuse, du point de vue physico-chimique au lit du patient : les potentiels mélanges dans les tubulures, les différents mélanges réalisés par le personnel infirmier en poche ou en seringues.

Après le recueil des médicaments injectables administrés, le second objectif est d'évaluer les potentielles incompatibilités disponibles dans la littérature, via trois bases de données :

- Stabilis[®] : www.stabilis.org (créée au CHRU de Nancy)
- « Handbook on injectable drugs[®] » (19^{ème} édition)
- « Stabilité des médicaments injectables en perfusion » (36^{ème} édition)

Si des données ne sont pas disponibles dans la littérature, l'étude des compatibilités et/ou stabilité de certains produits ou mélanges seront réalisées au sein du laboratoire de la pharmacie. Un retour ce travail sera ensuite réalisé auprès du service à l'issue de ce travail.

Pour réaliser ce travail, Elise D'Huart (encadrée par le Dr J. Vigneron) devra, en relation avec le cadre de votre service et le personnel infirmier, noter les modalités d'administration des médicaments injectables au lit du patient ainsi que la chronologie, en interrogeant le personnel infirmier sur une durée de deux semaines.

Jean Vigneron
Docteur en pharmacie
Directeur de thèse

Elise D'Huart
Interne en pharmacie hospitalière

Annexe 3 : Médicaments injectables observés, administrés en continu.

	Médicaments	Contenant	Solvant	Concentration
1	Almitrine (bis-médilate)	Seringue	G5%	1,0 mg/mL
2	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	G5%	18,0 mg/mL
3	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	NaCl 0,9%	18,0 mg/mL
4	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	G5%	9,0 mg/mL
5	Bumétanide	Seringue	NaCl 0,9%	0,2 mg/mL
6	Céfépime (dichlorhydrate de)	Seringue	G5%	83,3 mg/mL
7	Céfépime (dichlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	41,7 mg/mL
8	Céftazidime (pentahydrate)	Seringue	G5%	41,7 mg/mL
9	Céfotaxime sodium	Seringue	G5%	125,0 mg/mL
10	Céfotaxime sodium	Seringue	G5%	83,3 mg/mL
11	Céfotaxime sodium	Seringue	NaCl 0,9%	41,7 mg/mL
12	Chlorure de calcium	PEBD	Isofundine®	2,0 mg/mL
13	Chlorure de potassium (KCl)	Seringue	Pure	100,0 mg/mL
14	Chlorure de potassium (KCl)	Seringue	Pure	80,0 mg/mL
15	Chlorure de potassium (KCl)	Seringue	G5%	60,0 mg/mL
16	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	G5%	8,0 mg/mL
17	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	G5%	4,0 mg/mL
18	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	NaCl 0,9%	2,0 mg/mL
19	Cisatracurium (bésilate de)	Seringue	Pure	5,0 mg/mL
20	Clonidine (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	12,5 µg/mL
21	Dexmédétomidine (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	8,0 µg/mL
22	Dobutamine (chlorhydrate de)	Seringue	G5%	10,0 mg/mL
23	Dobutamine (chlorhydrate de)	Seringue	G5%	5,0 mg/mL
24	Furosémide	Seringue	NaCl 0,9%	10,0 mg/mL
25	Furosémide	Seringue	NaCl 0,9%	10,0 mg/mL
26	Furosémide	Seringue	NaCl 0,9%	5,0 mg/mL
27	Héparine sodique	Seringue	NaCl 0,9%	208,3 UI/mL
28	Hydrocortisone (hémisuccinate d')	Seringue	NaCl 0,9%	6,0 mg/mL

29	Hydrocortisone (hémisuccinate d')	Seringue	NaCl 0,9%	2,0 mg/mL
30	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	NaCl 0,9%	1,0 UI/mL
31	Isoprénaline (chlorhydrate de)	Seringue	G5%	0,2 mg/mL
32	Isosorbide (dinitrate d')	Seringue	Pure	1,0 mg/mL
33	Kétamine (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	1,0 mg/mL
34	L-Alanyl-L-glutamine = Dipeptiven®	Poche	NP ternaire	?
35	Lévosimendan	PEBD	G5%	25,0 µg/mL
36	Midazolam (chlorhydrate de)	Seringue	Pure	5,0 mg/mL
37	Midazolam (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	1,0 mg/mL
38	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	Pure	1,0 mg/mL
39	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	0,4 mg/mL
40	Néfopam (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	2,5 mg/mL
41	Néfopam (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	1,7 mg/mL
42	Nicardipine (chlorhydrate de)	Seringue	Pure	1,0 mg/mL
43	Noradrénaline (tartrate de)	Seringue	G5%	1,16 mg/mL
44	Noradrénaline (tartrate de)	Seringue	G5%	0,5 mg/mL
45	Noradrénaline (tartrate de)	Seringue	G5%	0,3 mg/mL
46	Noradrénaline (tartrate de)	Seringue	G5%	0,2 mg/mL
47	Noradrénaline (tartrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	0,2 mg/mL
48	Noradrénaline (tartrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	160 µg/mL
49	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	NaCl 0,9%	4,0 mg/mL
50	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	G5%	166,7/20,8 mg/mL
51	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	G5%	160/20 mg/mL
52	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	G5%	83,3/10,4 mg/mL
53	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	NaCl 0,9%	80,0/10,0 mg/mL
54	Propofol	Seringue	Pure	10,0 mg/mL
55	Rémifentanil (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	0,1 mg/mL
56	Sufentanil (citrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	10,0 µg/mL
57	Sufentanil (citrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	50,0 µg/mL
58	Thiamine	PEBD	G5%	0,4 mg/mL

	(chlorhydrate de)			
59	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	G5%	0,2 mg/mL
60	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	NaCl 0,9%	0,2 mg/mL
61	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	12,5 mg/mL
62	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	8,3 mg/mL
63	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	6,3 mg/mL
64	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	4,0 mg/mL
65	Urapidil	Seringue	Pure	5,0 mg/mL
66	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	G5%	83,3 mg/mL
67	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	G5%	31,3 mg/mL
68	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	NaCl 0,9%	20,0 mg/mL

PEBD : polyéthylène basse densité

Annexe 4 : Liste des paires de médicaments observés lors des perfusions en Y.

Paire de deux médicaments administrés en Y							
	Médicaments	Contenant	Dose	Solvant	Volume	Concentration	Données de la littérature
1	Acétylsalicylate de lysine	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	20 mL	5,0 mg/mL	Non documentée
	Canrénoate de potassium	Seringue	200 mg	NaCl 0,9%	20 mL	10,0 mg/mL	
2	Acétylsalicylate de lysine	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	10 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Chlorure de calcium	PEBD	2 g	Isofundine®	1000 mL	2,0 mg/mL	
3	Acétylsalicylate de lysine	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	10 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Chlorure de potassium (KCl)	Seringue	6 g	Pure	60 mL	100,0 mg/mL	
4	Acétylsalicylate de lysine	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	10 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Hydrocortisone (hémisuccinate d')	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	50 mL	2,0 mg/mL	
5	Acétylsalicylate de lysine	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	10 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	
6	Acétylsalicylate de lysine	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	10 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	G5%	500 mL	6,0 mg/mL	
7	Acétylsalicylate de lysine	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	10 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	?	1000 mL	80,0 µg/mL	
8	Acétylsalicylate de lysine	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	10 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	NP ternaire						
9	Acétylsalicylate de lysine	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	10 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
10	Acétylsalicylate de lysine	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	20 mL	5,0 mg/mL	I
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	20 mL	2,0 mg/mL	
11	Acétylsalicylate de lysine	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	10 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Phytoméнадione	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	
12	Acétylsalicylate de lysine	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	10 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
13	Acide ascorbique	PEBD	1 g	NaCl 0,9%	100 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Caspofungine (acétate de)	Seringue	150 mg	NaCl 0,9%	50 mL	3,0 mg/mL	

14	Acide ascorbique	PEBD	1 g	NaCl 0,9%	100 mL	10,0 mg/mL	C
	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
15	Acide ascorbique	PEBD	1 g	NaCl 0,9%	100 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Folinate de calcium	PEBD	5 mg	NaCl 0,9%	100 mL	50,0 µg/mL	
16	Acide ascorbique	PEBD	1 g	NaCl 0,9%	100 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Gluconate de zinc	PEBD	10 mg	NaCl 0,9%	100 mL	0,1 mg/mL	
17	Acide ascorbique	PEBD	1 g	NaCl 0,9%	100 mL	10,0 mg/mL	Contro- versée
	NP ternaire						
18	Acide ascorbique	PEBD	1 g	NaCl 0,9%	100 mL	10,0 mg/mL	C
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	
19	Acide ascorbique	PEBD	1 g	NaCl 0,9%	100 mL	10,0 mg/mL	C
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
20	Acide ascorbique	PEBD	1 g	NaCl 0,9%	100 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Tramadol (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
21	Albumine humaine	Flacon	20 g	Pure	100 mL	0,2 g/mL	Non documentée
	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	NaCl 0,9%	500 ml	6,0 g/L	
22	Albumine humaine	Flacon	20 g	Pure	100 mL	0,2 g/mL	Non documentée
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	500 mL	0,5 mg/mL	
23	Albumine humaine	Flacon	20 g	Pure	100 mL	0,2 g/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	500 mL	0,2 g/L	
24	Amikacine (sulfate d')	Seringue	1,5 g	G5%	50 mL	30,0 mg/mL	PC
	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	900 mg	G5%	50 mL	18,0 mg/mL	
25	Amikacine (sulfate d')	Seringue	1,5 g	G5%	50 mL	30,0 mg/mL	Non documentée
	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
26	Amikacine (sulfate d')	Seringue	1,5 g	G5%	50 mL	30,0 mg/mL	C
	Magnésium (sulfate de)	poche	4,5 g	NP ternaire	1477 mL	3,1 mg/mL	
27	Amikacine (sulfate d')	Seringue	1,5 g	G5%	50 mL	30,0 mg/mL	I
	NP ternaire						
28	Amikacine (sulfate d')	Seringue	1,5 g	G5%	50 mL	30,0 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
29	Amikacine (sulfate d')	Seringue	1,5 g	G5%	50 mL	30,0 mg/mL	C

	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	1,5 g	G5%	48 mL	31,3 mg/mL	
30	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	150 mg	G5%	50 mL	3,0 mg/mL	Non documentée
	Bumétamide	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	48 mL	0,2 mg/mL	
31	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	150 mg	G5%	50 mL	3,0 mg/mL	Contro- versée
	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	
32	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	450 mg	G5%	50 mL	9,0 mg/mL	Non documentée
	Céfotaxime sodium	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	
33	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	150 mg	G5%	50 mL	3,0 mg/mL	Non documentée
	Cernevit®	Seringue	une ampoule	NaCl 0,9%	50 mL	-	
34	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	900 mg	NaCl 0,9%	50 mL	18,0 mg/mL	C
	Chlorure de calcium	PEBD	2 g	Isofundine ®	1000 mL	2,0 mg/mL	
35	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	150 mg	G5%	50 mL	3,0 mg/mL	Contro- versée
	Chlorure de potassium (KCl)	Seringue	6 g	Pure	60 mL	100,0 mg/mL	
36	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	150 mg	G5%	50 mL	3,0 mg/mL	Non documentée
	Clorzépaté dipotassique	Poche	10 mg	NP ternaire	?	?	
37	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	900 mg	NaCl 0,9%	50 mL	18,0 mg/mL	Contro- versée
	Furosémide	Seringue	250 mg	NaCl 0,9%	50 mL	5,0 mg/mL	
38	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	900 mg	G5%	50 mL	18,0 mg/mL	I
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
39	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	450 mg	G5%	50 mL	9,0 mg/mL	Non documentée
	Hydrocortisone (hémisuccinate d')	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	50 mL	2,0 mg/mL	
40	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	300 mg	G5%	50 mL	6,0 mg/mL	Contro- versée
	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	
41	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	150 mg	G5%	50 mL	3,0 mg/mL	Non documentée
	Lévofoxacine (hémihydraté)	PEBD	250 mg	Pure	50 mL	5 mg/mL	
42	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	450 mg	G5%	50 mL	9,0 mg/mL	Contro- versée
	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	Isofundine ®	500 mL	1,5 mg/mL	
43	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	450 mg	G5%	50 mL	9,0 mg/mL	Non documentée
	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	Isofundine ®	500 mL	160,0 µg/mL	

44	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	900 mg	G5%	50 mL	18,0 mg/mL	I
	NP ternaire						
45	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	150 mg	G5%	50 mL	3,0 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	Seringue	une ampoule	NaCl 0,9%	50 mL	-	
46	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	150 mg	G5%	50 mL	3,0 mg/mL	I
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	200 mg	NaCl 0,9%	50 mL	4,0 mg/mL	
47	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	900 mg	NaCl 0,9%	50 mL	18,0 mg/mL	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
48	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	150 mg	G5%	50 mL	3,0 mg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	50 mL	2,0 mg/mL	
49	Amiodarone (chlorhydrate)	Seringue	900 mg	G5%	50 mL	18,0 mg/mL	Contro- versée
	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	1,5 g	G5%	48 mL	31,3 mg/mL	
50	Amoxicilline sodique	Seringue	1-4 g	NaCl 0,9%	48 mL	20,8-83,3 mg/mL	Tests en laboratoire
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
51	Amoxicilline sodique	Seringue	1-4 g	NaCl 0,9%	48 mL	20,8-83,3 mg/mL	Tests en laboratoire
	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	
52	Amoxicilline sodique	Seringue	1 g	G5%	50 mL	20,0 mg/mL	Non documentée
	Kétamine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	
53	Amoxicilline sodique	Seringue	1 g	G5%	48 mL	20,8 mg/mL	Tests en laboratoire
	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	NaCl 0,9%	500 mL	6,0 mg/mL	
54	Amoxicilline sodique	Seringue	1 g	G5%	48 mL	20,8 mg/mL	Tests en laboratoire
	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	NaCl 0,9%	500 mL	160,0 µg/mL	
55	Amoxicilline sodique	Seringue	1 g	G5%	48 mL	20,8 mg/mL	Tests en laboratoire
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	500 mL	0,5 mg/mL	
56	Amoxicilline sodique	Seringue	1 g	G5%	48 mL	20,8 mg/mL	Tests en laboratoire
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	G5%	500 mL	0,2 mg/mL	
57	Amoxicilline sodique	Seringue	1 g	G5%	48 mL	20,8 mg/mL	Tests en laboratoire
	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	1,5 g	G5%	48 mL	31,3 mg/mL	
58	Amphotéricine B liposomal	Poche	350 mg	G5%	300 mL	1,17 mg/mL	Tests en laboratoire

	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	3-4 g	G5%	48 mL	62,5-83,3 mg/mL	
59	Aténolol	Seringue	5 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
60	Aténolol	Seringue	5 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	Ciclosporine	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	
61	Aténolol	Seringue	5 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	L-Alanyl-L-glutamine = Dipeptiven®	Poche	20 g	NP ternaire	?	?	
62	Aténolol	Seringue	2,5 mg	NaCl 0,9%	50 mL	50,0 µg/mL	C
	Méropénem (anhydre)	Seringue	2 g	NaCl 0,9%	50 mL	40,0 mg/mL	
63	Aténolol	Seringue	5 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	Méthylprednisolone (hémisuccinate de)	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	
64	Aténolol	Seringue	2,5 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,05 mg/mL	Non documentée
	Métronidazole	PEBD	500 mg	Pure	100 mL	5,0 mg/mL	
65	Aténolol	Seringue	5 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,1 mg/mL	C
	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	
66	Aténolol	Seringue	5 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	Mycophénolate mofétil (chlorhydrate de)	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	
67	Aténolol	Seringue	5 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	NP ternaire						
68	Aténolol	Seringue	5 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
69	Aténolol	Seringue	5 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
70	Aténolol	Seringue	5 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	Urapidil	Seringue	250 mg	Pure	50 mL	5,0 mg/mL	
71	Bumétamide	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	48 mL	0,2 mg/mL	C
	Héparine sodique	Seringue	-	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
72	Bumétamide	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	48 mL	0,2 mg/mL	Non documentée
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,8 mg/mL	
73	Canrénoate de potassium	Seringue	200 mg	NaCl 0,9%	20 mL	10,0 mg/mL	Non documentée

	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
74	Canrénate de potassium	Seringue	200 mg	NaCl 0,9%	20 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	NP ternaire						
75	Canrénate de potassium	Seringue	200 mg	NaCl 0,9%	20 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
76	Canrénate de potassium	Seringue	200 mg	NaCl 0,9%	20 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	20 mL	2,0 mg/mL	
77	Canrénate de potassium	Seringue	200 mg	NaCl 0,9%	20 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
78	Canrénate de potassium	Seringue	200 mg	NaCl 0,9%	20 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
79	Carboxymaltose ferrique	Seringue	1 g	NaCl 0,9%	40 mL	25,0 mg/mL	Non documentée
	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	Isofundine®	500 mL	6,0 mg/mL	
80	Casposfungine (acétate de)	Seringue	150 mg	NaCl 0,9%	50 mL	3,0 mg/mL	I
	Céfépime (dichlorhydrate)	Seringue	2 g	NaCl 0,9%	48 mL	41,7 mg/mL	
81	Casposfungine (acétate de)	Seringue	150 mg	NaCl 0,9%	50 mL	3,0 mg/mL	Non documentée
	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
82	Casposfungine (acétate de)	Seringue	150 mg	NaCl 0,9%	50 mL	3,0 mg/mL	Non documentée
	Folate de calcium	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
83	Casposfungine (acétate de)	Seringue	150 mg	NaCl 0,9%	50 mL	3,0 mg/mL	Non documentée
	Gluconate de zinc	PEBD	10 mg	NaCl 0,9%	100 mL	0,1 mg/mL	
84	Casposfungine (acétate de)	Seringue	150 mg	NaCl 0,9%	50 mL	3,0 mg/mL	Non documentée
	Glucose-1-phosphate = Phocytan®	Seringue	13,2 mmol	Pure	20 mL	0,66 mmol/mL	
85	Casposfungine (acétate de)	Seringue	150 mg	NaCl 0,9%	50 mL	3,0 mg/mL	I
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
86	Casposfungine (acétate de)	Seringue	150 mg	NaCl 0,9%	50 mL	3,0 mg/mL	C
	Insuline humaine (Umluline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	
87	Casposfungine (acétate de)	Seringue	150 mg	NaCl 0,9%	50 mL	3,0 mg/mL	C
	Méropénem (anhydre)	Seringue	2 g	NaCl 0,9%	50 mL	8,0 mg/mL	

88	Caspofungine (acétate de)	Seringue	150 mg	NaCl 0,9%	50 mL	3,0 mg/mL	Non documentée
	NP ternaire						
89	Caspofungine (acétate de)	Seringue	150 mg	NaCl 0,9%	50 mL	3,0 mg/mL	Non documentée
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	
90	Caspofungine (acétate de)	Seringue	150 mg	NaCl 0,9%	50 mL	3,0 mg/mL	Non documentée
	Sélénite de sodium	PEBD	100 µg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 µg/ml	
91	Caspofungine (acétate de)	Seringue	150 mg	NaCl 0,9%	50 mL	3,0 mg/mL	I
	Sulfaméthoxazole/tri méthoprime	PEBD	400/80 mg	G5%	125 mL	3,2/0,6 mg/mL	
92	Caspofungine (acétate de)	Seringue	150 mg	NaCl 0,9%	50 mL	3,0 mg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
93	Caspofungine (acétate de)	Seringue	150 mg	NaCl 0,9%	50 mL	3,0 mg/mL	Non documentée
	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	
94	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	Contro- versée
	Cernevit®	Seringue	une ampoule	NaCl 0,9%	50 mL	-	
95	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	I
	Chlorure de calcium	PEBD	4 g	Isofundine ®	1000 mL	4,0 mg/mL	
96	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	C
	Furosémide	Seringue	20 mg	Pure	2 mL	10,0 mg/mL	
97	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	C
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
98	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	C
	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	
99	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	48 mL	41,7 mg/mL	Tests en laboratoire
	Lévétiracétam	Seringue	250-1000 mg	NaCl 0,9%	48 mL	5,2-20,8 mg/mL	
100	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	48 mL	41,7 mg/mL	Tests en laboratoire
	Lévoﬂoxacine (hémihydraté)	PEBD	250 mg	Pure	50 mL	5,0 mg/mL	
101	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	C
	Magnésium (sulfate de)	PEBD	4,5 g	Isofundine ®	1000 mL	4,5 mg/mL	
102	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	Non documentée
	Méthylprednisolone (hémisuccinate de)	Seringue	60 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,2 mg/mL	

103	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	48 mL	41,7 mg/mL	Tests en laboratoire
	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	NaCl 0,9%	500 mL	160,0 µg/mL	
104	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	NaCl 0,9%	50 mL	40,0 mg/mL	C
	NP ternaire						
105	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	Seringue	une ampoule	NaCl 0,9%	50 mL	-	
106	Céfazoline sodique	Seringue	1-2 g	G5%	48 mL	20,83-41,7 mg/mL	Contro- versée Et tests en laboratoire
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4,0 mg/mL	
107	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
108	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	I
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	500 mL	0,5 mg/mL	
109	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	48 mL	41,7 mg/mL	Tests en laboratoire
	Sulfaméthoxazole/tri méthoprime	Seringue-PEBD	400/80 mg	Pure-G5%	5 mL-125mL	80,0/16,0 mg/mL-3,2/0,6 mg/mL	
110	Céfazoline sodique	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	C
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	500 mL	0,2 mg/mL	
111	Céfépime (dichlorhydrate de)	Seringue	2 g	G5%	24 mL	83,3 mg/mL	Non documentée
	Cernevit®	Seringue	une ampoule	NaCl 0,9%	50 mL	-	
112	Céfépime (dichlorhydrate de)	Seringue	2 g	G5%	24 mL	83,3 mg/mL	Tests en laboratoire
	Daptomycine	Seringue	1 g	NaCl 0,9%	48 mL	20,8 mg/mL	
113	Céfépime (dichlorhydrate de)	Seringue	2 g	G5%	24 mL	83,3 mg/mL	Non documentée
	Glucose-1-phosphate = Phocytan®	Seringue	13,2 mmol	Pure	20 mL	0,66 mmol/mL	
114	Céfépime (dichlorhydrate de)	Seringue	2g	G5%	24 mL	83,3 mg/mL	C
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
115	Céfépime (dichlorhydrate de)	Seringue	2 g	G5%	24 mL	83,3 mg/mL	C
	Insuline humaine (Umluline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	
116	Céfépime (dichlorhydrate de)	Seringue	2 g	G5%	24 mL	83,3 mg/mL	Contro- versée
	NP ternaire						
117	Céfépime (dichlorhydrate de)	Seringue	2 g	G5%	24 mL	83,3 mg/mL	Non documentée

	Nutryelt®	Seringue	une ampoule	NaCl 0,9%	50 mL	-	
118	Céfépime (dichlorhydrate de)	Seringue	2g	G5%	24 mL	83,3 mg/mL	Non documentée
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	Seringue	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	
119	Céfépime (dichlorhydrate de)	Seringue	2 g	G5%	24 mL	83,3 mg/mL	Non documentée
	Sulfaméthoxazole/tri méthoprime	PEBD	400/80 mg	G5%	125 mL	3,2/0,6 mg/mL	
120	Céfépime (dichlorhydrate de)	Seringue	2 g	G5%	24 mL	83,3 mg/mL	Tests en laboratoire
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	500 mL	0,2 mg/mL	
121	Céfépime (dichlorhydrate de)	Seringue	2 g	G5%	24 mL	83,3 mg/mL	Tests en laboratoire
	Voriconazole	Seringue	400 mg	G5%	50 mL	8,0 mg/mL	
122	Céfotaxime sodium	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	Non documentée
	Carboxymaltose ferrique	Seringue	1 g	NaCl 0,9%	40 mL	25,0 mg/mL	
123	Céfotaxime sodium	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	Non documentée
	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
124	Céfotaxime sodium	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	C
	Chlorure de calcium	PEBD	2 g	Isofundine®	1000 mL	2,0 mg/mL	
125	Céfotaxime sodium	Seringue	2-6 g	G5%	48 mL	41,7-125,0 mg/mL	C
	Furosémide	Seringue	40 mg	Pure	4 mL	10,0 mg/mL	
126	Céfotaxime sodium	Seringue	2-6 g	G5%	48 mL	41,7-125,0 mg/mL	Contro- versée- Tests en laboratoire
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
127	Céfotaxime sodium	Seringue	4 g	G5%	48 mL	83,3 mg/mL	Tests en laboratoire
	Hydrocortisone (hémisuccinate d')	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	50 mL	2,0 mg/mL	
128	Céfotaxime sodium	Seringue	4 g	G5%	48 mL	83,3 mg/mL	Tests en laboratoire
	Insuline humaine (Umluline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	
129	Céfotaxime sodium	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	Tests en laboratoire
	Lévétiracétam	Seringue	1000 mg	NaCl 0,9%	48 mL	20,8 mg/mL	
130	Céfotaxime sodium	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	C
	Magnésium (sulfate de)	PEBD	4,5 g	Isofundine®	1000 mL	6,0 mg/mL	
131	Céfotaxime sodium	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	I
	Métronidazole	PEBD	500 mg	Pure	100 mL	5,0 mg/mL	
132	Céfotaxime sodium	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	Non

	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	NaCl 0,9%	500 mL	160,0 µg/mL	documentée
133	Céfotaxime sodium	Seringue	1,5 g	NaCl 0,9%	50 mL	30,0 mg/mL	C
	NP ternaire						
134	Céfotaxime sodium	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
135	Céfotaxime sodium	Seringue	4 g	G5%	48 mL	83,3 mg/mL	Tests en laboratoire
	Ornidazole	Seringue	1,5 g	NaCl 0,9%	50 mL	31,3 mg/mL	
136	Céfotaxime sodium	Seringue	2 g	G5%	50 mL	40,0 mg/mL	Non documentée
	Spiramycine (adipate)	Seringue	3 MUI	NaCl 0,9%	50 mL	0,06 MUI/mL	
137	Céfotaxime sodium	Seringue	2g-4 g	G5%	48 mL	41,6-83,3 mg/mL	C et Tests en laboratoire
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	G5%	250 mL	0,4 mg/mL	
138	Céftriaxone sodique	Seringue	2 g	NaCl 0,9%	50 mL	40,0 mg/mL	Non documentée
	Chlorure de potassium (KCl)	Seringue	2 g	NaCl 0,9%	1000 mL	2,0 mg/mL	
139	Céftriaxone sodique	Seringue	2 g	NaCl 0,9%	50 mL	40,0 mg/mL	C
	Métoclopramide (chlorhydrate de)	Seringue	10 mg	Pure	2 mL	5,0 mg/mL	
140	Céftriaxone sodique	Seringue	2 g	NaCl 0,9%	50 mL	40,0 mg/mL	Non documentée
	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	600 mg	NaCl 0,9%	48 mL	12,5 mg/mL	
141	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Chlorure de potassium (KCl)	Seringue	3 g	NaCl 0,9%	50 mL	60,0 mg/mL	
142	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Ciclosporine	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	
143	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Clonidine (chlorhydrate de)	Seringue	600 µg	NaCl 0,9%	48 mL	12,5 µg/mL	
144	Cernevit®	Poche	une ampoule	NP ternaire	2000 mL	-	Non documentée
	Clorazépate dipotassique	Poche	10 mg	NP ternaire	2000 mL	5,0 µg/mL	
145	Cernevit®	Seringue	une ampoule	NaCl 0,9%	50 mL	-	Non documentée
	Daptomycine	Seringue	1 g	G5%	50 mL	20,0 mg/mL	
146	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Folinate de calcium	PEBD	5 mg	NaCl 0,9%	100 mL	50,0 µg/mL	
147	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée

	Fluconazole	PEBD	400 mg	NaCl 0,9%	200 mL	2,0 mg/mL	
148	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	I
	Furosémide	Seringue	20 mg	Pure	2 mL	10,0 mg/mL	
149	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL		Non documentée
	Gluconate de zinc	PEBD	10 mg	NaCl 0,9%	100 mL	0,1 mg/mL	
150	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Glucose-1-phosphate = Phocytan®	Seringue	13,2 mmol	Pure	20 mL	0,66 mmol/mL	
151	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
152	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	
153	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	L-Alanyl-L-glutamine = Dipeptiven®	Poche	20 g	NP ternaire	?	?	
154	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Lévothyroxine sodique	Seringue	200 µg	Pure	1 mL	200,0 µg/mL	
155	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	I
	Méropénem (anhydre)	Seringue	2g	NaCl 0,9%	50 mL	40,0 mg/mL	
156	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	I
	Méthylprednisolone (hémisuccinate de)	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	
157	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Métronidazole	PEBD	500 mg	Pure	100 mL	5,0 mg/mL	
158	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	
159	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Mycophénolate mofétil (chlorhydrate de)	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	
160	Cernevit®	Poche	une ampoule	NP ternaire	2000 mL	-	C
	NP ternaire						
161	Cernevit®	Seringue	une ampoule	NaCl 0,9%	50 mL	-	Non documentée
	Nutryelt®	Seringue	une ampoule	NaCl 0,9%	50 mL	-	

162	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	I
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4 mg/mL	
163	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
164	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Phytoméнадione	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	
165	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	C
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	
166	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Sélénite de sodium	PEBD	100 µg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 µg/mL	
167	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Tramadol (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
168	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	C
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
169	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	4/0,5 g	G5%	50 mL	80,0/10,0 mg/mL	
170	Cernevit®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Urapidil	Seringue	250 mg	Pure	50 mL	5,0 mg/mL	
171	Cernevit®	Seringue	une ampoule	NaCl 0,9%	50 mL	-	Non documentée
	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	1,5 g	G5%	50 mL	30,0 mg/mL	
172	Cernevit®	Seringue	une ampoule	NaCl 0,9%	50 mL	-	Non documentée
	Voriconazole	Seringue	400 mg	G5%	50 mL	8,0 mg/mL	
173	Chlorure de calcium	PEBD	2 g	Isofundine®	1000 mL	2,0 mg/mL	Non documentée
	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	G5%	250 mL	8,0 mg/mL	
174	Chlorure de calcium	PEBD	2 g	Isofundine®	1000 mL	2,0 mg/mL	Non documentée
	Furosémide	Seringue	10 mg	Pure	1 mL	10,0 mg/mL	
175	Chlorure de calcium	PEBD	2 g	Isofundine®	1000 mL	2,0 mg/mL	I
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
176	Chlorure de calcium	PEBD	2 g	G5%	500 mL	4,0 mg/mL	Non

	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	documentée
177	Chlorure de calcium	PEBD	2 g	Isofundine®	1000 mL	2,0 mg/mL	Contro- versée
	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	Isofundine®	1000 mL	3,0 mg/mL	
178	Chlorure de calcium	PEBD	2 g	Isofundine®	1000 mL	2,0 mg/mL	Non documentée
	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	Isofundine®	1000 mL	0,8 mg/mL	
179	Chlorure de calcium	PEBD	2 g	Isofundine®	1000 mL	2,0 mg/mL	Non documentée
	Nicardipine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	
180	Chlorure de calcium	PEBD	2 g	Isofundine®	1000 mL	2,0 mg/mL	I
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	20 mL	2,0 mg/mL	
181	Chlorure de calcium	PEBD	2 g	Isofundine®	1000 mL	2,0 mg/mL	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
182	Chlorure de calcium	PEBD	2 g	G5%	500 mL	4,0 mg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	G5%	500 mL	0,2 mg/mL	
183	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	G5%	250 mL	8,0 mg/mL	Non documentée
	Clorzépaté dipotassique	Poche	10 mg	NP ternaire	?	?	
184	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	G5%	250 mL	8,0 mg/mL	C
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
185	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	G5%	250 mL	8,0 mg/mL	C
	Hydrocortisone (hémisuccinate d')	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	50 mL	2,0 mg/mL	
186	Chlorure de potassium (KCl)	Seringue	3 g	NaCl 0,9%	50 mL	6,0 mg/mL	Non documentée
	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	
187	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	G5%	250 mL	8,0 mg/mL	Non documentée
	Lévétiracétam	Seringue	750 mg	NaCl 0,9%	50 mL	15,0 mg/mL	
188	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	G5%	250 mL	8,0 mg/mL	Non documentée
	Lévothyroxine sodique	Seringue	200 µg	Pure	1 mL	200,0 µg/mL	
189	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	G5%	250 mL	8,0 mg/mL	C
	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	G10%	1000 mL	3,0 mg/mL	
190	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	G5%	250 mL	8,0 mg/mL	C
	Métoclopramide (chlorhydrate de)	Seringue	10 mg	Pure	2 mL	5,0 mg/mL	

191	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	G5%	250 mL	8,0 mg/mL	Non documentée
	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	G10%	1000 mL	0,8 mg/mL	
192	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	G5%	250 mL	8,0 mg/mL	C
	Nicardipine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	
193	Chlorure de potassium (KCl)	Seringue	6 g	Pure	60 mL	100,0 mg/mL	C
	NP ternaire						
194	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	G5%	250 mL	8,0 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	Poche	une ampoule	NP ternaire	?	-	
195	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	G5%	250 mL	8,0 mg/mL	C
	Ondansétron (chlorhydrate d')	Seringue	4 mg	NaCl 0,9%	50 mL	80,0 µg/mL	
196	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	G5%	250 mL	8,0 mg/mL	C
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	20 mL	2,0 mg/mL	
197	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	G5%	250 mL	8,0 mg/mL	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
198	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	G5%	250 mL	8,0 mg/mL	PC
	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	4/0,5 g	G5%	24 mL	166,7/20,8 mg/mL	
199	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2-4 g	G5%	250 mL	8,0-16,0 mg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	G5%	250 mL	0,4 mg/mL	
200	Chlorure de potassium (KCl)	PEBD	2 g	NaCl 0,9%	1000 mL	2,0 mg/mL	Non documentée
	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	600 mg	NaCl 0,9%	48 mL	12,5 mg/mL	
201	Ciclosporine	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Clonidine (chlorhydrate de)	Seringue	600 µg	NaCl 0,9%	48 mL	12,5 µg/mL	
202	Ciclosporine	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	C
	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	
203	Ciclosporine	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	I
	Mycophénolate mofétil (chlorhydrate de)	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	
204	Ciclosporine	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	I
	NP ternaire						
205	Ciclosporine	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	Non

	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	documentée
206	Ciclosporine	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	C
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
207	Ciclosporine	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Urapidil	Seringue	250 mg	Pure	50 mL	5,0 mg/mL	
208	Cisatracurium (bésilate de)	Seringue	300 mg	Pure	60 mL	5,0 mg/mL	C
	Midazolam (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	
209	Cisatracurium (bésilate de)	Seringue	300 mg	Pure	60 mL	5,0 mg/mL	Contro- versée
	Propofol	Seringue	500 mg	Pure	50 mL	10,0 mg/mL	
210	Cisatracurium (bésilate de)	Seringue	300 mg	Pure	60 mL	5,0 mg/mL	C
	Sufentanil (citrate de)	Seringue	250 µg	NaCl 0,9%	50 mL	5,0 µg/mL	
211	Clonidine (chlorhydrate de)	Seringue	600 µg	NaCl 0,9%	48 mL	12,5 µg/mL	Non documentée
	Méthylprednisolone (hémisuccinate de)	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	
212	Clonidine (chlorhydrate de)	Seringue	600 µg	NaCl 0,9%	48 mL	12,5 µg/mL	C
	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	
213	Clonidine (chlorhydrate de)	Seringue	600 µg	NaCl 0,9%	48 mL	12,5 µg/mL	Non documentée
	Mycophénolate mofétil (chlorhydrate de)	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	
214	Clonidine (chlorhydrate de)	Seringue	600 µg	NaCl 0,9%	48 mL	12,5 µg/mL	Non documentée
	NP ternaire						
215	Clonidine (chlorhydrate de)	Seringue	600 µg	NaCl 0,9%	48 mL	12,5 µg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
216	Clonidine (chlorhydrate de)	Seringue	600 µg	NaCl 0,9%	48 mL	12,5 µg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
217	Clonidine (chlorhydrate de)	Seringue	600 µg	NaCl 0,9%	48 mL	12,5 µg/mL	Non documentée
	Urapidil	Seringue	250 mg	Pure	50 mL	5,0 mg/mL	
218	Clorzébate dipotassique	Poche	10 mg	NP ternaire	?	?	Non documentée
	Lévothyroxine sodique	Seringue	200 µg	-	1 mL	200,0 µg/mL	
219	Clorzébate dipotassique	Poche	10 mg	NP ternaire	2000 mL	5 µg/mL	Non documentée
	NP ternaire						

220	Clorzébate dipotassique	Poche	10 mg	NP ternaire	?	?	Non documentée
	Nutryelt®	Poche	une ampoule	NP ternaire	?	-	
221	Clorzébate dipotassique	Poche	10 mg	NP ternaire	?	?	Non documentée
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	200 mg	NaCl 0,9%	50 mL	4,0 mg/mL	
222	Daptomycine	Seringue	1 g	G5%	50 mL	20,0 mg/mL	C
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
223	Daptomycine	Seringue	1 g	G5%	50 mL	20,0 mg/mL	Non documentée
	NP ternaire						
224	Daptomycine	Seringue	1 g	G5%	50 mL	20,0 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	Seringue	une ampoule	NaCl 0,9%	50 mL	-	
225	Daptomycine	Seringue	1 g	G5%	48 mL	20,8 mg/mL	Tests en laboratoire
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	500 mL	0,2 mg/mL	
226	Dobutamine (chlorhydrate de)	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	Contro- versée
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
227	Dobutamine (chlorhydrate de)	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	C
	Noradrénaline (tartrate de)	Seringue	8 mg	G5%	50 mL	160,0 µg/mL	
228	Dropéridol	Seringue	1,25 mg	NaCl 0,9%	48 mL	26,0 µg/mL	Contro- versée
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
229	Dropéridol	Seringue	1,25 mg	NaCl 0,9%	48 mL	26,0 µg/mL	Non documentée
	Isosorbide (dinitrate d')	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	
230	Dropéridol	Seringue	1,25 mg	NaCl 0,9%	50 mL	25,0 µg/mL	C
	Kétamine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	
231	Dropéridol	Seringue	1,25 mg	NaCl 0,9%	50 mL	25,0 µg/mL	C
	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	
232	Dropéridol	Seringue	1,25-2,5 mg	NaCl 0,9%	48 mL	26,0-52,0 µg/mL	Non documentée
	Néfopam (chlorhydrate de)	Seringue	120 mg	NaCl 0,9%	48 mL	2,5 mg/mL	
233	Dropéridol	Seringue	1,25 mg	Pure	50 mL	25,0 µg/mL	Contro- versée
	Propofol	Seringue	500 mg	Pure	50 mL	10,0 mg/mL	
234	Dropéridol	Seringue	1,25 mg	NaCl 0,9%	48 mL	26,0 µg/mL	C
	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	300 mg	NaCl 0,9%	48 mL	6,3 mg/mL	

235	Fluconazole	PEBD	400 mg	Pure	200 mL	2,0 mg/mL	Non documentée
	Gluconate de zinc	PEBD	10 mg	NaCl 0,9%	100 mL	0,1 mg/mL	
236	Fluconazole	PEBD	400 mg	Pure	200 mL	2,0 mg/mL	C
	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	
237	Fluconazole	PEBD	400 mg	Pure	200 mL	2,0 mg/mL	C
	Linézolide	PEBD	600 mg	Pure	300 mL	2,0 mg/mL	
238	Fluconazole	PEBD	400 mg	Pure	200 mL	2,0 mg/mL	C
	Métronidazole	PEBD	500 mg	Pure	100 mL	5,0 mg/mL	
239	Fluconazole	PEBD	400 mg	Pure	200 mL	2,0 mg/mL	C
	NP ternaire						
240	Fluconazole	PEBD	400 mg	Pure	200 mL	2,0 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
241	Fluconazole	PEBD	400 mg	Pure	200 mL	2,0 mg/mL	Non documentée
	Sélénite de sodium	PEBD	100 µg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 µg/mL	
242	Fluconazole	PEBD	400 mg	Pure	200 mL	2,0 mg/mL	C Tests en laboratoire
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	1000-500 mL	0,1-0,2 mg/mL	
243	Folinate de calcium	PEBD	5 mg	NaCl 0,9%	100 mL	50,0 µg/mL	Non documentée
	Gluconate de zinc	PEBD	10 mg	NaCl 0,9%	100 mL	0,1 mg/mL	
244	Folinate de calcium	PEBD	5 mg	NaCl 0,9%	100 mL	50,0 µg/mL	Non documentée
	Glucose-1-phosphate = Phocytan®	Seringue	13,2 mmol	Pure	20 mL	0,66 mmol/mL	
245	Folinate de calcium	PEBD	5 mg	NaCl 0,9%	100 mL	50,0 µg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
246	Folinate de calcium	PEBD	5 mg	NaCl 0,9%	100 mL	50,0 µg/mL	Non documentée
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	
247	Folinate de calcium	PEBD	5 mg	NaCl 0,9%	100 mL	50,0 µg/mL	Non documentée
	Sélénite de sodium	PEBD	100 µg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 µg/mL	
248	Folinate de calcium	PEBD	5 mg	NaCl 0,9%	100 mL	50,0 µg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
249	Folinate de calcium	PEBD	5 mg	NaCl 0,9%	100 mL	50,0 µg/mL	Non documentée
	Tramadol (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
250	Furosémide	Seringue	10 mg	Pure	1 mL	10,0 mg/mL	C
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	

251	Furosémide	Seringue	20 mg	Pure	2 mL	10,0 mg/mL	C
	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	
252	Furosémide	Seringue	10 mg	Pure	1 mL	10,0 mg/mL	Contro- versée
	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	Isofundine®	500 mL	6,0 mg/mL	
253	Furosémide	Seringue	20 mg	Pure	2 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	NaCl 0,9%	48 mL	1,7 mg/mL	
254	Furosémide	Seringue	20 mg	Pure	2 mL	10,0 mg/mL	C
	NP ternaire						
255	Furosémide	Seringue	20 mg	Pure	2 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
256	Furosémide	Seringue	10 mg	Pure	1 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
257	Furosémide	Seringue	20 mg	Pure	2 mL	10,0 mg/mL	C
	Phytoménadione	Seringue	10 mg	Pure	1 mL	10,0 mg/mL	
258	Furosémide	Seringue	40 mg	Pure	4 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Spiramycine (adipate)	Seringue	3 MUI	NaCl 0,9%	50 mL	0,06 UI/mL	
259	Furosémide	Seringue	20 mg	Pure	2 mL	10,0 mg/mL	I
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	G5%	250 mL	0,4 mg/mL	
260	Gentamicine (sulfate de)	Seringue	200 mg	G5%	50 mL	4,0 mg/mL	I
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
261	Gentamicine (sulfate de)	Seringue	320 mg	G5%	50 mL	6,4 mg/mL	Contro- versée
	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	
262	Gentamicine (sulfate de)	Seringue	200 mg	G5%	50 mL	4,0 mg/mL	C
	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	NaCl 0,9%	100 mL	30,0 mg/mL	
263	Gentamicine (sulfate de)	Seringue	200 mg	G5%	48 mL	4,2 mg/mL	Tests en laboratoire
	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	NaCl 0,9%	500 mL	160,0 µg/mL	
264	Gentamicine (sulfate de)	Seringue	200 mg	G5%	50 mL	4,0 mg/mL	C
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	Isofundine®	500 mL	0,5 mg/mL	
265	Gentamicine (sulfate de)	Seringue	200 mg	G5%	50 mL	4,0 mg/mL	C
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	Isofundine®	500 mL	0,5 mg/mL	

266	Gentamicine (sulfate de)	Seringue	200 mg	G5%	50 mL	4,0 mg/mL	C
	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	1,5 g	G5%	50 mL	30,0 mg/mL	
267	Gluconate de zinc	PEBD	10 mg	NaCl 0,9%	100 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	Glucose-1-phosphate = Phocytan®	Seringue	13,2 mmol	Pure	20 mL	0,66 mmol/mL	
268	Gluconate de zinc	PEBD	10 mg	NaCl 0,9%	100 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	
269	Gluconate de zinc	PEBD	10 mg	NaCl 0,9%	100 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	NP ternaire						
270	Gluconate de zinc	PEBD	10 mg	NaCl 0,9%	100 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
271	Gluconate de zinc	PEBD	10 mg	NaCl 0,9%	100 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4,0 mg/mL	
272	Gluconate de zinc	PEBD	10 mg	NaCl 0,9%	100 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	Sélénite de sodium	PEBD	100 µg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 µg/mL	
273	Gluconate de zinc	PEBD	10 mg	NaCl 0,9%	100 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
274	Gluconate de zinc	PEBD	10 mg	NaCl 0,9%	100 mL	0,1 mg/mL	Non documentée
	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	
275	Glucose-1-phosphate = Phocytan®	Seringue	13,2 mmol	Pure	20 mL	0,66 mmol/mL	Non documentée
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
276	Glucose-1-phosphate = Phocytan®	Seringue	13,2 mmol	Pure	20 mL	0,66 mmol/mL	Non documentée
	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	Isofundine®	500 mL	1,5 mg/mL	
277	Glucose-1-phosphate = Phocytan®	Seringue	13,2 mmol	Pure	20 mL	0,66 mmol/mL	Non documentée
	NP ternaire						
278	Glucose-1-phosphate = Phocytan®	Seringue	13,2 mmol	Pure	20 mL	0,66 mmol/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
279	Glucose-1-phosphate = Phocytan®	Seringue	13,2 mmol	Pure	20 mL	0,66 mmol/mL	Non documentée
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	
280	Glucose-1-phosphate = Phocytan®	Seringue	13,2 mmol	Pure	20 mL	0,66 mmol/mL	Non documentée
	Sélénite de sodium	PEBD	100 µg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 µg/mL	

281	Glucose-1-phosphate = Phocytan®	PEBD	13,2 mmol	G5%	250 mL	0,053 mmol/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	G5%	250 mL	0,4 mg/mL	
282	Glucose-1-phosphate = Phocytan®	Seringue	13,2 mmol	Pure	20 mL	0,66 mmol/mL	Non documentée
	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	
283	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	C
	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1 UI/mL	
284	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	I
	Isosorbide (dinitrate d')	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	
285	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	Non documentée
	Lévétiracétam	Seringue	750 mg	NaCl 0,9%	50 mL	15,0 mg/mL	
286	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	Non documentée
	Lévosimendan	PEBD	12,5 mg	G5%	500 mL	25,0 µg/mL	
287	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	C
	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	G5%	500 mL	6,0 mg/mL	
288	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	Contro- versée
	Midazolam (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	
289	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	Non documentée
	Néfopam (chlorhydrate de)	Seringue	80 mg	NaCl 0,9%	48 mL	1,7 mg/mL	
290	Héparine sodique	Seringue	10000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	I
	NP ternaire						
291	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	Non documentée
	Nutryelt®	Seringue	une ampoule	NaCl 0,9%	50 mL	-	
292	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	Tests en laboratoire
	Ornidazole	Seringue	1,5 g	NaCl 0,9%	48 mL	31,3 mg/mL	
293	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	I
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,8 mg/mL	
294	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
295	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	C

	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	8/1g	G5%	48 mL	166,7/20,8 mg/mL	
296	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	C
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	
297	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	Tests en laboratoire
	Spiramycine (adipate)	Seringue	3 MUI	NaCl 0,9%	50 mL	0,06 MUI/mL	
298	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	C
	Sufentanil (citrate de)	Seringue	250 µg	NaCl 0,9%	50 mL	5,0 µg/mL	
299	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	I Tests en laboratoire
	Sulfaméthoxazole/tri méthoprime	Seringue-PEBD	400/80 mg	Pure-G5%	5-125 mL	80,0/16,0 mg/mL-3,2/0,6 mg/mL	
300	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	C
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
301	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	I
	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	1,5 g	G5%	50 mL	30,0 mg/mL	
302	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	Tests en laboratoire
	Voriconazole	Seringue	400 mg	G5%	50 mL	8,0 mg/mL	
303	Hydrocortisone (hémisuccinate d')	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	50 mL	2,0 mg/mL	C
	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	
304	Hydrocortisone (hémisuccinate d')	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	50 mL	2,0 mg/mL	Contro- versée
	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	G5%	500 mL	6,0 mg/mL	
305	Hydrocortisone (hémisuccinate d')	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	50 mL	2,0 mg/mL	Non documentée
	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	Isofundine®	500 mL	160,0 µg/mL	
306	Hydrocortisone (hémisuccinate d')	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	50 mL	2,0 mg/mL	I
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,8 mg/mL	
307	Hydrocortisone (hémisuccinate d')	Seringue	100 mg	NaCl 0,9%	50 mL	2,0 mg/mL	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
308	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	Non documentée
	Isosorbide (dinitrate d')	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	
309	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	C

	Lévétiracétam	Seringue	750 mg	NaCl 0,9%	50 mL	15,0 mg/mL	
310	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	Tests en laboratoire
	Linézolide	PEBD	600 mg	Pure	300 mL	2,0 mg/mL	
311	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	C
	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	Isofundine®	500 mL	60,0 mg/mL	
312	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	C
	Métoclopramide (chlorhydrate de)	Seringue	10 mg	Pure	2 mL	5,0 mg/mL	
313	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	C
	Métronidazole	PEBD	500 mg	Pure	100 mL	5,0 mg/mL	
314	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	Non documentée
	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	Isofundine®	500 mL	160,0 µg/mL	
315	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	Contro- versée
	NP ternaire						
316	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
317	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	Tests en laboratoire
	Ornidazole	Seringue	1,5 g	NaCl 0,9%	48 mL	31,3 mg/mL	
318	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	Contro- versée
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4,0 mg/mL	
319	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
320	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	Non documentée
	Phloroglucinol (hydraté)	Seringue	80 mg	Pure	8 mL	10,0 mg/mL	
321	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	C
	Phytoménadione	Seringue	10 mg	Pure	1 mL	10,0 mg/mL	
322	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	Tests en laboratoire
	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	8/1 g	G5%	48 mL	166,7/20,8 mg/mL	
323	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	C
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	

324	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	Non documentée
	Rémifentanyl (chlorhydrate de)	Seringue	5 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,1 mg/mL	
325	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	Non documentée
	Sélénite de sodium	PEBD	100 µg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 µg/mL	
326	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	I Tests en laboratoire
	Sulfaméthoxazole/tri méthoprime	Seringue-PEBD	400/80 mg	Pure-G5%	5-125 mL	80,0/16,0 mg/mL-3,2/0,6 mg/mL	
327	Insuline humaine (Umuline®)	Seringue	50 UI	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 UI/mL	C
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/ml	
328	Isoprénaline (chlorhydrate d')	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	Non documentée
	Néfopam (chlorhydrate de)	Seringue	120 mg	NaCl 0,9%	48 mL	2,5 mg/mL	
329	Isoprénaline (chlorhydrate d')	Seringue	2 mg	G5%	50 mL	40,0 µg/mL	Non documentée
	Noradrénaline (tartrate de)	Seringue	8 mg	G5%	50 mL	160,0 µg/mL	
330	Kétamine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	C
	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	20 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,4 mg/mL	
331	Kétamine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	PC
	Néfopam (chlorhydrate de)	Seringue	120 mg	NaCl 0,9%	48 mL	2,5 mg/mL	
332	Kétamine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	Contro- versée
	Propofol	Seringue	500 mg	Pure	50 mL	10,0 mg/mL	
333	Kétamine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	Contro- versée
	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	300 mg	NaCl 0,9%	48 mL	6,3 mg/mL	
334	L-Alanyl-L-glutamine = Dipeptiven®	Poche	20 g	NP ternaire	?	?	Non documentée
	Méropénem (anhydre)	Seringue	2 g	NaCl 0,9%	50 mL	40,0 mg/mL	
335	L-Alanyl-L-glutamine = Dipeptiven®	Poche	20 g	NP ternaire	?	?	Non documentée
	Métronidazole	PEBD	500 mg	Pure	100 mL	5,0 mg/mL	
336	L-Alanyl-L-glutamine = Dipeptiven®	Poche	20 g	NP ternaire	?	?	Non documentée
	NP ternaire						
337	L-Alanyl-L-glutamine = Dipeptiven®	Poche	20 g	NP ternaire	?	?	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	

338	L-Alanyl-L-glutamine = Dipeptiven®	Poche	20 g	NP ternaire	?	?	Non documentée
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4,0 mg/mL	
339	L-Alanyl-L-glutamine = Dipeptiven®	Poche	20 g	NP ternaire	?	?	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 ml	1,0 mg/mL	
340	Lévétiracétam	Seringue	1000 mg	NaCl 0,9%	48 mL	20,8 mg/mL	Tests en laboratoire
	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	8/1 g	G5%	48 mL	166,7/20,8 mg/mL	
341	Lévétiracétam	Seringue	750 mg	NaCl 0,9%	50 mL	15,0 mg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	G5%	250 mL	0,4 mg/mL	
342	Lévofloxacine	PEBD	250 mg	Pure	50 mL	5,0 mg/mL	Non documentée
	NP ternaire						
343	Lévofloxacine (hémihydraté)	PEBD	250 mg	Pure	50 mL	5,0 mg/mL	Non documentée
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4,0 mg/mL	
344	Lévofloxacine (hémihydraté)	PEBD	250 mg	Pure	50 mL	5,0 mg/mL	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
345	Lévothyroxine sodique	Seringue	200 µg	Pure	1 mL	200,0 µg/mL	Non documentée
	NP ternaire						
346	Lévothyroxine sodique	Seringue	200 µg	Pure	1 mL	200,0 µg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	poche	une ampoule	NP ternaire	?	?	
347	Lévothyroxine sodique	Seringue	200 µg	Pure	1 mL	200,0 µg/mL	Non documentée
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	200 mg	NaCl 0,9%	50 mL	4,0 mg/mL	
348	Linézolide	PEBD	600 mg	Pure	300 mL	2,0 mg/mL	C
	Héparine sodique	Seringue	10 000 UI	NaCl 0,9%	48 mL	208,3 UI/mL	
349	Linézolide	PEBD	600 mg	Pure	300 mL	2,0 mg/mL	C
	Métronidazole	PEBD	500 mg	Pure	100 mL	5,0 mg/mL	
350	Linézolide	PEBD	600 mg	Pure	300 mL	2,0 mg/mL	Non documentée
	NP ternaire						
351	Linézolide	PEBD	600 mg	Pure	300 mL	2,0 mg/mL	C
	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	4/0,5 g	G5%	50 mL	80,0 /10,0 mg/mL	
352	Linézolide	PEBD	600 mg	Pure	300 mL	2,0 mg/mL	Non

	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	G5%	250 mL	0,4 mg/mL	documentée
353	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	NaCl 0,9%	500 mL	6,0 g/L	I
	Méthylprednisolone (hémisuccinate de)	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	
354	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3-4,5 g	G10%	1000 mL	3,0 -4,5 g/L	Non documentée
	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	Isofundine®	500 mL	160,0 µg/mL	
355	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3-4,5 g	G10%	1000 mL	3,0 -4,5 g/L	PC
	Nicardipine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	
356	Magnésium (sulfate de)	Poche	4,5 g	NP ternaire	1477 mL	3,1 mg/mL	Contro- versée
	NP ternaire						
357	Magnésium (sulfate de)	PEBD	4,5 g	G10%	1000 mL	4,5 g/L	Contro- versée
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4,0 mg/mL	
358	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	NaCl 0,9%	500 mL	6,0 g/L	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
359	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	NaCl 0,9%	500 mL	6,0 g/L	C
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	
360	Magnésium (sulfate de)	PEBD	3 g	NaCl 0,9%	500 mL	6,0 g/L	Contro- versée
	Sulfaméthoxazole/tri méthoprime	Seringue	1600/320 mg	Pure	20 mL	80/16 mg/mL	
361	Magnésium (sulfate de)	PEBD	1,5 g	NaCl 0,9%	1000 mL	1,5 g/L	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	1000 mL	0,1 mg/mL	
362	Magnésium (sulfate de)	PEBD	4,5 g	NP ternaire	1477 mL	3,1 mg/mL	C
	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	1,5 g	G5%	48 mL	31,3 mg/mL	
363	Méropénem (anhydre)	Seringue	2 g	NaCl 0,9%	50 mL	40,0 mg/mL	Contro- versée
	Métronidazole	PEBD	500 mg	Pure	100 mL	5,0 mg/mL	
364	Méropénem (anhydre)	Seringue	2 g	NaCl 0,9%	50 mL	8,0 mg/mL	C
	NP ternaire						
365	Méropénem (anhydre)	Seringue	2 g	NaCl 0,9%	50 mL	40,0 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
366	Méropénem (anhydre)	Seringue	1 g	NaCl 0,9%	50 mL	20,0 mg/mL	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	

367	Méropénem (anhydre)	Seringue	2 g	NaCl 0,9%	50 mL	40,0 mg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
368	Méropénem (anhydre)	Seringue	2 g	NaCl 0,9%	50 mL	40,0 mg/mL	Non documentée
	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	400 mg	NaCl 0,9%	48 mL	8,3 mg/mL	
369	Métoclopramide (chlorhydrate de)	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	C
	Ondansétron (chlorhydrate d')	Seringue	4 mg	NaCl 0,9%	50 mL	80,0 µg/mL	
370	Métoclopramide (chlorhydrate de)	Seringue	10 mg	Pure	2 mL	5,0 mg/mL	I
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4,0 mg/mL	
371	Métoclopramide (chlorhydrate de)	Seringue	10 mg	Pure	2 mL	5,0 mg/mL	Non documentée
	Phloroglucinol (hydraté)	Seringue	80 mg	Pure	8 mL	10,0 mg/mL	
372	Métoclopramide (chlorhydrate de)	Seringue	10 mg	Pure	2 mL	5,0 mg/mL	C
	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	600 mg	NaCl 0,9%	48 mL	12,5 mg/mL	
373	Métronidazole	PEBD	500 mg	Pure	100 mL	5,0 mg/mL	C
	NP ternaire						
374	Métronidazole	PEBD	500 mg	Pure	100 mL	5,0 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
375	Métronidazole	PEBD	500 mg	Pure	100 mL	5,0 mg/mL	C
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	500 mL	0,2 mg/mL	
376	Méthylprednisolone (hémisuccinate de)	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	C
	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	
377	Méthylprednisolone (hémisuccinate de)	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	C
	NP ternaire						
378	Méthylprednisolone (hémisuccinate de)	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
379	Méthylprednisolone (hémisuccinate de)	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	I
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
380	Méthylprednisolone (hémisuccinate de)	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	Non documentée
	Urapidil	Seringue	250 mg	Pure	50 mL	5,0 mg/mL	
381	Midazolam (chlorhydrate de)	Seringue	250 mg	Pure	50 mL	5,0 mg/mL	Non documentée

	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	8/1 g	G5%	48 mL	166,7/20,8 mg/mL	
382	Midazolam (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	C
	Sufentanil (citrate de)	Seringue	250 µg	NaCl 0,9%	50 mL	5,0 µg/mL	
383	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	Non documentée
	Mycophénolate mofétil (chlorhydrate de)	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	
384	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	Contro- versée
	NP ternaire						
385	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
386	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	PC
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4,0 mg/mL	
387	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	20 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,4 mg/mL	Contro- versée
	Propofol	Seringue	500 mg	Pure	50 mL	10,0 mg/mL	
388	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	C
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	
389	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	Non documentée
	Sélénite de sodium	PEBD	100 µg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 µg/mL	
390	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	C
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
391	Morphine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	C
	Urapidil	Seringue	250 mg	Pure	50 mL	5,0 mg/mL	
392	Mycophénolate mofétil (chlorhydrate de)	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	1,0 mg/mL	Non documentée
	NP ternaire						
393	Mycophénolate mofétil (chlorhydrate de)	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
394	Mycophénolate mofétil (chlorhydrate de)	Seringue	500 mg	G5%	50 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	

395	Mycophénolate mofétil (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	G5%	50 mL	1,0 mg/mL	Non documentée
	Urapidil	Seringue	250 mg	Pure	50 mL	5,0 mg/mL	
396	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	Isofundine®	500 mL	160,0 µg/mL	Non documentée
	Nicardipine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	
397	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	Isofundine®	500 mL	160,0 µg/mL	C
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	20 mL	2,0 mg/mL	
398	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	Isofundine®	500 mL	160,0 µg/mL	C
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
399	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	Isofundine®	500 mL	160,0 µg/mL	Non documentée
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	Isofundine®	500 mL	0,5 mg/mL	
400	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	Isofundine®	500 mL	160,0 µg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	Isofundine®	500 mL	0,5 mg/mL	
401	Néfopam (chlorhydrate de)	Seringue	120 mg	NaCl 0,9%	48 mL	2,5 mg/mL	Non documentée
	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	300 mg	NaCl 0,9%	48 mL	6,3 mg/mL	
402	Néfopam (chlorhydrate de)	PEBD	80 mg	Isofundine®	500 mL	160,0 µg/mL	Tests en laboratoire
	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	1,5 g	G5%	48 mL	31,3 mg/mL	
403	Nicardipine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	Non documentée
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	20 mL	2,0 mg/mL	
404	Nicardipine (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	Pure	50 mL	1,0 mg/mL	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
405	NP ternaire						Non documentée
	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	
406	NP ternaire						I
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	200 mg	NaCl 0,9%	50 mL	4,0 mg/mL	
407	NP ternaire						Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
408	NP ternaire						Non documentée
	Phytoménadione		10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	

409	NP ternaire						C
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	
410	NP ternaire						Non documentée
	Sélénite de sodium	PEBD	100 µg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 µg/mL	
411	NP ternaire						C
	Sulfaméthoxazole/tri méthoprime	PEBD	400/80 mg	G5%	125 mL	3,2/0,6 mg/mL	
412	NP ternaire						C
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	500 mL	0,2 mg/mL	
413	NP ternaire						Non documentée
	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	400 mg	NaCl 0,9%	48 mL	8,3 mg/mL	
414	NP ternaire						Non documentée
	Urapidil	Seringue	250 mg	Pure	50 mL	5,0 mg/mL	
415	NP ternaire						C
	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	1,5 g	G5%	48 mL	31,3 mg/mL	
416	NP ternaire						Non documentée
	Voriconazole	Seringue	400 mg	G5%	50 mL	8,0 mg/mL	
417	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	208,3 UI/mL	Non documentée
	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4,0 mg/mL	
418	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
419	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Phytoménadione	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	
420	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	4/0,5 g	G5%	50 mL	80,0 /10,0 mg/mL	
421	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	
422	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Sélénite de sodium	PEBD	100 µg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 µg/mL	
423	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	

424	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	
425	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Urapidil	PEBD	50 mg	NaCl 0,9%	100 mL	0,5 mg/mL	
426	Nutryelt®	PEBD	une ampoule	NaCl 0,9%	100 mL	-	Non documentée
	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	1,5 g	G5%	50 mL	30,0 mg/mL	
427	Nutryelt®	Seringue	une ampoule	NaCl 0,9%	50 mL	-	Non documentée
	Voriconazole	Seringue	400 mg	G5%	50 mL	8,0 mg/mL	
428	Ondansétron (chlorhydrate d')	Seringue	4 mg	NaCl 0,9%	50 mL	80,0 µg/mL	C
	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	4/0,5 g	G5%	24 mL	166,7/20,8 mg/mL	
429	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,8 mg/mL	Non documentée
	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	
430	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4,0 mg/mL	Non documentée
	Phloroglucinol (hydraté)	Seringue	80 mg	Pure	8 mL	10,0 mg/mL	
431	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4,0 mg/mL	Non documentée
	Phytoménadione	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	
432	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4,0 mg/mL	I
	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	4/0,5 g	NaCl 0,9%	48 mL	83,3/10,4 mg/mL	
433	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4,0 mg/mL	Non documentée
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	
434	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4,0 mg/mL	Non documentée
	Sélénite de sodium	PEBD	100 µg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 µg/mL	
435	Pantoprazole (sesquihydrate de sodium)	Seringue	40 mg	NaCl 0,9%	10 mL	4,0 mg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
436	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	

437	Paracétamol	PEBD	1 g	Pure	100 mL	10,0 mg/mL	PC
	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	1,5 g	G5%	50 mL	30,0 mg/mL	
438	Phloroglucinol (hydraté)	Seringue	80 mg	Pure	8 mL	10,0 mg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
439	Phytoménadione	Seringue	10 mg	NaCl 0,9%	50 mL	0,2 mg/mL	C
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
440	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	4/0,5 g	G5%	50 mL	80,0 /10,0 mg/mL	PC
	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	
441	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	8/1 g	G5%	48 mL	166,7/20,8 mg/mL	C
	Rémifentanil (chlorhydrate de)	Seringue	5 mg	NaCl 0,9%	50 mL	5,0 mg/mL	
442	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	8/1 g	NaCl 0,9%	48 mL	166,7/20,8 mg/mL	Non documentée
	Sufentanil (citrate de)	Seringue	250 µg	NaCl 0,9%	50 mL	5,0 µg/mL	
443	Pipéracilline/tazobactam (sodique)	Seringue	8/1 g	G5%	48 mL	166,7/20,8 mg/mL	Tests en laboratoire
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	G5%	250 mL	0,4 mg/mL	
444	Propofol	Seringue	500 mg	Pure	50 mL	10,0 mg/mL	Contro- versée
	Sufentanil (citrate de)	Seringue	500 µg	NaCl 0,9%	50 mL	10,0 µg/mL	
445	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	Non documentée
	Sélénite de sodium	PEBD	100 µg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 µg/mL	
446	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	I
	Sulfaméthoxazole/tri méthoprime	PEBD	400/80 mg	G5%	125 mL	3,2/0,6 mg/mL	
447	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	C
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
448	Pyridoxine (chlorhydrate de)	PEBD	250 mg	NaCl 0,9%	100 mL	2,5 mg/mL	Non documentée
	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	
449	Sélénite de sodium	PEBD	100 µg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 µg/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
450	Sélénite de sodium	PEBD	100 µg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 µg/mL	Non documentée
	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	
451	Spiramycine (adipate)	Seringue	3 MUI	NaCl 0,9%	50 mL	0,06 UI/mL	Non documentée
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	G5%	250 mL	0,4 mg/mL	

452	Sulfaméthoxazole/tri méthoprime	PEBD	400/80 mg	G5%	125 mL	3,2/0,6 mg/mL	I
	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	
453	Sulfaméthoxazole/tri méthoprime	PEBD	400/80 mg	G5%	125 mL	3,2/0,6 mg/mL	Non documentée
	Vancomycine (chlorhydrate de)	Seringue	1,5 g	G5%	50 mL	30,0 mg/mL	
454	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	Non documentée
	Tramadol (chlorhydrate de)	Seringue	50 mg	NaCl 0,9%	50 mL	1,0 mg/mL	
455	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	100 mL	1,0 mg/mL	Non documentée
	Urapidil	Seringue	250 mg	Pure	50 mL	5,0 mg/mL	
456	Thiamine (chlorhydrate de)	PEBD	100 mg	NaCl 0,9%	500 mL	0,2 mg/mL	Tests en laboratoire
	Voriconazole	Seringue	400 mg	G5%	50 mL	8,0 mg/mL	

C : physiquement compatible ; PC : potentiellement compatible ; I : physiquement incompatible.

PEBD : polyéthylène basse densité

Elise D'Huart*, Jean Vigneron and Béatrice Demoré

Physical Compatibility of Intravenous Drugs Commonly Used in Intensive Care Units: An Observational Study and Physical Compatibility Laboratory Tests on Anti-Infective Drugs

<https://doi.org/10.1515/pthp-2019-0005>

Received February 14, 2019; revised March 21, 2019; accepted March 21, 2019

Keywords: physical compatibility, intensive care units, intravenous, anti-infective drugs

Abstract

Background: The objectives were to perform an observation of the administration of injectable drugs in three ICUs, to identify injectable drugs administered by Y-site infusion or mixed in the same container, to compare with physical compatibility data available in the literature and to test the physical compatibility for missing data.

Methods: An observational study was realised over two weeks and patients receiving more than one injectable drug in the same line simultaneously were included. Physical compatibilities were assessed in pairs by comparing with three databases. For some missing data, three tests were realised for pairs including an anti-infective drug. Visual and subvisual evaluations were performed after the preparation, 1 and a 4-hour storage.

Results: A total of 389 combinations between two injectable drugs was observed for Y-site infusions and 31 mixtures in the same container. According to the literature, 21.1% associations were physically compatible, 1.8% as physically compatible potentially, 8.0% as physically incompatible, 6.4% have divergent data according to the databases and 62.7% have no data. Two mixtures were documented. 37 pairs were tested and 70.3% were physically compatible, 8.1% were physically incompatible after visual evaluation and 21.6% after subvisual evaluation.

Conclusions: In the majority of cases, no compatibility data are available in the literature. Laboratory tests give additional information.

Introduction

Patients hospitalized in Intensive Care Units (ICUs) often require the use of multiple drugs and the intravenous route is the most commonly way of administration. High concentrations of drug solutions with a minimum volume are used to avoid fluid overload and to rapidly obtain an optimal concentration. However, intravenous (I.V) accesses are limited and multiple I.V drugs have to be administered simultaneously to patients, leading to concomitant administration of different drugs in the same infusion line.

For Y-site infusions, drugs must be physically compatible, which means no precipitation, no change of colour or no gas formation [1]. Physical incompatibilities can lead to the formation of precipitate, catheter obstruction, venous irritation, and pulmonary or renal emboli [2]. Incompatibilities of drugs can also result in a decrease in drug activity, change of active drugs or formation of toxic compounds [3].

Bertsche et al. listed the five most important errors for parenteral drugs: hygiene defects, duration of administration, prescribing information (patient, brand, dosage, administration interval and formulation), labeling the preparation for a specific identification and incompatibilities [4]. Taxis et al. have reported that incompatibilities are the most common intravenous medication errors in hospital with a frequency of 25% with 2% having a severe clinical importance [5]. Tissot et al. have assessed medication-administration errors in an ICU: 18.6% of physicochemical compatibility errors were recorded, 63.2% of these errors had a potential clinical effect and 26.3% were potentially life-threatening [6].

The objectives of this study were (1) to perform an observation of the administration of injectable drugs in three adults' ICUs of our hospital, to identify injectable drugs administered by Y-site infusion or mixed in the same container, (2) to compare with

*Corresponding author: Elise D'Huart, Pharmacy Department, University Hospital, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, Nancy, France, E-mail: dhuartelise@gmail.com

Jean Vigneron, Pharmacy Department, University Hospital, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, Nancy, France, E-mail: j.vigneron@chru-nancy.fr

Béatrice Demoré, Pharmacy Department, University Hospital, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, Nancy, France; Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, Nancy, France, E-mail: b.demore@chru-nancy.fr

physical compatibility data available in the literature and (3) in some cases, in the absence of physical compatibility data, to test the physical compatibility in our quality control laboratory.

Materials and methods

Observational analysis in ICUs

Between April and June 2018, an observational prospective study was conducted over two weeks in each of three different adults' ICUs selected: one medical ICU and two surgical ICUs (cardiac and polyvalent).

Prescriptions of patients receiving more than one I.V. drug in the same line simultaneously (Y-site infusion or drugs mixed in the same container) were included. Each prescription was counted only once per patient to avoid the over-representation of patients who had been hospitalised for a long time. Any modification of prescription for a patient already counted was included. All I.V. drugs were recorded for concentration, solvent and type of container.

The physical compatibility of the drugs used in the Y-site infusions was evaluated in pairs, even if more than two drugs were administered simultaneously in the same IV line. The mixtures in the same container were assessed as a whole, taking into account all the molecules mixed. For comparison with data available in the literature, three databases were used: the 19th edition of the Handbook on Injectable Drugs® [7], the 36th edition of "Stability of injectable drugs in infusion" [8] and Stabilis® [9].

The classification criteria according to the literature data on drug combinations and mixtures observed are presented in Table 1.

Laboratory tests

Many pairs with no data were observed during this study and we focused laboratory tests on pairs including one or two anti-infective drugs (antibiotic, antiviral or antifungal drugs). To simulate the Y-site infusion, each drug in each pair tested was prepared separately at baseline. If the solvent used or the concentration of a drug was different between the three ICUs observed, we tested the different variables in the laboratory. Drugs were mixed and kept in glass tubes at room temperature, not protected from light, to simulate the conditions of storage observed in ICUs. Three tests were realised for each pair studied (drug A/drug B): a) 1 mL/9 mL; b) 9 mL/1 mL; c) 5 mL/5 mL. In the majority of physical compatibility studies, a single 1:1 ratio has been performed [10, 11]. For each pair of drugs tested, we performed these different ratios to simulate cases where the drug flow is different leading to higher or lower concentrations. Mixtures were manually stirred during 30 seconds.

Physical compatibility was defined as the absence of particulate formation, haze, colour change and gas evolution [1]. As recommended by the European Pharmacopeia [12], the samples were visually inspected against a white/black background with the unaided eye by two different technicians after the mixture and after a 1-hour and 4-hour storage. The subvisual aspect was assessed by using a UV spectrophotometer (Safas mc², Monaco). The absorbance light was scanned at 350, 410 and 550 nm as recommended by the European Consensus Conference at each time of the analysis [1]. Drugs were considered as physically compatible if no visible change was detectable within 4 hours. A modification in absorbance value of the initial concentration was considered as turbidity. Table 2 gives the list of drugs and solvents used for laboratory tests.

Table 1: Criteria for the classification of drug combinations and mixtures observed in ICUs according to literature data.

Pairs observed in Y-site infusion					Mixture observed in the same container	
Compatible	Potentially compatible	Incompatible	Controversial	No data	Stable or not stable	No data
Compatibility data available in the literature with concentrations equal to or higher than those observed	Compatibility data available in the literature with concentrations lower than those observed	Incompatibility data available in the literature regardless of the concentrations, the solvent and the container	Compatibility and incompatibility data available in the literature		Physico-chemical stability data available in the literature with identical concentrations or closer than observed	

Table 2: List of drugs and solvents used for laboratory tests.

	Laboratory	Batch
Anti-infective drugs		
Amoxicillin 1 g	Panpharma	305141, 305173
Amoxicillin 2 g	Panpharma	304826
Amphotericin B liposomal (Ambisome®)	Gilead sciences	0121476D1
Cefazolin 2 g	Mylan	171109, 171110
Cefepim 2 g	Mylan	4M2098FR
Cefotaxime 2 g	Mylan	R3051
Cotrimoxazole (Bactrim®) 400/80 mg 5 mL	Roche	F3069F03
Daptomycin 350 mg	Accord	290/18
Fluconazole 2 mg/mL	Fresenius Kabi	15MF225F4
Gentamicine 40 mg/mL	Panpharma	70595
Gentamicine 80 mg/mL	Panpharma	70700
Levofloxacin 250 mg/50 mL	Fresenius Kabi	15ME507R22
Linezolid 600 mg/300 mL	Fresenius kabi	15MF170I1
Ornidazole 1 g 6 mL	SERB/CSP	2476
Ornidazole 500 mg 3 mL	SERB/CSP	2448
Piperacillin/tazobactam 4 g	Mylan	5M2914FR
Spiramycine (Rovamycine®) 1.5 MUI	Sanofi	85088
Vancomycin 1 g	Sandoz	EC0109
Vancomycin 500 mg	Sandoz	CB0124
Voriconazole (Vfend®) 200 mg	Pfizer	Z499509
Other drugs		
Heparin sodium 5000 UI/1 mL	Sanofi	5A013
Insulin (Umuline®) 100 UI/mL	Lilly	C875902
Levetiracetam 100 mg/5 mL	Mylan	F2046
Magnesium sulfate 15 % (1.5 g/10 mL)	Aguettant	1802267
Nefopam (Acupan®) 20 mg/mL	Biocodex	F0226
Pantoprazole 40 mg	Arrow	PAG14
Pyridoxine hydrochloride 250 mg/5 mL	Renaudin	205548
Thiamine (Bevitine®) 100 mg/2 mL	D.B Pharma	F1112
Solvents		
Water for injection 20 mL	Chaix et du marais	8P345
Water for injection 250 mL	Lavoisier	8F031
Sodium chloride 0.9 % 10 mL Proamp®	Aguettant	1803445
Sodium chloride 0.9 % 100 mL Ecoflac®	BBraun	18281451
Sodium chloride 0.9 % 250 mL	Lavoisier	8F323
Sodium chloride 0.9 % 500 mL	Lavoisier	8F031, 8F368
Sodium chloride 0.9 % 500 mL Ecoflac®	BBraun	183358162
Glucose 5 % 100 mL Ecoflac®	BBraun	182018131
Glucose 5 % 100 mL	Lavoisier	4F1933
Glucose 5 % 250 mL	Lavoisier	4F1932
Glucose 5 % 250 mL Easyflex®	MacoPharma	BMAF272
Glucose 5 % 500 mL Ecoflac®	BBraun	18314450

Results

Observational analysis in ICUs

Y-site evaluation

A total of 74 medical prescriptions were analysed. 389 different associations between two IV drugs have been

reported and compared to physical compatibility data available in the three databases. According to the literature, the physical compatibility results obtained for the Y-site combinations are presented in Figure 1.

Table 3 illustrates the top 10 pharmacological classes used in Y-site infusion and Table 4 represents the main pharmacological classes with missing compatibility data in the literature, in descending order.

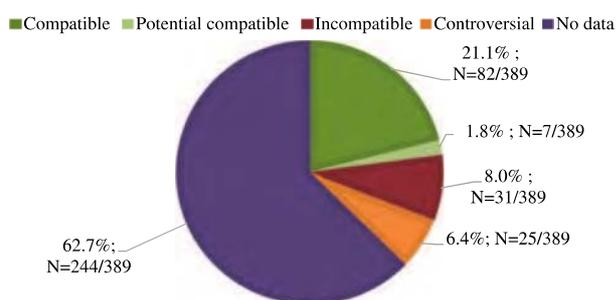


Figure 1: Drugs combinations for Y-site infusions: comparison with physical compatibility data in the literature.

Table 3: The top 10 pharmacological classes and the main drugs used in Y-site infusion classified by ATC codes, in descending order.

ATC Codes	Most used in Y-site infusion	Drugs
B05	Blood substitutes and perfusion solutions	Cernevit [®] , Nutryelt [®] , magnesium sulfate, calcium chloride, potassium chloride, Phocytan [®] , Dipeptiven [®] , albumin
J01	Antibiotics	Amikacin, amoxicilline, cefazolin, cefepim, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cotrimoxazole, daptomycin, gentamicin, levofloxacin, linezolid, meropenem, metronidazole, ornidazole, piperacillin/tazobactam, spiramycine, vancomycin
N02	Analgesics	Acetylsalicylic acid, morphine, nefopam, paracetamol, tramadol
A11	Vitamins	Ascorbic acid, pyridoxine, thiamine
B01	Anticoagulants	Heparin sodium
A10	Antidiabetics	Insulin
C01	Cardioactive drugs	Amiodarone, dobutamine, isosorbide dinitrate, isoprenaline, norepinephrine
A02	Drugs for acid related disorders	Pantoprazole
A12	Mineral supplements	Selenium, zinc
J02	Antimycotics for systemic use	Caspofungin, fluconazole, voriconazole

Mixtures evaluation

A total of 31 drug mixtures in the same container were reported during this study. On average, 3.2 drugs were mixed in the same container and two mixtures have already been studied in the literature (6.5%; N=2/31). The stability of the droperidol-morphine mixture was

Table 4: The 10 pharmacological classes with the least compatibility data in the literature classified by ATC codes, in descending order.

ATC Codes	With missing compatibility data in the literature
B05	Blood substitutes and perfusion solutions
J01	Antibiotics
N02	Analgesics
A11	Vitamins
A12	Mineral supplements
J02	Antimycotics for systemic use
C01	Cardioactive drugs
A10	Antidiabetics
A02	Drugs for acid related disorders
B01	Anticoagulants

evaluated by Williams et al. [13] and the metoclopramide-ondansetron mixture by Stewart et al. [14]. For other mixtures, no data were reported. All the mixtures observed during this study with missing data in the literature are presented in Table 5.

Laboratory tests

37 pairs were tested in the laboratory. 70.3% of pairs (N=26/37) were evaluated as physically compatible after visual and subvisual evaluation. 8.1% of pairs (N=3/37) were found to be incompatible after the visual evaluation and 21.6% of pairs (N=8/37) after only the subvisual evaluation. The results obtained are presented in Table 6.

Figure 2 presents the large white precipitate occurring immediately after mixing amoxicillin with vancomycin. Figure 3 presents the precipitation formed after the mixture of cotrimoxazole with heparin sodium. This precipitation occurs after a 4-hour contact.

Discussion

Patients in ICUs are subjected to a high rate of incompatibilities.

Despite many physical compatibility studies published in the literature, physical compatibility data between injectable drugs are not always available.

Observational study

Patients admitted to ICUs constitute a high-risk population, with higher drug concentrations in the majority of cases than for other patients. The observational study

Table 5: Mixtures of drugs in the same container, observed in ICUs, with missing data in the literature.

Drugs	Dose	Concentration	Container	Solvent	Final volume
Mixtures of 2 drugs					
Cernevit® Nutryelt®		<i>one vial</i> <i>one vial</i>	Syringe	NaCl 0.9 %	50 mL
Calcium chloride	2 g	4 mg/mL	Bag	G5 %	500 mL
Thiamine	100 mg	0.2 mg/mL			
Potassium chloride	2 g–4 g	8–16 mg/mL	Bag	G5 %	250 mL
Thiamine	100 mg	0.4 mg/mL			
Dobutamine	500 mg	10 mg/mL	Syringe	G5 %	50 mL
Norepinephrine	8 mg	0.16 mg/mL			
Droperidol	1.25–2.5 mg	0.025–0.052 mg/mL	Syringe	NaCl 0,9 %	50 mL
Nefopam	120 mg	2,4 mg/mL			
Glucose phosphate	13.2 mmol	0.053 mmol/mL	Bag	G5 %	250 mL
Thiamine	100 mg	0.4 mg/mL			
Magnesium sulfate	1.5 g	1,5 g/L	Bag	NaCl 0.9 %	1000 mL
Thiamine	100 mg	0,1 mg/mL			
Mixtures of 3 drugs					
Cernevit® Clorazepate dipotassium Nutryelt®	10 mg	<i>one vial</i> 5 µg/mL <i>one vial</i>	Bag	Parenteral nutrition	2000 mL
Cernevit Nutryelt®		<i>one vial</i> <i>one vial</i>	Bag	Parenteral nutrition	1477 mL
Magnesium sulfate	4,5 g				
Cernevit® Nutryelt®		<i>one vial</i> <i>one vial</i>	Bag	NaCl 0.9 %	100 mL
Thiamine	100 mg	1 mg/mL			
Calcium chloride	2 g	16–2 g/L	Bag	NaCl 0.9 % (1) – Glucose 10 % (2)	125 mL (1) – 1000 mL (2)
Nefopam	80 mg	0,64–0.08 mg/mL			
Magnesium sulfate	3 g	24–3 g/L			
Calcium chloride	2 g	2 g/L	Bag	Isofundine®	1000 mL
Nefopam	80–100 mg	0.08–0.1 mg/mL			
Magnesium sulfate	3–4.5 g	3–4.5 g/L			
Droperidol	1.25–2.5 mg	0.025–0.05 mg/mL	Syringe	NaCl 0.9 %	50 mL
Ketamine	30–45–50 mg	0.6–0.9–1 mg/mL			
Morphine sulfate	20–50 mg	0.4–1 mg/mL			
Nefopam	80 mg	0.16 mg/mL	Bag	Isofundine®	500 mL
Pyridoxine	250 mg	0.5 mg/mL			
Thiamine	250 mg	0.5 mg/mL			
Metoclopramide	10 mg	0.5 mg/mL	Syringe	–	20 mL
Pantoprazole	40 mg	2 mg/mL			
Phloroglucinol	80 mg	4 mg/mL			
Pyridoxine	250 mg	0.5 mg/mL	Bag	NaCl 0,9 %	500 mL
Magnesium sulfate	3 g	6 g/L			
Thiamine	100 mg	0.2 mg/mL			
Mixtures of 4 drugs					
Cernevit® Nutryelt®		<i>one vial</i> <i>one vial</i>	Bag	NaCl 0.9 %	100 mL
Magnesium sulfate	4.5 g	45 g/L			
Thiamine	100 mg	1 mg/mL			

(continued)

Table 5: (continued)

Drugs	Dose	Concentration	Container	Solvent	Final volume
Cernevit® Nutryelt®		one vial one vial	Bag	NaCl 0.9%	100 mL
Pyridoxine Thiamine	250 mg 100 mg	2.5 mg/mL 1 mg/mL			
Cernevit® Nutryelt®		one vial one vial	Bag	NaCl 0.9%	100 mL
Zinc Selenium	10 mg 100 µg	0.1 mg/mL 1 µg/mL			
Mixture of more than 4 drugs					
Ascorbic acid Cernevite®	1g	10 mg/mL one vial	Bag	NaCl 0.9%	100 mL
Calcium folinate Nutryelt®	5 mg	0.05 mg/mL one vial			
Thiamine Pyridoxine Selenium Zinc	100 mg 250 mg 100 µg 10 mg	1 mg/mL 2.5 mg/mL 0.1 mg/mL 0.1 mg/mL			

NaCl 0.9%: sodium chloride 0.9%; G5%: glucose 5%

Table 6: Physical compatibility tests performed in laboratory.

	Drugs	Concentration	Solvent		Results
1	Amphotericin B liposomal (Ambisome®) Vancomycin	1.16 mg/mL 10, 62.5 and 83.3 mg/mL	G5 % G5 %	Incompatible	Precipitation
2	Amoxicillin Heparin sodium	20.83 and 83.3 mg/mL 208 UI/mL	NaCl 0.9 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
3	Amoxicillin Insulin (Umuline®)	20.83 and 83.3 mg/mL 1 UI/mL	NaCl 0.9 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
4	Amoxicillin Magnesium sulfate	20.83 mg/mL 6 mg/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Incompatible	Increase of UV absorbance
5	Amoxicillin Nefopam	20.83 mg/mL 0.16 mg/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Incompatible	Increase of UV absorbance
6	Amoxicillin Pyridoxine	20.83 mg/mL 0.5 mg/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Incompatible	Increase of UV absorbance
7	Amoxicillin Thiamine (Bevitine®)	20.83 mg/mL 0.2 mg/mL	G5 % G5 %	Incompatible	Increase of UV absorbance
8	Amoxicillin Vancomycin	20.83 mg/mL 31.25 mg/mL	G5 % G5 %	Incompatible	Precipitation (Figure 2)
9	Cefazolin Cotrimoxazole (Bactrim®)	41.6 mg/mL 3.2/0.64 and 80/16 mg/mL	G5 % G5 % or none	Incompatible	Increase of UV absorbance
10	Cefazolin Levetiracetam	41.6 mg/mL 5.21 and 20.83 mg/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
11	Cefazolin Levofloxacin	41.6 mg/mL 5 mg/mL	G5 % –	Physically compatible	
12	Cefazolin Nefopam	41.6 mg/mL 0.16 mg/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Incompatible	Increase of UV absorbance

(continued)

Table 6: (continued)

	Drugs	Concentration	Solvent		Results
13	Cefazolin Pantoprazole	41.6 mg/mL 4 mg/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
14	Cefepim Daptomycin	83.3 mg/mL 21 mg/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
15	Cefepim Thiamine (Bevitine®)	83.3 mg/mL 0.2 mg/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
16	Cefepim Voriconazole	83.3 mg/mL 8 mg/mL	G5 % G5 %	Physically compatible	
17	Cefotaxime Heparin sodium	41.6 and 125 mg/mL 208 UI/mL	G5 % or NaCl 0.9 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
18	Cefotaxime Hydrocortisone	83.3 mg/mL 2 mg/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Incompatible	Increase of UV absorbance
19	Cefotaxime Insulin (Umuline®)	83.3 mg/mL 1 UI/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
20	Cefotaxime Levetiracetam	83.3 mg/mL 20.83 mg/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
21	Cefotaxime Ornidazole	41.6 mg/mL 31.25 mg/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
22	Cefotaxime Thiamine (Bevitine®)	83.3 mg/mL 0.4 mg/mL	G5 % G5 %	Physically compatible	
23	Cotrimoxazole (Bactrim®) Heparin sodium	3.2/0.64 and 80/16 mg/mL 208 UI/mL	G5 % or none NaCl 0.9 %	Incompatible	Precipitation for undiluted Bactrim® (Figure 3)
24	Cotrimoxazole (Bactrim®) Insulin (Umuline®)	3.2/0.64 and 80/16 mg/mL 1 UI/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Incompatible	Increase of UV absorbance
25	Daptomycin Thiamine (Bevitine®)	21 mg/mL 0.2 mg/mL	NaCl 0.9 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
26	Fluconazole Thiamine (Bevitine®)	2 mg/mL 0.2 mg/mL	– NaCl 0.9 %	Physically compatible	
27	Gentamicin Nefopam	4.17 mg/mL 0.16 mg/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
28	Linezolid Insulin (Umuline®)	2 mg/mL 1 UI/mL	– NaCl 0.9 %	Physically compatible	
29	Ornidazole Heparin sodium	31.25 mg/mL 208 UI/mL	NaCl 0.9 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
30	Ornidazole Insulin (Umuline®)	31.25 mg/mL 1 UI/mL	NaCl 0.9 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
31	Piperacillin/tazobactam Insulin (Umuline®)	166/20.83 mg/mL 1 UI/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
32	Piperacillin/tazobactam Levetiracetam	166/20.83 mg/mL 20.83 mg/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	
33	Piperacillin/tazobactam Thiamine (Bevitine®)	166/20.83 mg/mL 0.4 mg/mL	G5 % G5 %	Physically compatible	
34	Spiramycine (Rovamycine®) Heparin sodium	0.0625 MUI/mL 208 UI/mL	NaCl 0.9 % NaCl 0.9 %	Physically compatible	

(continued)

Table 6: (continued)

Drugs	Concentration	Solvent	Results
35 Vancomycin Nefopam	31.25 mg/mL 0.16 mg/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Physically compatible
36 Voriconazole (Vfend®) Heparin sodium	8 mg/mL 208 UI/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Physically compatible
37 Voriconazole (Vfend®) Thiamine (Bevitine®)	8 mg/mL 0.2 mg/mL	G5 % NaCl 0.9 %	Physically compatible



Figure 2: Mixture of amoxicillin (A) 20.83 mg/mL diluted in 5% glucose with vancomycin (V) 31.25 mg/mL diluted in 5% glucose after the mixture (left), after 5 minutes (middle) et after 30 minutes (right) (A:V (v:v): 5:5).

has demonstrated that in the majority of cases, no physical compatibility data were available in the literature with only 22.9% of the combinations documented as physically compatible and 8.0% as incompatible. After laboratory tests, the percentage of combinations with missing data was 56.0%. We obtained a final percentage of incompatible and physical compatible combinations of 9.8% and 27.8% respectively.

A previous similar study was performed in 2006 in the same hospital center in two ICUs. After consulting literature, Serrurier et al. had obtained 23% of Y-site admixtures physically compatible, 5% were physically incompatible, 2% with conflict between two literature references and 70% without any data about stability or compatibility. We can notice that the percentage of combinations without data has decreased by 14%. On the



Figure 3: Mixture of cotrimoxazole (C) undiluted with heparin sodium (H) at 208 UI/mL diluted in 0.9% sodium chloride after 4 hours (C:H (v:v): glass tube left to right, n°1: 1:9; n°2: 9:1; n°3: 5:5).

other hand, a more important percentage of associations documented as incompatible are administered in this study compared to 2006 [15].

Review of observational studies performed in ICUs

In the literature, other studies have identified the percentage of drug incompatibilities in ICUs. We obtained a similar percentage of incompatibilities to that found in a retrospective ICU study performed by Bertsche et al. with 7.2% of physically incompatible pairs administered [16].

Tardy et al. observed 12% of incompatible combinations and 50% of these incompatible combinations included an anti-infective drug [17]. Neininger et al. analysed prescriptions in pediatric ICUs and identified 10% of incompatible drug administration [18]. The most common drugs involved were cefotaxime, pantoprazole and vancomycin. Kanji et al. conducted an observational study in thirteen ICUs and observed a prevalence of inappropriate associations in 18.7% of patients with more than one drug infusion [19]. They also quantified the published physical and chemical stability data for drugs commonly used in continuous infusion in ICUs. Physical and/or chemical compatibility data existed for 54% of the combinations with 15% of incompatible combinations and 9% of conflicting data [20]. Bertsche et al. have cited a publication of Kähny-Simonius et al. who observed that compatibility is unknown or ambiguous for up to 45% of co-infusions in an ICU [16, 21].

A study obtained a more important percentage of incompatible combinations. Marisilio et al. found a percentage of incompatibilities in 68% of prescriptions analysed in an ICU [22]. One study found a lower percentage of incompatibilities. After comparing clinical practices in ICUs with the literature, Humbert-Delaloye et al. obtained 4.8% of incompatible combinations [23].

Data available in the literature

In this study, antibiotics are one of the most commonly used pharmacologic classes for Y-site infusion. This class is both the one that contains the most compatibility data available in the literature for responding to ICUs' combinations, but also one of the classes in which the data was the most missing. This can be explained by the large number of molecules present in this class and used in ICUs. In our study, out of 77 molecules, 18 were antibiotics (23.4%; $N = 18/77$). The same observation can be made for the class of blood substitutes and perfusion solutions.

For the class of anticoagulants represented only by heparin sodium in this study, in the majority of cases, physical compatibility data are available in the literature to respond to the combinations performed in ICUs. For mineral supplements or anti-mycotics for systemic use, in the majority of cases, no compatibility data are available in the literature.

One of the limits of this study is that physical compatibility data in the literature often relate to drug pairs and the information available on triplets or quadruplets

is limited. Overall, in clinical practice, more than two drugs are infused simultaneously by Y-site infusion or mixed in the same container. In this study, a mean of 3 drugs were mixed in the same container.

Incompatible combinations in our ICUs

Of the 31 combinations performed in ICUs and reported as incompatible in the literature, 9 combinations included heparin sodium (29.0%; $N = 9/31$). Stabilis® database reported 132 physical incompatibilities including heparin sodium [9]. Regarding the incompatible associations observed in ICUs, the incompatible association of heparin sodium with caspofungin has been demonstrated by Chan et al. with the formation of a large white precipitate immediately after contact between the two drugs [24]. For the combination of heparin sodium with vancomycin, the Summary of Product Characteristics of vancomycin reports this association as incompatible [25]. The association of heparin sodium with amiodarone has been demonstrated as incompatible by Perez Juan et al. [11] and Charlmers et al. [26].

We observed 8 incompatible combinations including pantoprazole (25.8%; $N = 8/31$). Pere et al. tested the compatibility of pantoprazole with other injectable drugs during Y-site infusion [27]. Among the mixtures observed in ICUs during our study, they had already observed a significant precipitation of the pantoprazole-amiodarone combination, a precipitation formed after 15 minutes for the association of pantoprazole with metoclopramide and a precipitation after one hour during the combination of pantoprazole with heparin or piperacillin/tazobactam. Neininger et al. had also highlighted the significant risk of precipitation with this molecule [18].

Of the 25 molecules observed in an incompatible combination, 9 anti-infective drugs were involved (caspofungin, ceftazolin, cefotaxime, ceftazidime, cotrimoxazole, gentamicine, meropenem, metronidazole, vancomycin). The combination of cotrimoxazole with caspofungin has already been demonstrated to be incompatible, with the formation of a significant white precipitate formed immediately after the contact [24].

Mixtures of drugs in the same container in our ICUs

Physical compatibility data are not sufficient to evaluate a mixture and physico-chemical stability data are necessary. In the majority of cases, no information is available

in the literature on the physicochemical stability of a mixture. Only two mixtures observed in ICUs have already been studied in the literature. Humbert-Delaloye et al. studied the mixture of 5 mg/mL dobutamine and 0.06 mg/mL norepinephrine [28]. This mixture was observed during our study but with higher concentrations of dobutamine (10 mg/mL) and norepinephrine (0.16 mg/mL). A new stability study should be performed to confirm the physicochemical stability with higher concentrations. Another mixture was also observed in ICUs, combining droperidol, ketamine and morphine sulfate. In the literature, a study evaluated the stability of a comparable mixture of droperidol, ketamine and fentanyl with a 30-day stability at 25 °C [29].

More than a third of the mixtures observed include thiamine (vitamin B1) (33.3%; N=10/31), a molecule with limited stability data in literature. The mixture of nefopam with droperidol was observed in 12 different patients during this study, without any stability data published to date.

Laboratory tests

Physical compatibility tests on anti-infective drugs

In this work, we focused on laboratory tests including an anti-infective drug. Antibiotics and antifungal drugs are in the top 10 of the most-used pharmacological classes in Y-site infusion in ICUs, as well as in the top 10 of pharmacological class for which physical compatibility data are the most missing. Schneider et al. observed that parenteral drugs and particularly anti-infective agents were more frequently involved in administration errors than other compounds or forms of administration [30]. Bertsche et al. also observed that antibiotics were the most common incompatible pairs of drugs [4]. As demonstrated by Roberts et al. [31], continued administration of antibiotics such as β -lactams versus intermittent administration is associated with decreased hospital mortality in critically ill patients with severe sepsis. In contrast, continued administration of antibiotics may increase the risk of incompatibility.

Visually incompatible pairs

The duration of a physical compatibility study is different between the authors in the literature. Trissel et al. observed the tests at different intervals up to 4 hours

[32]. As explained by Nemeč et al., the in-line contact time between drugs in the Y-infusion is at most four hours [33].

In our study, for the majority of laboratory tests, pairs of drugs were physically compatible. Three pairs were visually incompatible: amphotericin B liposomal with vancomycin (pair 1), amoxicillin with vancomycin (pair 2) and undiluted cotrimoxazole with heparin sodium (pair 3). The precipitation occurred immediately after mixing for pair 1, after 5 minutes for pair 2 and after 4 hours for pair 3. For each test performed with cotrimoxazole, we studied two concentrations used in ICUs: undiluted concentration for patients with fluid restriction and diluted concentration as recommended by the Summary of Product Characteristics. There was no visual precipitation for the diluted cotrimoxazole solution with heparin sodium but an increase of absorbance during the subvisual evaluation was observed. For cotrimoxazole, the risk of precipitation is higher with undiluted solution.

Subvisually incompatible pairs

No visual precipitation occurred but an increase of absorbance was observed after a 1-hour or a 4-hour contact. These combinations cannot be recommended safely.

Critical drugs

Of the three tests performed for cotrimoxazole, all were considered as incompatible. Two out of three tests performed on vancomycin were visually incompatible. Of the 7 tests performed on amoxicillin with another drug, five combinations were considered as incompatible.

Solutions and limits

Stabilis® has also created a tool for creating compatibility charts for clinicians [9]. This tool has already shown its usefulness [11, 34]. Conducting compatibility studies is one of the scientific missions of pharmacists [2, 35]. In the ICUs of our Hospital, the prescriptions are not fully computerised. The handwritten prescriptions are realised and accessible only in the care units, which limits the knowledge of all the drugs administered to a patient by the pharmacist. In addition, the administration scheme is not specified on the handwritten prescriptions.

One of the limitations of this study is that only physical compatibility has been evaluated. The absence of physical modification does not allow to conclude to the chemical stability. The concentrations of the drug and the degradation products have not been evaluated in our study. Another limitation is that the evaluation has been investigated only by pairs and the results cannot be extrapolated for mixtures of 3 drugs or more.

Additional Y-site compatibility studies have to be performed after this evaluation. A program of stability studies will be set up to evaluate the stability of frequently-used mixtures observed during this evaluation.

Conclusion

The present study provides new information on the physical compatibility of anti-infective drugs used in Y-infusion and on mixtures performed in ICUs. Physical compatibility data can contribute to safe medication practices.

This observational study highlighted that in most cases, physical compatibility data were missing from the literature and did not meet the clinical needs of ICUs.

The laboratory tests carried out focused on anti-infective drugs, one of the most-used pharmacological classes in ICUs care and represented by a large number of molecules. Many other compatibility tests need to be performed, especially on blood substitutes and perfusion solutions, mineral supplements and antifungal drugs. Mixture studies must also be performed, especially on vitamins, such as thiamine or pyridoxine. Critical molecules with high precipitation potential have been identified, including amoxicillin, cotrimoxazole, heparin sodium, pantoprazole and vancomycin.

In the absence of compatibility data, these drugs must be infused alone.

Acknowledgements: Thank you to Jacques Kuhnle for reading through it all and making corrections. Thank you to Franck Blaise, Nathalie Sobalak and Hubert Zenier for their technical assistance and their help during this study.

Research funding: none.

Conflict of interest statement: The authors state no conflict of interest. The authors have read the journal's Publication ethics and publication malpractice statement available at the journal's website and hereby confirm that they comply with all its parts applicable to the present scientific work.

References

- [1] Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. *Ann Pharm Fr* 2011;69:221–31.
- [2] Guignard B, Gschwind L, Fonzo-Christe C. Les incompatibilités médicamenteuses en 2015: encore une mission du pharmacien d'établissement de santé ? *Pharmactuel* 2015;48:132–4.
- [3] Tatro DS. *Drug interaction facts: the authority on drug interactions*. St. Louis: Facts and Comparisons, 2006.
- [4] Bertsche T, Niemann D, Mayer Y, Ingram K, Hoppe-Tichy T, Haefeli WE. Prioritising the prevention of medication handling errors. *Pharm World Sci* 2008;30:907–15.
- [5] Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:815–17.
- [6] Tissot E, Cornette C, Demoly P, Jacquet M, Barale F, Capellier G. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999;25:353–9.
- [7] Trissel LA. *Handbook on injectable drugs*, 19th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacist, 2017.
- [8] Hecq JD. *Stability of injectable drugs infusion*, 36th ed. Belgium: Association belge des Pharmaciens Hospitaliers, 2018.
- [9] Vigneron J. *Stabilis®*. Available at: www.stabilis.org. Accessed: 2 Dec 2018.
- [10] Allen LV, Levinson RS, Phisutsinthop D. Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of Intravenous administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1977;34:939–43.
- [11] Perez Juan E, Maqueda Palau M, Amoros Cerda S, Arevalo Rubert M, Ribas Nicolau B. Compatibilité physique de médicaments administrés dans l'unité de soins intensifs. *Pharmactuel* 2015;48:146–2.
- [12] *European Pharmacopeia 7.0*. Chapter 2.2. Physical and physicochemical methods. 2.2.2: Degree of coloration of liquids. 22 p.
- [13] Williams OA, Middleton M, Henderson P, Reilly CS. Stability of morphine and droperidol separately and combined, for use as an infusion. *Hosp Pharm Pract* 1992;2:597–600.
- [14] Stewart JT, Warren FW, King DT, Venkateshwaran TG, Fox JL. Stability of ondansetron hydrochloride and 12 medications in plastic syringes. *Am J Health-Syst Pharm* 1998;55:2630–4.
- [15] Serrurier C, Chenot E-D, Vigneron J, May I, Demoré B. Assessment of injectable drugs' administration in two intensive care units and determination of potential physico-chemical incompatibilities. *EJHP* 2006;12:96–9.
- [16] Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, Haefeli WE. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm* 2008;65:1834–40.
- [17] Tardy C, Maison O, Faudel A, Sarfati L, Iroir G, Rioufol C, et al. Incompatibilités médicamenteuses physico-chimiques en unités de soins intensifs: états des lieux et mise en place de mesures préventives. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2017;52:18.
- [18] Neiningner MP, Buchholz P, Frontini R, Kiess W, Siekmeyer W, Bertsche A, et al. Incompatible intravenous drug combinations and respective physician and nurses knowledge: a study in

- routine paediatric intensive care. *Eur J Hosp Pharm* 2017. Published Online First: 24 July 2017. doi: 10.1136/ejhpharm-2017-001248
- [19] Kanji S, Lam J, Goddard RD, Johanson C, Singh A, Petrin L, et al. Turgeon AF: Inappropriate medication administration practices in Canadian adult ICUs: a multicenter, cross-sectional observational study. *Ann Pharmacother* 2013;47:637–43.
- [20] Kanji S, Lam J, Johanson C, Singh A, Goddard R, Fairbairn J, et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Crit Care Med* 2010;38:1890–8.
- [21] Kähny-Simonius J. Drug incompatibilities. Problems in the simultaneous administration of drugs in infusions. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1993;82:1320–7.
- [22] Marsilio NR, Da Silva D, Bueno D. Drug incompatibilities in the adult intensive care unit of a university hospital. *Res Bras Ter Intensiva* 2016;28:147–53.
- [23] Humbert-Delaloye V. Administration des médicaments par voie intraveineuse aux soins intensifs adultes: évaluation et validation des pratiques par la littérature et des essais en laboratoire. Thèse de doctorat: Univ. Genève, 2012, no. Sc. 4440.
- [24] Chan P, Heatherly K, Kupiec TC, Trissel LA. Compatibility of caspofungin acetate injection with other drugs during simulated Y-site co-administration. *Int J Pharma Compound* 2008;12:276–8.
- [25] Vancomycin 1000 mg. Powder for Concentrate for Solution for Infusion. Summary of Product Characteristics. Updated November-2018. Sandoz.
- [26] Chalmers JR, Bobek MB, Militello MA. Visual compatibility of amiodarone hydrochloride injection with intravenous drugs. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:504–6.
- [27] Péré H, Chassé V, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du pantoprazole injectable lors d'administration en Y. *Pharmactuel* 2004;37:193–6.
- [28] Humbert-Delaloye V, Berger-Gryllaki M, Voirol P, Gattien L, Pannatier A. In vitro compatibility of various cardioactive drugs during simulated Y-site administration. *EJHP* 2013;20:110–16.
- [29] Lee DKT, Wang DP, Harsono R, Wong CY. Compatibility of fentanyl citrate, ketamine hydrochloride, and droperidol in 0.9% sodium chloride injection stored in polyvinyl chloride bags. *Am J Hosp Pharm* 2005;62:1190–2.
- [30] Schneider MP, Cotting J, Pannatier A. Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 1998;20:172–82.
- [31] Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus intermittent β -Lactam infusion in severe sepsis. A Meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:681–1.
- [32] Trissel LA, Martinez JF. Physical compatibility of melphalan with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:2959–63.
- [33] Nemeč K, Kopelent-Frank GR. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health-Syst Pharm* 2008;65:1648–54.
- [34] Compatibilité des médicaments injectables administrés en Y. Update August 18th, 2018. Hôpitaux universitaires de Genève. Available at: https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/HUG_CompatAdm_DCI.pdf. Accessed: 2 Dec 2018.
- [35] Vigneron J. Stability studies: a scientific mission of the hospital pharmacist. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2017;2: 143–4.

Article note: Preliminary data accepted as a poster during the 24th EAHP Congress in Barcelona, Spain, in March 2019.

Annexe 6 : Communication affichée présentée lors du 24th congrès de l'EAHP (mars 2019), intitulée *Physical Compatibility of Intravenous (IV) Anti Infective Drugs with Medications Commonly Used in Intensive Care Units (ICUs)*.



**CHRU
NANCY**

Physical Compatibility of Intravenous (IV) Anti Infective Drugs with Medications Commonly Used in Intensive Care Units (ICUs).



INFOSTAB

Barcelone (Spain)
27-29th, March 2019

E. D'Huart¹, J. Vigneron¹, A. Charmillon², B. Demoré¹.
¹: Pharmacy– University Hospital of Nancy, France.
²: Infectious and Tropical Diseases Unit, University Hospital of Nancy, France,
elise.dhuart@stabilis.org



Introduction

Patients hospitalized in ICUs often require the use of multiple drugs and the IV route is the most commonly way of administration. IV accesses are usually limited, leading to concomitant administration of different drugs in the same infusion line.

Objectives

Observation of administration of anti-infective drugs in 3 ICUs

Inclusion criteria

- more than 1 IV drug
- an anti-infective drugs
- in the same line (Y-site or mixture)

Compare with compatibility data available in 3 databases

- The Handbook on Injectable Drugs®
- King Guide to Parenteral Admixtures®
- Stabilis®

www.stabilis.org

In the absence of compatibility data : physical compatibility tests.

3 tests : drug A /drug B

- 1/9 ; 5 /5 ; 9/1
- Visual modification* : precipitation, colour change, gas formation.
- Subvisual evaluation* : UV spectrophotometry at 350, 410 and 550 nm.

Results

① **Observation of administration** :

- 123 pairs of two drugs

CRITERIA :

- **Compatibility data** : available in the literature with concentrations equal to or higher than those observed
- **Incompatibility data** : available in the literature regardless of the concentrations, the solvent and the container
- **Divergent data** : compatibility and incompatibility data available in the literature.
- **No data**

Divergent data;
N=8/123; 6.5%

Compatibility data;
N= 41/123; 33.3 %

No data
N=62/123;
50.4 %

Incompatibility
N=12/123;
9.8 %

② **37 pairs of two drugs tested**

- 26 /37 compatible pairs (70.3 %) and 11/37 incompatible pairs (29.7 %)

DRUGS	CONC.	SOLVENT	RESULTS	DRUGS	CONC.	SOLVENT	RESULTS
Amphotericin B liposomal	1.16 mg/mL	G5%	P	Cefotaxime	83.3 mg/mL	G5%	C
Vancomycin	10, 62.5 - 83.3 mg/mL	G5%		Insulin	1 UI/mL	NaCl 0.9%	
Amoxicillin	20.8 - 83.3 mg/mL	NaCl 0.9%	C	Cefotaxime	83.3 mg/mL	G5%	C
Heparin sodium	208 UI/mL	NaCl 0.9%	C	Levetiracetam	20.8 mg/mL	NaCl 0.9%	C
Amoxicillin	20.8 - 83.3 mg/mL	NaCl 0.9%	C	Cefotaxime	41.6 mg/mL	G5%	C
Insulin	1 UI/mL	NaCl 0.9%	C	Ornidazole	31.3 mg/mL	NaCl 0.9%	C
Amoxicillin	20.8 mg/mL	G5%	S	Cefotaxime	83.3 mg/mL	G5%	C
Magnesium sulfate	6 mg/mL	NaCl 0.9%	S	Thiamine	0.4 mg/mL	G5%	C
Amoxicillin	20.8 mg/mL	G5%	S	Cotrimoxazole	3.2/0.64 - 80/16 mg/mL	G5%	P
Nefopam	0.16 mg/mL	NaCl 0.9%	S	Heparin sodium	208 UI/mL	NaCl 0.9%	C
Amoxicillin	20.8 mg/mL	G5%	S	Cotrimoxazole	3.2/0.64 - 80/16 mg/mL	G5%	S
Pyridoxine	0.5 mg/mL	NaCl 0.9%	S	Insulin	1 UI/mL	NaCl 0.9%	C
Amoxicillin	20.8 mg/mL	G5%	S	Daptomycin	21 mg/mL	NaCl 0.9%	C
Thiamine	0.2 mg/mL	G5%	S	Thiamine	0.2 mg/mL	NaCl 0.9%	C
Amoxicillin	20.8 mg/mL	G5%	P	Fluconazole	2 mg/mL	-	C
Vancomycin	31.3 mg/mL	G5%	S	Thiamine	0.2 mg/mL	NaCl 0.9%	C
Cefazolin	41.6 mg/mL	G5%	S	Gentamicin	4.17 mg/mL	G5%	C
Cotrimoxazole	3.2/0.64 - 80/16 mg/mL	G5%	S	Nefopam	0.16 mg/mL	NaCl 0.9%	C
Cefazolin	41.6 mg/mL	G5%	C	Linezolid	2 mg/mL	-	C
Levetiracetam	5.2 and 20.8 mg/mL	NaCl 0.9%	C	Insulin	1 UI/mL	NaCl 0.9%	C
Cefazolin	41.6 mg/mL	G5%	C	Ornidazole	31.3 mg/mL	NaCl 0.9%	C
Levofloxacin	5 mg/mL	-	C	Heparin sodium	208 UI/mL	NaCl 0.9%	C
Cefazolin	41.6 mg/mL	G5%	S	Ornidazole	31.3 mg/mL	NaCl 0.9%	C
Nefopam	0.16 mg/mL	NaCl 0.9%	S	Insulin	1 UI/mL	NaCl 0.9%	C
Cefazolin	41.6 mg/mL	G5%	C	Piperacillin/tazobactam	166/20.8 mg/mL	WFI	C
Pantoprazole	4 mg/mL	NaCl 0.9%	C	Insulin	1 UI/mL	NaCl 0.9%	C
Cefepim	83.3 mg/mL	G5%	C	Piperacillin/tazobactam	166/20.8 mg/mL	G5%	C
Daptomycin	21 mg/mL	NaCl 0.9%	C	Levetiracetam	20.8 mg/mL	NaCl 0.9%	C
Cefepim	83.3 mg/mL	G5%	C	Piperacillin/tazobactam	166/20.8 mg/mL	G5%	C
Thiamine	0.2 mg/mL	NaCl 0.9%	C	Thiamine	0.4 mg/mL	G5%	C
Cefepim	83.3 mg/mL	G5%	C	Spiramycine	0.06 UI/mL	NaCl 0.9%	C
Voriconazole	8 mg/mL	G5%	C	Heparin sodium	208 UI/mL	NaCl 0.9%	C
Cefotaxime	41.6 and 125 mg/mL	G5% - NaCl 0.9%	C	Vancomycin	31.3 mg/mL	G5%	C
Heparin sodium	208 UI/mL	NaCl 0.9%	C	Nefopam	0.16 mg/mL	NaCl 0.9%	C
Cefotaxime	83.3 mg/mL	G5%	S	Voriconazole	8 mg/mL	G5%	C
Hydrocortisone	2 mg/mL	NaCl 0.9%	S	Heparin sodium	208 UI/mL	NaCl 0.9%	C
				Voriconazole	8 mg/mL	G5%	C
				Thiamine	0.2 mg/mL	NaCl 0.9%	C

Conclusion

This study demonstrated that some incompatible drugs were mixed before administration to the patient. After laboratory tests, **new incompatibilities** were found which gives **additional information to the literature**. However, many other mixtures should be still studied due to missing data.

Conc. : concentration ; WFI : water for injection ;
 C : compatible ; P: precipitation ; S : incompatibility after subvisual modification

Annexe 7 : Données acceptées pour publication. *D'Huart E, Vigneron J, Blaise F, Charmillon A, Demoré B. Physicochemical stability of Cefotaxime sodium in Polypropylene Syringes at High Concentrations for Intensive Care Units. Pharm Technol Hosp Pharm 2019.*

Physicochemical stability of Cefotaxime sodium in Polypropylene Syringes at High Concentrations for Intensive Care Units.

D'HUART E, Pharm Resident¹, VIGNERON J, PharmD¹, BLAISE F¹, CHARMILLON A, M.D², DEMORE B, Ph.D^{1,3}.

¹ Pharmacy Department, University Hospital of Nancy, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

² Infectious and Tropical Diseases Service, University Hospital of Nancy, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

³ Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, Nancy, France.

Address

Contact for correspondence: Elise d'Huart

Pharmacy Department

Centre Hospitalier Universitaire

Hôpital Brabois Adultes

Allée du Morvan

F-54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Tel: +33 3 83 15 44 10

Fax: +33 3 83 15 35 27

dhuartelise@gmail.com

ABSTRACT

Introduction

Cefotaxime sodium is an antibiotic used to treat severe infections such as in intensive care units (ICUs). The recommended dose of cefotaxime sodium can vary from 3 grams (g) to 24 g per day and publications have demonstrated that continuous administration of cefotaxime sodium is the preferred mode of administration. In ICUs, a minimum volume is used for patients requiring fluid restriction, leading to high concentrations of cefotaxime sodium.

Purpose

The objective was to study the stability of cefotaxime sodium solutions at 83.3 mg/mL and 125 mg/mL, diluted in 0.9% sodium chloride (0.9% NaCl) or in 5% glucose (G5%), stored in polypropylene syringes, after the preparation and after a 6-hour and a 12-hour storage at 20-25°C.

Materials and methods

Three syringes for each condition were prepared. At each time of the analysis, three samples for each syringe were prepared and analysed by high performance liquid chromatography (HPLC) coupled to a photodiode array detector. The method was validated according to the International Conference on Harmonisation Q2(R1). Physical stability was evaluated by visual and subvisual inspection (turbidimetry by UV spectrophotometry at 350, 410 and 550 nm as recommended by the European Consensus Conference). pH and osmolality values were measured at each time of the analysis.

Results

For each solvent, cefotaxime sodium solutions at 83.3 mg/mL and 125 mg/mL retained more than 90% of the initial concentration after 12 hours. During the stability study, pH values decreased slightly, the intensity of the yellow colour increased and values of absorbance increased progressively for each wavelength and each condition. An additional peak with a relative retention of 3.01 was also observed after the forced degradation gradually increased up to 4.01% and 3.17% of the total of surface area of the peaks present on the chromatogram after 12 hours in 0.9% NaCl and in G5% respectively.

Conclusion

In view of the results and despite the fact that solutions retained more than 90% of the initial concentration after HPLC analysis, we propose to limit the stability of cefotaxime sodium in

0.9% NaCl and G5% at 83.3 and 125 mg/mL at 6 hours. These stability data of highly concentrated solutions provide an additional knowledge to assist ICUs in daily practice. This work also demonstrates that highly concentrated cefotaxime sodium solutions are physically unstable after a 6-hour storage and cannot be administered as a daily infusion.

Keywords: cefotaxime sodium ; intensive care unit ; HPLC ; stability.

INTRODUCTION

Cefotaxime sodium (figure 1) is a semi-synthetic antibiotic of the β -lactam family, of the third-generation cephalosporin group (C3G). This drug is a broad-spectrum antibiotic with activity against numerous gram-positive and gram-negative bacteria. Cefotaxime sodium is a time-dependent antibiotic [1].

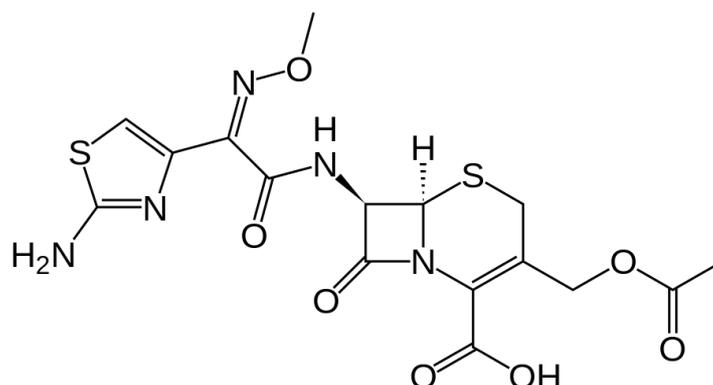


Figure 1: Chemical structure of cefotaxime sodium

This antibiotic is commonly used to treat severe infections caused by cefotaxime sodium-sensitive organisms, such as septicemia, endocarditis and meningitis, with the exception of *Listeria monocytogenes*, which is naturally resistant to C3G. In these indications, the recommended dose of cefotaxime sodium can vary from 3 grams (g) to 24 g per day. For meningitis infections caused by *Streptococcus pneumoniae*, the recommended dose of cefotaxime sodium can be 300 mg/kg/day if the minimum inhibitory concentration (MIC) for C3G is greater than or equal to 0.5 mg/L [2].

Van Zanten *et al.* compared continuous vs intermittent cefotaxime sodium administration in patients. They recommended continuous administration of cefotaxime sodium as the preferred mode of administration [3]. In clinical practice in intensive care units (ICUs), nurses use a final volume of 48 mL in syringes to have an accurate flow rate of 2 mL/h over 24 hours. They often use high concentrations of drug solutions with a minimum volume to avoid fluid overload. In our hospital, in clinical practice, 4 g or 6 g of cefotaxime sodium were usually added in a syringe with a final volume of 48 mL, which obtained concentrations studied at 83.3 and 125 mg/mL.

Das Gupta determined a 24-hour stability for cefotaxime sodium solution at 50 mg/mL diluted in 0.9% sodium chloride (0.9% NaCl) in polypropylene syringes, stored at 25°C [4]. They observed that after a 2-day storage at 25°C, the concentration of cefotaxime sodium was

less than 90% of the initial concentration and the pH value had decreased from 5.3 to 4.7. As for the visual aspect, they observed that the intensity of the light yellow colour increased during storage at 25°C. Muller *et al.* determined equally a 24-hour stability for cefotaxime sodium solutions at 20 mg/mL diluted in 0.9% NaCl in polyolefin bags, at 25°C [5]. Barthes *et al.* studied the influence of pH on the cefotaxime sodium's stability. They observed a better stability for cefotaxime sodium solutions with a pH between 4.5 and 6.5 and they didn't observe degradation products during their stability study [6].

Berge *et al.* [7] and Fabre *et al.* [8] have described the mechanism of degradation of cefotaxime sodium with the formation of desacetylcefotaxime sodium or desacetylcefotaxime sodium lactone after opening of the β -lactam ring. Desacetylcefotaxime sodium is the main metabolite of cefotaxime sodium with a broad antibacterial spectrum [9]. Berge *et al.* have demonstrated the formation of this product at pH=5.52 [7]. Das Gupta [10] and Yamana *et al.* [11] observed the formation of desacetylcefotaxime sodium lactone for a pH less than 4.

The preliminary objective was to study the stability of cefotaxime sodium solutions over 24 hours. After 24 hours, the concentration of cefotaxime was around 85 % of the initial concentration. In view of these results, we decided to shorten the stability study to 12 hours with an analysis after a 6-hour and 12-hour storage. The objective was to study the stability of cefotaxime sodium solutions at 83.3 mg/mL and 125 mg/mL, diluted in 0.9% NaCl or in glucose 5% (G5%), in polypropylene syringes after the preparation and over 12 hours at room temperature.

MATERIALS AND METHODS

Chemicals and reagents

Di-sodium hydrogen phosphate Na_2HPO_4 (VWR Chemicals, batch: 17D104101), orthophosphoric acid 85% (batch: 15D200503) and methanol for HPLC isocratic grade (Carbo Erba; batch: V8B441218B) were used for the mobile phase. Hydrochloric acid 1M (VWR Chemicals, batch: 17110005), Hydrochloric acid 0.1M (VWR Chemicals, batch: 17110001), sodium hydroxide 1M (VWR Chemicals, batch: 17110003), sodium hydroxide 0.1M (VWR Chemicals, batch: 17110003) and hydrogen peroxide 30% (Merck; batch: K48743810713) were used. Water for chromatography was obtained from a reverse osmosis system (Millipore Iberica, Madrid, Spain). Cefotaxime sodium 2g, Powder for Solution for Infusion Concentrate (Cefotaxime sodium Mylan[®], batch: R3052), 0.9% NaCl 250 mL glass vial (Chaix et du Marais, Lavoisier, batch: 7F289) or G5% 250 mL glass vial (Chaix et du

Marais, Lavoisier, batch: 4F193) and Water for injection 500 mL (Chaix et du Marais, Lavoisier, batch: 8F341) were used for test solutions. Cefotaxime sodium 500 mg, Powder for Solution for Infusion Concentration (Cefotaxime sodium Mylan[®], batch R1045) was used for the forced degradation and the validation of the analytical method. 3-desacetylcefotaxime sodium (Santa Cruz Biotechnology; batch: B1618) was used for the identification of a degradation product.

Preparation of test solutions

Stability study in polypropylene syringes: for the preparation of the concentration at 83.3 mg/mL, two vials of cefotaxime sodium 2 g were reconstituted with 10 mL of 0.9% NaCl 0.9% or G5% and then diluted with the same solvent used for the reconstitution to obtain a final volume of 48 mL. For the preparation of the concentration at 125 mg/mL, three vials of cefotaxime sodium 2 g were reconstituted with 10 mL of 0.9% NaCl or G5% and then diluted with the same solvent used for the reconstitution to obtain a final volume of 48 mL. These solutions were stored in polypropylene syringes (BD Plastipak[™], 50 mL Luer-lock). Three syringes were prepared for each concentration and each solvent. The syringes were stored at room temperature (20-25°C), not protected from light.

HPLC Assay

Cefotaxime sodium solutions were analysed by a stability-indicating reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC) method with photodiode array detection adapted from the Japanese Pharmacopoeia [12].

The HPLC system consisted of an ELITE LaChrom VWR/Hitachi plus autosampler, a VWR photodiode array (PDA) detector L-2455 and a VWR L-2130 HPLC-pump. Data was acquired and integrated by using EZChrom Elite (VWR, Agilent). The column used was LiChrospher[®] 100 RP-18, LiChroCART[®] 125-4, 12.5 cm length and 5 µm particle size (Analytical Chromatography, Merck). The mobile phase was in gradient mode constituted of a phase A: 86% Na₂HPO₄ buffer 0.05 M, adjusted at pH=6.25 with orthophosphoric acid 85% (VWR Chemicals) and 14% of methanol (VWR Chemicals) and a phase B: 60% Na₂HPO₄ buffer 0.05 M, adjusted at pH=6.25 with orthophosphoric acid 85% (VWR Chemicals) and 40% of methanol (VWR Chemicals).

The flow rate was set at 1.3 mL/minute, with an injection volume of 10 µL. The detection wavelength was set at 235 nm. The temperature of the injector was set at 15°C and the temperature of the column oven at 30°C. The calibration curve was constructed from plots of

peak area versus concentration. The linearity of the method was evaluated with five concentrations (50, 75, 100, 125 and 150 µg/mL).

A solution of cefotaxime sodium 1 mg/mL was prepared with 100 mg of cefotaxime sodium diluted with 100 mL of ultrapure water. We used a vial of 500 mg of cefotaxime sodium. This solution at 1 mg/mL of cefotaxime sodium was used to realise standard curves by dilution with ultrapure water. The intra-day reproducibility was evaluated as recommended by the International Conference on Harmonisation (ICH) Q2 (R1) [13], using three determinations for each concentration at 50, 100 and 150 µg/mL. For interday precision, three determinations for each concentration at 50, 100 and 150 µg/mL of cefotaxime sodium solutions were assayed daily on three different days.

The evaluation of the stability in the autosampler was performed. Solutions of cefotaxime diluted in ultrapure water were stored in the automatic injector at 25 °C. Chemical stability was evaluated at different times over 12 hours.

The Diode Array Detector allows the evaluation of the UV spectrum of the chromatographic column effluent every 0.4 second, thus allowing evaluation of the UV purity of an eluting peak. Variations in the UV spectrum over the elution profile of the peak of interest would indicate that the peak is contaminated, that the analytical method does not separate cefotaxime from its degradation products, and that the method is therefore unsuitable [14].

The stability-indicating capability was evaluated by analysing forced degraded cefotaxime sodium solutions.

Acidic conditions: one mL of a cefotaxime sodium 400 µg/mL solution was diluted with 1 mL HCl 0.5 M, stored at 20-25°C for 3 hours, neutralised by 1 mL of NaOH 0.5 M and diluted with 1 mL of ultrapure water to obtain a theoretical concentration of 100 µg/mL.

Alkaline degradation: one mL of a cefotaxime sodium 400 µg/mL solution was diluted with 1 mL NaOH 0.01 M, stored at 20-25°C for 5 minutes, neutralised by 1 mL of HCl 0.01 M and diluted with 1 mL of ultrapure water to obtain a theoretical concentration of 100 µg/mL.

Oxidative degradation: one mL of a cefotaxime sodium solution 400 µg/mL was diluted with H₂O₂ 0.3% 1 mL stored at 20-25°C and diluted with 2 mL of ultrapure water to obtain a theoretical concentration of 100 µg/mL.

Heat degradation: a solution of 400 µg/mL cefotaxime sodium was exposed to a temperature of 40°C for 7 hours. The solution was diluted to obtain a final concentration of 100 µg/mL.

Sample dilution for analysis by RP-HPLC

During the analysis, 5 mL were removed from each syringe. The solutions were diluted before analysis with ultrapure water to obtain a concentration of 100 µg/mL (middle of the standard curve).

Samples were prepared in triplicate for each syringe. After dilution, each sample was analysed by RP-HPLC. This process was repeated after 6 and 12 hours.

Total run time was set at 35 minutes. We adapted the analysis time after forced degradation. According to the Japanese Pharmacopoeia, the analysis time was 50 min but no peak of degradation was observed after 27 min during the forced degradations.

Chemical stability was defined as not less than 90% of the initial cefotaxime sodium concentration and in relation with the evolution of potential degradation products [13,15].

pH measurement

pH measurement was performed using a Bioblock Scientific pH meter. Analysis was carried out for each concentration and each solvent after preparation and after 6 and 12 hours. pH values were considered to be acceptable if they did not vary by more than 1 pH unit from the initial measurement [15]. We measured pH for each syringe, for each condition.

Identification of 3-desacetylcefotaxime sodium

A solution of desacetylcefotaxime sodium at 100 µg/mL was prepared with 5 mg of desacetylcefotaxime sodium diluted in 50 mL of ultrapure water. This solution was analysed by RP-HPLC.

Determination of physical stability

Physical stability was defined as the absence of particulate formation, haze, colour change and gas evolution [16]. The samples were visually inspected against a white/black background with unaided eye at each analysis time. The subvisual aspect was assessed by using a Safas Monaco UV mc² spectrophotometer. The absorbance light was scanned at 350, 410 and 550 nm [16].

RESULTS

Reversed Phase HPLC

The calibration curve was linear, the determination coefficient was 0.9997. The equation of the calibration curve was $y = 71869.99 x - 147428$. The intra-day precision expressed as relative standard deviation (RSD) was between 0.08% and 1.81%. The intermediate precision expressed as relative standard deviation (RSD) was 1.66% at 50 µg/mL, 1.25% at 100 µg/mL and 1.09% at 150 µg/mL.

For the evaluation of the stability in the automatic injector, solutions at 100 µg/mL were stable with a degradation rate less than 3 %.

The UV spectral purity of the cefotaxime peak in chromatograms of the degraded samples was compared with the spectrum of the undegraded sample of cefotaxime obtained at time 0. These procedures were in accordance with the acceptance standard.

Stability-indicating capacity was proved by using various stressed conditions. The retention time of cefotaxime sodium is close to 9 minutes. The chromatogram of cefotaxime sodium without stressed degradation is presented in figure 2 and after alkaline stressed conditions in figure 3 for example.

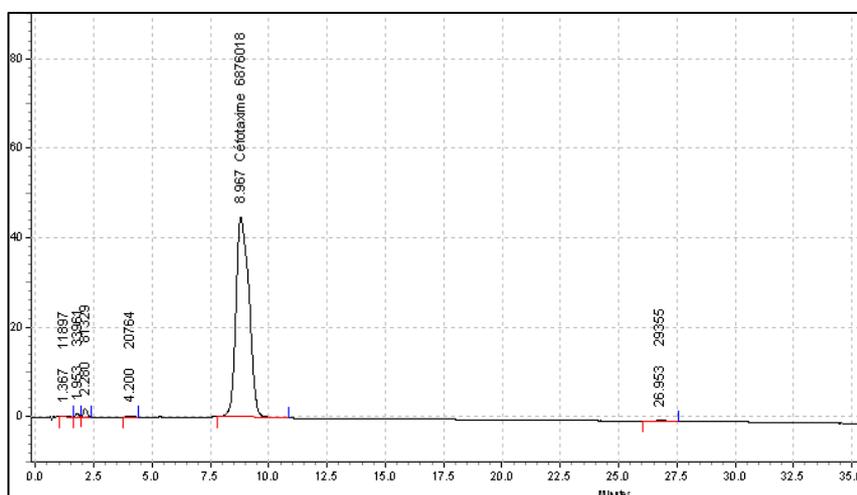


Figure 2 : Chromatogram of a 100 µg/mL cefotaxime sodium solution in sodium chloride 0.9% without stressed conditions

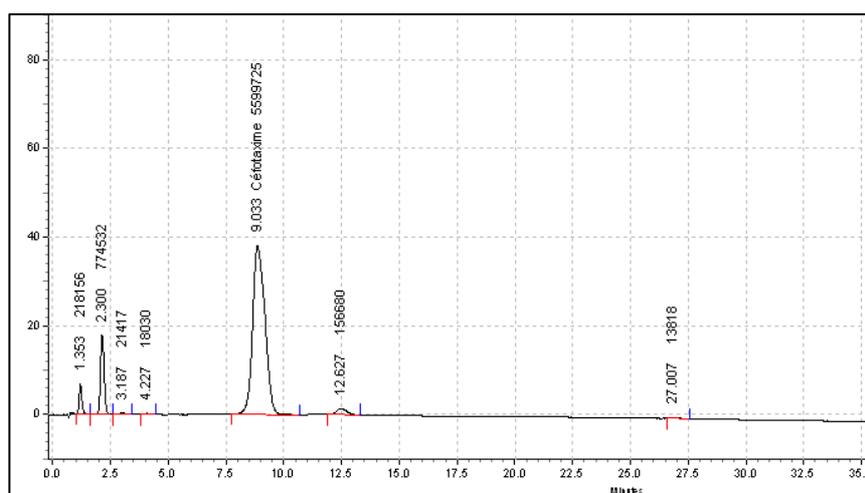


Figure 3 : Chromatogram of a 100 µg/mL cefotaxime sodium after alkaline stressed conditions (NaOH 0.01 N, 5 min)

After acidic, alkaline, oxidative and heat stressed degradations, 17%, 19%, 48% and 13% of cefotaxime sodium were degraded respectively. The mass balance was evaluated and is presented in table 1.

Table 1 : Mass balance of cefotaxime sodium solutions after various stressed degradations.

Peaks (n°)	Retention time (minutes)	Relative retention	Without stressed degradation	Area					
				Acidic degradation			Alkaline degradation	Oxydative degradation	Heat degradation
				HCl	0.5M	3h	NaOH 0.01M 5 min	H ₂ O ₂ 0.30%	40°C 7h
Cefotaxime sodium	8.97	1.00	6876018	5599725	5599725	3615128	5989383		
1	1.37	0.15	11897	37382	218156	100040	282245		
2	1.95	0.22	33961	-	774532	244839	199455		
3	2.28	0.25	81329	535589	21417	1539918	587761		
4	3.17	0.35		37429	-	-	-		
5	4.20	0.47	20764	17320	18030	-	20185		
6	5.50	0.61		557405	-	-	21664		
7	12.50	1.39		15467	156680	-	-		
8	26.95	3.01	29355	20988	13818	-	28121		
Mass balance			7053324	6976282	6802358	5499925	7128814		
% degradation				17%	19%	48%	13%		

Chemical stability of solutions

HPLC Assay

The percentage of cefotaxime sodium diluted in 0.9% NaCl or G5% at 83.3 mg/mL and 125 mg/mL after storage at 20-25°C for various time points is shown in table 2. After 12 hours, cefotaxime sodium solutions in 0.9% sodium chloride retained more than 90 % of the initial concentration.

Table 2 : Stability of cefotaxime sodium diluted in 0.9% sodium chloride (NaCl 0.9%) or in 5% glucose (G5%).

Solvent	Concentration	Syringe	Mean % of initial concentration \pm SD*%		
			0 hour	6 hours	12 hours
NaCl 0.9%	83.3 mg/mL	S1	100.00 \pm 0.66	97.20 \pm 0.37	92.83 \pm 0.34
		S2	100.00 \pm 0.82	93.77 \pm 2.62	92.04 \pm 1.61
		S3	100.00 \pm 0.63	94.76 \pm 0.51	91.73 \pm 0.42
	125 mg/mL	S1	100.00 \pm 0.74	95.36 \pm 0.28	94.55 \pm 1.24
		S2	100.00 \pm 1.11	95.79 \pm 1.26	94.91 \pm 0.53
		S3	100.00 \pm 0.82	⁽¹⁾	96.27 \pm 0.20
G5%	83.3 mg/mL	S1	100.00 \pm 0.21	97.29 \pm 1.12	95.38 \pm 0.41
		S2	100.00 \pm 1.36	95.68 \pm 0.93	93.56 \pm 0.18
		S3	100.00 \pm 0.69	93.16 \pm 0.33	90.11 \pm 0.97
	125 mg/mL	S1	100.00 \pm 0.55	100.42 \pm 0.11	95.24 \pm 0.76
		S2	100.00 \pm 1.33	96.11 \pm 0.22	94.32 \pm 1.03
		S3	100.00 \pm 1.53	95.67 \pm 0.08	95.18 \pm 0.95

Note: Drug concentrations in samples taken at time zero were designated as 100%. *SD=Standard Deviation. Samples were prepared in triplicate for each syringe. ⁽¹⁾ Technical problem with HPLC.

During the stability study, we observed peaks n° 3, 5 and 8 of the forced degradation. Peak n°3 and peak n°5 are constant and less than 0.72% and 0.33% of the total of surface area of the peaks present on the chromatogram respectively. The percentage of surface area of peak n°8 relative to the main peak of cefotaxime sodium increases by to 2.66% in 0.9% NaCl and 2.15% in G5% after a 6-hour storage and 4.01% in 0.9% NaCl and 3.17% in G5% after a 12-hour storage.

pH measurements

pH measurements are presented in table 3. pH measurements decrease slightly during the stability study. The maximum of variation is 0.48 pH units which is less than 1 pH unit which is our acceptable limit.

Table 3 : pH measurements.

Solvent	Concentration	Syringe	0 hour	6 hours	12 hours
NaCl 0.9%	83.3 mg/mL	S1	5.32	5.00	4.82
		S2	5.32	5.00	4.87
		S3	5.33	4.99	4.85
	125 mg/mL	S1	5.32	5.05	5.09
		S2	5.32	5.08	5.09
		S3	5.33	5.06	5.09
G5%	83.3 mg/mL	S1	5.36	5.09	4.99
		S2	5.37	5.10	5.00
		S3	5.37	5.10	4.99
	125 mg/mL	S1	5.59	5.24	5.11
		S2	5.56	5.20	5.12
		S3	5.57	5.22	5.13

Identification of 3-desacetylcefotaxime sodium

The chromatogram obtained for the solution of desacetylcefotaxime sodium at 100 µg/mL is presented in figure 4. The relative retention of desacetylcefotaxime sodium is 0.24 which corresponds to peak n°3 observed in other chromatograms.

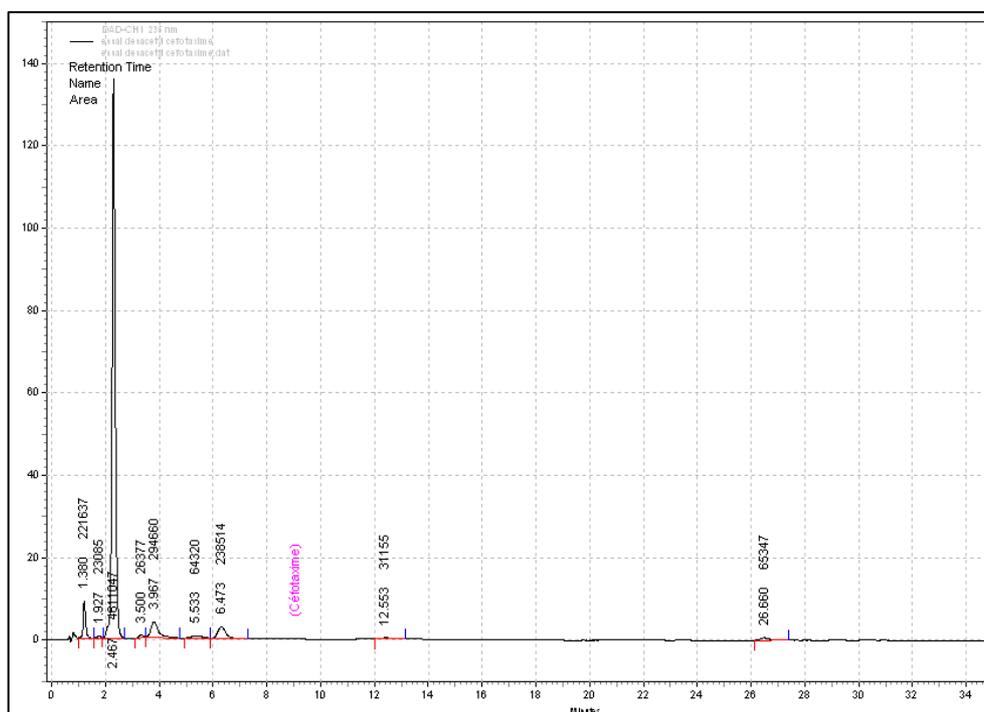


Figure 4 : Chromatogram of a 100 µg/mL desacetylcefotaxime sodium in ultrapure water.

Physical stability of solutions

Visual aspect

Cefotaxime sodium solutions are yellow after the preparation. The yellow colour intensifies in all the conditions of the study over time. The solutions were limpid with no precipitation or gas formation during the study.

Subvisual evaluation

NaCl 0.9%

At 350 and 550 nm, there is no modification of the average absorbance value after a 12-hour storage.

At 450 nm, the initial average absorbance value was less than 0.44 AU and 0.69 AU for solutions at 83.3 mg/mL and 125 mg/mL respectively. After a 12-hour storage, the average absorbance value was 1.07 AU and 1.40 AU respectively.

G5%

At 350 nm, the initial average absorbance value was less than 2.22 AU and 3.10 AU for solutions at 83.3 mg/mL and 125 mg/mL respectively. After a 12-hour storage, the average absorbance value was 3.03 AU and 3.21 AU respectively.

At 450 nm, the initial average absorbance value was less than 0.48 AU and 0.70 AU for solutions at 83.3 mg/mL and 125 mg/mL respectively. After a 12-hour storage, the average absorbance value was 1.20 AU and 1.27 AU respectively.

At 550 nm, there is no modification of the average absorbance value after a 12-hour storage.

DISCUSSION

Reversed Phase HPLC

Cefotaxime sodium solutions were analysed by a stability-indicating reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC) method adapted from the Japanese Pharmacopoeia. The stability indicating capacity of this method has been proved with forced degradation of cefotaxime sodium solutions in extreme conditions (acidic, alkaline, oxidative and heat conditions). For the oxidative degradation, the percentage of degradation obtained was 48%. The mass balance in comparison with the undegraded cefotaxime sodium solution

is not optimal. That can be explained by the loss of chromophores after the addition of 0.3% H₂O₂.

Stability study of cefotaxime sodium solutions

Diluted in 0.9% NaCl or in G5% and stored at 20-25°C, cefotaxime sodium solutions at 83.3 mg/mL and 125 mg/mL retained more than 90% of the initial concentration after 12 hours. For syringe S3 at 83.3 mg/mL in G5%, the solution was at the acceptance limit with a concentration at 90.11 % of the initial concentration and a standard deviation of 0.97%.

Peak n°8 with relative retention at 3.01 was also observed after the forced degradation in acidic, alkaline and heat conditions, increased during the study, up to 4.01% in 0.9% NaCl and 3.17% in G5% of the total of surface area of the peaks present on the chromatogram after 12 hours.

During the stability study, pH values decreased slightly as observed in the stability study by Das Gupta. [4].

The intensity of the light yellow colour of solutions increased as observed in the stability study by Das Gupta [4]. No visual particles or precipitation were observed after the visual examination. As for the subvisual evaluation, values of absorbance increased gradually for each wavelength and each condition of analysis after a 12-hour storage.

Despite demonstrated chemical stability of the solutions for 12 hours for each condition, the increase in the surface area of the additional peak n°8 and the changes in the physical stability of the solutions constrains to limit the stability time of the diluted cefotaxime sodium solutions 83.3 and 125 mg/mL in 0.9% NaCl and G5% at 6 hours.

CONCLUSION

In view of the results and despite the fact that solutions retained more than 90% of the initial concentration after HPLC analysis, we propose to limit the stability of cefotaxime sodium in 0.9% NaCl and G5% at 83.3 and 125 mg/mL at 6 hours. These stability data of highly concentrated solutions provide additional knowledge to assist intensive care services in daily practice. This work also demonstrated the limit of the stability of highly-concentrated solutions of cefotaxime sodium.

ACKNOWLEDGMENTS

Assistance with the study: Thank you to Franck Blaise for his help and his involvement throughout this stability study. Thank you to Jacques Kuhl   for reading through it all and making corrections. Thank you to the research team of CITHEFOR laboratory and to the involvement of Ariane BOUDIER in this work.

Financial support and sponsorship: none

Conflict of interests: none

Presentation: Preliminary data accepted as a poster during the 24th EAHP Congress in Barcelona, Spain, in March 2019 - D'HUART Elise, VIGNERON Jean, DEMORE Béatrice, University hospital of Nancy, France.

REFERENCES

- [1] Cefotaxime sodium 2g. Powder for concentrate for solution for infusion. Summary of Product Characteristics. Updated May-2018. Mylan.
- [2] ANTIBIOLOR, Réseau Lorrain d'Antibiologie. Antibio guide V8-2016. Référentiel Lorrain d'antibiologie en établissements de soins. p. 45,199.
- [3] Van Zanten A.R.H, Oudijk M, Nohlmans-Paulssen M.K.E, Van der Meer Y.G, Girbes A.R.J, Polderman K.H. Continuous vs. intermittent cefotaxime sodium administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory tract infections: pharmacokinetics/pharmacodynamics, bacterial susceptibility and clinical efficacy. Br J Clin Pharmacol 2007;63,1:100-9.
- [4] Das Gupta V. Stability of cefotaxime sodium after reconstitution in 0.9% sodium chloride injection and storage in polypropylene syringes for pediatric use. Int J Pharm Compound 2002;6:234-6.
- [5] Muller HJ, Howe K, Frank C, Haker I. Stability of cefazolin, cefotiam, cefuroxime, cefotaxime sodium, ceftriaxone and ceftazidime in normal saline solutions, stored in a new IV container made of Biofine. Eur Hosp Pharm 2000;6:17-23.
- [6] Barthes D, Fauconneau B, Martin J.P, Courtois P. Influence de la température et du pH sur la stabilité du céfotaxime après préparation en poches souples. J Pharm Clin 1989;8:101-6.

- [7] Berge MS, Henderson NL, Franck MJ. Kinetics and mechanism of degradation of cefotaxime sodium in aqueous solution. *J Pharm Sci* 1983;1,72:59-63.
- [8] Fabre H, Hussam Eddiwe N, Berge G. Degradation kinetics in aqueous solution of cefotaxime sodium, a third generation cephalosporin. *J Pharm Sci* 1984;5,73:611-7.
- [9] Limbert M, Seibert G, Schrinner E. The cooperation of cefotaxime sodium and desacetyl-cefotaxime sodium with respect to antibacterial activity and beta-lactamase stability. *Infection* 1982;10,2:97-100.
- [10] Das Gupta V. Stability of Cefotaxime sodium as determined by high performance liquid chromatography. *J Pharm Sci* 1984;4,73:565-7.
- [11] Yamana T, Tsuji A. Comparative stability of cephalosporins in aqueous solution: kinetics and mechanism of degradation. *J Pharm Sci* 1976;11,65:1563-73.
- [12] Japanese pharmacopeia 17th edition. 634-635. Published 2016 April.
- [13] International Conference on Harmonisation: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1). Guideline 2005. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step_4/Q2_R1__Guideline.pdf (accessed 23 February 2018).
- [14] Metha A.C. Practice research: Strategies for stability studies on hospital pharmaceutical preparations. *Int J Pharm Pract* 1993;2:49-52.
- [15] Brossard D, Chedru-Legros V, Crauste-Manciet S, Fleury-Souverain S, Lagarce F, Odou P, Roy S, Sadeghipour F, Sautou V. Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations. SFPC and GERPAC, 1st ed. 2013. 75 pages. https://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_stabilite_anglais.pdf
- [16] Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, Daouphars M, Paul M, Trojniak M, Pinguet F. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. *Ann Pharm Fr.* 2011;69,4: 221-31.

Annexe 8 : Communication affichée présentée lors du 24th congrès de l'EAHP (mars 2019), intitulée *Physicochemical stability of Cefotaxime sodium in Polypropylene Syringes at High Concentrations for Intensive Care Units*.



**CHRU
NANCY**

Physicochemical stability of Cefotaxime sodium in Polypropylene Syringes at High Concentrations for Intensive Care Units



INFOSTAB

Barcelone (Spain)
27-29th, March 2019

E. D'Huart¹, J. Vigneron¹, A. Charmillon², B. Demoré¹.
¹: Pharmacy– University Hospital of Nancy, France.
²: Infectious and Tropical Diseases Unit, University Hospital of Nancy, France.
elise.dhuart@stabilis.org



Introduction

In ICUs, the dose of cefotaxime can vary from 3 g to 24 g per day and continuous administration is the preferred mode of administration.

Objectives

Physicochemical stability studies of cefotaxime sodium solutions

- **Concentrations:** 83.3 and 125 mg/mL
- **Container:** polypropylene syringes
- **Solvent:** sodium chloride 0.9% (NaCl 0.9%) - glucose 5% (G5%)
- **Storage:** 20-25°C, unprotected from light
- **Analysis** after preparation, and after 6 and 12 hours.

Patients with fluid restriction

➔

Minimum volume and high dose

➔

High concentrations of cefotaxime

Materials and Method

Chemical stability

① **RP-HPLC with DAD detector at 235 nm**

- **Column:** C18 LiChrospher® 12.5 cm, particle size=5 µm at 30°C
- **Mobile phase:** gradient mode
- Phase A:** 86 % Na₂HPO₄ buffer 0.05 M, pH=6.25 and 14 % of methanol
- Phase B:** 60 % Na₂HPO₄ buffer 0.05 M, pH=6.25 and 40 % of methanol
- **Flow rate** at 1.3 mL/min
- **Injector temperature** at 15°C
- **Injection volume:** 10 µL

Physical stability

➤ **Visual examination:** change of colour, precipitation, gaz formation

Validation of the method as recommended by ICH Q2(R1)

▪ **Forced degradation**

Acidic	Alkaline	Oxydative	Heat
HCl 0.05 M 3h	NaOH 0.01 M 5 min	H ₂ O ₂ 0.30 %	40°C 7h

- **Linearity:** standard curve with 5 points : 50-150 µg/mL
- **Repeatability and intermediate precision**

③ **pH measurement** (Bioblock Scientific pH meter)

➤ **Subvisual examination:** turbidimetry by spectrophotometry at 350, 410 and 550 nm (Safas Monaco UV m²)

Results

① **Validation: RP-HPLC method**

- **Linearity:** R²>0.999
- **Repeatability and intermediate precision:** CV < 1.81 %

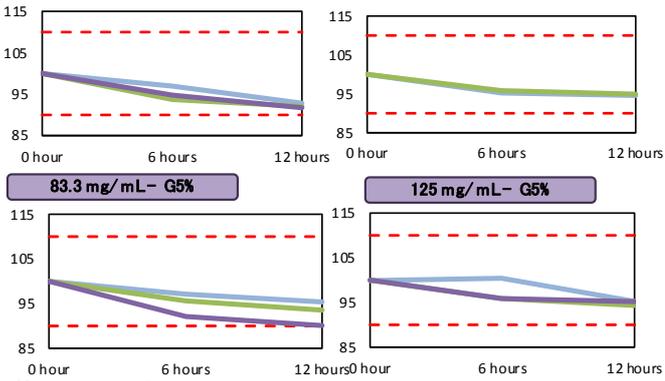
② **Chemical stability –HPLC**

83.3 mg/mL – NaCl 0.9%

125 mg/mL – NaCl 0.9%

83.3 mg/mL – G5%

125 mg/mL – G5%

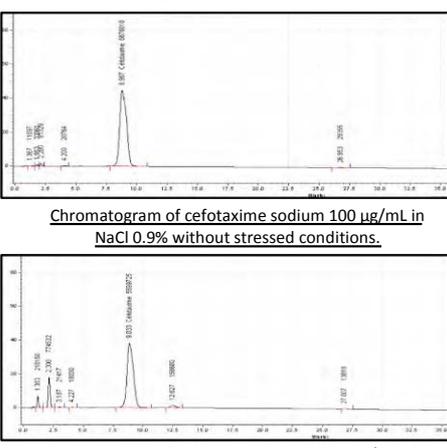


pH measurement
➔ decreased slightly
Maximum variation :
T0 ➔ T12h : 0.5 pH unit
[5,32 ➔ 4,82]

③ **Physical stability**

- **Visual aspect:** ↗ of the intensity of the yellow colour
- **Sub-visual aspect:** ↗ of the absorbance values progressively of each wavelength and each condition.

▪ **Stability indicating capacity**



Chromatogram of cefotaxime sodium 100 µg/mL in NaCl 0.9% without stressed conditions.

Chromatogram of cefotaxime sodium 100 µg/mL after alkaline stressed conditions (NaOH 0.01 M, 5 min)

Additional peak (Relative retention = 3.01)

- ↗ Up to 4.01% in NaCl 0.9%
- ↗ Up to 3.17% in G5%

} at T=12 hours of the total surface area of the peaks.

Conclusion

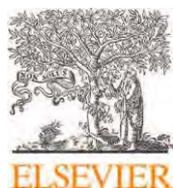
Chemical stability of cefotaxime solutions for each condition

Physical modification of cefotaxime after a 12-hour storage

Limitation of the stability for cefotaxime at 83.3 and 125 mg/mL at **6 hours** for G5% and NaCl 0.9%.

Annexe 9 : Données acceptées pour publication. D'Huart E, Vigneron J, Clarot I, Demoré B. *Physicochemical stability of norepinephrine in polypropylene syringes at high concentrations for intensive care units. Ann Pharm Fr 2019;77:212-221.*

Annales Pharmaceutiques Françaises (2019) 77, 212–221

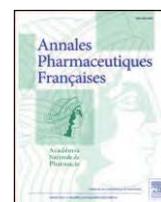


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

Physicochemical stability of norepinephrine bitartrate in polypropylene syringes at high concentrations for intensive care units



Étude de stabilité physicochimique de noradrénaline bitartrate dans des seringues en polypropylène à des concentrations élevées pour les services de soins intensifs

E. D'Huart^{a,*}, J. Vigneron^a, I. Clarot^b, B. Demore^{a,c}

^a Pharmacy Department, University Hospital of Nancy, Hôpital Brabois Adultes, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

^b Université de Lorraine, CITHEFOR, 54000 Nancy, France

^c EA 4360 APEMAC, Université de Lorraine, 54000 Nancy, France

Received 5 January 2019; accepted 15 January 2019

Available online 22 February 2019

HIGHLIGHTS

- In the literature, to the best of our knowledge, there is no stability data available on norepinephrine at high concentrations up to 1.16 mg/mL.
- This drug is usually used in intensive care units for the restoration of blood pressure.
- These stability data of highly concentrated solutions provide additional knowledge to assist intensive care services in daily practice.

KEYWORDS

Norepinephrine;
Intensive care unit;
HPLC;
Stability

Summary

Objectives. – Norepinephrine is usually used in emergency situations such as in intensive care units (ICUs) for the restoration of blood pressure. The objective was to study the stability of highly-concentrated solutions of norepinephrine at 0.50 mg/mL and 1.16 mg/mL, diluted in glucose 5% (G5%) in polypropylene syringes, protected or not from light, up to 48 h.

Materials and methods. – Chemical stability was analysed by high-performance liquid chromatography coupled to photodiode array detection at each time of the analysis. The method

* Corresponding author.

E-mail address: dhuartelise@gmail.com (E. D'Huart).

was validated according to the International Conference on Harmonisation Q2(R1). Physical stability was evaluated by visual and subvisual inspection. Three syringes for each condition were prepared. At each time of the analysis, three samples were analysed for each syringe. pH values were evaluated at each moment of the analysis.

Results. – Solutions of norepinephrine at 0.50 and 1.16 mg/mL, diluted in G5%, with or without protection from light, retained more than 95.0% of the initial concentration after a 48-hour storage at 20–25 °C. No visual and subvisual modification occurred during the stability study. No degradation product appearing during the stressed degradation was observed during the study but an additional peak with a relative retention at 0.66 was observed and constant. This peak was identified as 5-hydroxymethylfurfural, a degradation product of glucose.

Conclusion. – Norepinephrine diluted in G5% at 0.50 mg/mL and 1.16 mg/mL was physically and chemically stable over a period of 48 hours at room temperature. These stability data of highly concentrated solutions provide additional knowledge to assist intensive care services in daily practice.

© 2019 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Noradrénaline ;
Soins intensifs ;
CLHP ;
Stabilité

Résumé

Objectifs. – La noradrénaline est généralement utilisée dans des situations d'urgence, telles que dans les unités de soins intensifs, pour rétablir la tension artérielle. L'objectif était d'étudier la stabilité de solutions hautement concentrées de noradrénaline à 0,50 mg/mL et 1,16 mg/mL, diluées dans du glucose à 5 % (G5 %) dans des seringues en polypropylène, protégées ou non de la lumière, jusqu'à 48 h de conservation.

Matériels et méthodes. – La stabilité chimique a été analysée par chromatographie liquide à haute performance couplée à un détecteur à barrette de diode, à chaque moment de l'analyse. La méthode a été validée conformément à l'International Conference on Harmonisation Q2(R1). La stabilité physique a été évaluée par un examen visuel et subvisuel. Trois seringues pour chaque condition ont été préparées. À chaque moment de l'analyse, trois échantillons ont été analysés pour chaque seringue. Les valeurs de pH ont été évaluées à chaque moment de l'analyse.

Résultats. – Les solutions de noradrénaline à 0,50 et 1,16 mg/mL, diluées dans du G5 %, avec ou sans protection contre la lumière, ont conservé plus de 95 % de leur concentration initiale après une conservation de 48 h à 20–25 °C. Les solutions sont restées claires, sans changement de couleur ni précipitation pendant la durée de l'étude. Concernant l'examen subvisuel, les valeurs d'absorbance étaient inférieures à 0,010 UA. Aucun produit de dégradation mis en évidence lors de la dégradation forcée n'a été observé au cours de l'étude. Un pic supplémentaire avec une rétention relative à 0,66 a été observé et était constant durant l'étude. Ce pic a été identifié comme étant du 5-hydroxyméthylfurfural, un produit de dégradation du glucose.

Conclusion. – La noradrénaline diluée dans du G5 % à 0,50 mg/mL et à 1,16 mg/mL a été démontrée physiquement et chimiquement stable sur une période de 48 h à température ambiante. Ces données de stabilité de solutions hautement concentrées fournissent des connaissances supplémentaires pour aider les services de soins intensifs dans leur pratique quotidienne.

© 2019 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Norepinephrine bitartrate is a drug of the catecholamine family. This drug is usually used in emergency situations such as in intensive care units (ICUs) for the restoration of blood pressure in case of acute hypotension. The recommended initial dose for continuous infusion is a flow rate of 0.1 to 0.3 µg/kg/min of norepinephrine. High doses from 3

to 5 µg/kg/min can be used in the treatment of septic shock or hemorrhagic shock [1].

To avoid fluid overload, ICUs often use a minimum volume of infusion by using more concentrated drug solutions. High doses of norepinephrine can be administered over 24 h with an electrical syringe pump. In clinical practice in ICUs, nurses use a final volume of 48 mL in syringes to have an accurate flow rate of 2 mL/h over 24 h.

In the literature, to the best of our knowledge, no stability studies show the stability of highly concentrated norepinephrine syringes at room temperature, only stability studies on highly diluted solutions of norepinephrine are available. Peddicord et al. [2] determined a 24-hour stability for norepinephrine solutions at 0.064 mg/mL diluted in 0.9% sodium chloride (0.9% NaCl) or 5% glucose (G5%) in PVC bags, stored at 23 °C, protected from light. Baumgartner et al. [3] determined a 24-hour stability for norepinephrine solutions at 0.004 and 0.008 mg/mL diluted in 0.9% NaCl or G5% in PVC bags, stored at 25 °C, without protection from light. Walker et al. studied the stability of norepinephrine at 0.064 µg/mL in 0.9% NaCl and in G5% at 4 °C for up to 61 days [4].

Brustugun et al. observed that light is a factor of instability for norepinephrine solutions [5]. Alwood et al. demonstrated the influence of a pH superior to 6.0 on the stability of norepinephrine. They determined a higher stability with G5% as solvent in comparison with 0.9% NaCl [6].

The objective was to study the stability of norepinephrine solutions at 0.50 mg/mL and 1.16 mg/mL, diluted in G5% in polypropylene syringes, protected or not from light, after the preparation and after a 6-hour, 24-hour and 48-hour storage at room temperature. The concentration at 0.50 mg/mL corresponds to a one-day syringe for a dose at 0.24 µg/kg/min for a patient with an average weight of 70 kg. The concentration at 1.16 mg/mL corresponds to a dose at 0.56 µg/kg/min.

Materials and Method

Stability study of norepinephrine

Chemicals and reagents

For the mobile phase, heptane sulfonic acid sodium salt (VWR Chemicals, batch: 18B134102), orthophosphoric acid 85% (VWR Chemicals, batch: 15D200503) and acetonitrile (Carlo Erba Reagents, batch: D8E017238E) were used. Hydrochloric acid 1M (VWR Chemicals, batch: 17110005) and 0.1M (VWR Chemicals, batch: 17110001), sodium hydroxide 1M (VWR Chemicals, batch: 17110003) and 0.1M (VWR Chemicals, batch: 17070001), hydrogen peroxide 30% (Merck, batch: K48743810713) and 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde (5-HMF) 99% (Aldrich Chemistry, batch: MKAA1503) were used for the forced degradation and the validation of the analytical method. Water for chromatography was obtained from a reverse osmosis system (Millipore Iberica, Madrid, Spain). Norepinephrine 8 mg/mL sulphite-free, solution for infusion (Mylan, batch: H2051), G5% Lavoisier 500 mL in a glass vial (Chaix et du Marais, Lavoisier, batch: 8F006) were used for test solutions.

Preparation of test solutions

Stability study in polypropylene syringes: for the preparation of the concentration at 0.50 mg/mL, three ampoules of norepinephrine 8 mg/4 mL were used. For the preparation of the concentration at 1.16 mg/mL, seven ampoules of norepinephrine 8 mg/4 mL were used. These solutions were stored in polypropylene syringes (BD Plastipak™, 50 mL BD Luer-lok™ syringe, Ref: 300865, batch: 1808208) or in amber polypropylene syringes (BD Plastipak™, 50 mL BD Luer-lok™

syringe, Ref: 300869, batch: 1807228). The final volume of the syringe was completed with G5% to obtain 48 mL. The syringes were stored at room temperature (20–25 °C), protected or not from light. Three syringes were prepared for each condition.

HPLC Assay

Norepinephrine solutions were analysed by a stability-indicating reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC) method with photodiode array detection [4].

The HPLC system consisted of an ELITE LaChrom VWR/Hitachi plus autosampler, a VWR photodiode array (PDA) detector L-2455 and a VWR L-2130 HPLC-pump. Data was acquired and integrated by using EZChrom Elite (VWR, Agilent). The column used was LiChrospher® 100 RP-18, LiChroCART® 125-4, 12.5 cm in length, 5 µm particle size (Analytical Chromatography, Merck). The mobile phase was constituted of a mixture of acetonitrile (acetonitrile HPLC gradient grade, VWR, France) and 0.05M phosphoric acid containing 1 mg/mL of heptane sulfonic acid sodium salt.

The flow rate was set at 1.0 mL/minute, with an injection volume of 10 µL. The detection wavelength was set at 280 nm. The temperature of the injector was set at 20 °C and the temperature of the column oven at 25 °C. The calibration curve was constructed from plots of peak area versus concentration. The linearity of the method was evaluated with five concentrations (80, 100, 120, 140 and 160 µg/mL).

A solution of norepinephrine at 400 µg/mL was prepared with ampoules of norepinephrine at 8 mg/4 mL. This solution at 400 mg/mL was used to realise standard curves by dilution with ultrapure water. The intra-day reproducibility was evaluated as recommended by the International Conference on Harmonisation (ICH) Q2 (R1) [7], using three determinations for each concentration at 80, 120 and 160 µg/mL. For interday precision, three determinations for each concentration at 80, 120 and 160 µg/mL of norepinephrine solutions were assayed daily on three different days. To demonstrate the specificity of the method and the absence of interaction between norepinephrine and the solvent, a solution of G5% was analysed by HPLC.

The evaluation of the stability in the autosampler was performed. Solutions of norepinephrine diluted in ultrapure water were stored in the autosampler at 25 °C. Chemical stability was evaluated at different times up to 24 h.

The Diode Array Detector allows the evaluation of the UV spectrum of the chromatographic column effluent every 0.4 second, thus allowing evaluation of the UV purity of an eluting peak. Variations in the UV spectrum over the elution profile of the peak of interest would indicate that the peak is contaminated, that the analytical method does not separate norepinephrine from its degradation products, and that the method is therefore unsuitable [8].

The stability-indicating capability was evaluated by analysing forced degraded norepinephrine solutions.

Acidic conditions: one mL of a 480 µg/mL norepinephrine solution was diluted with 1.0 mL HCl 0.5M, stored at 20–25 °C for 6 hours, neutralised by 1.0 mL of NaOH 0.5M and diluted with 1.0 mL of ultrapure water to obtain a theoretical concentration of 120 µg/mL.

Alkaline degradation: one mL of a 480 µg/mL norepinephrine solution was diluted with 1.0 mL NaOH 0.01M, stored at 20–25 °C for 5 min, neutralised by 1.0 mL of HCl 0.01M and diluted with 1.0 mL of ultrapure water to obtain a theoretical concentration of 120 µg/mL.

Oxidative degradation: one mL of a 480 µg/mL norepinephrine solution was diluted with 1.0 mL H₂O₂ 30% stored at 20–25 °C and diluted with 2.0 mL of ultrapure water to obtain a theoretical concentration of 120 µg/mL.

Heat degradation: a solution of 120 µg/mL norepinephrine was exposed to a temperature of 100 °C for 6 h.

UV degradation: a solution of 120 µg/mL norepinephrine was exposed for 4, 6, 25 and 30 h under a sun-like spectrum lamp at 254 nm (Vilbert Lourmat®).

Sample dilution for analysis by RP-HPLC

At each time of the analysis, 5 mL were removed from each syringe. The solutions were diluted before analysis with ultrapure water to obtain a concentration at 120 µg/mL (central point of the standard curve) for syringes at 0.50 mg/mL and a concentration at 116 µg/mL for syringes at 1.16 mg/mL.

Samples were prepared in triplicate for each syringe. After dilution, each sample was analysed by RP-HPLC. This process was repeated after 6, 24 and 48 h.

Total run time was set at 20 min.

Chemical stability was defined as not less than 90% of the initial norepinephrine concentration and in relation with the evolution of potential degradation products [7,9].

pH measurement

pH measurement was performed using a Bioblock Scientific pH meter. Analysis was carried out for each concentration after preparation and after 6, 24 and 48 h. pH values were considered to be acceptable if they did not vary by more than 1.0 pH unit from the initial measurement [9]. We measured pH for each syringe, for each condition.

Determination of physical stability

Physical stability was defined as the absence of particle formation, haze, colour change and gas evolution [10]. The samples were visually inspected against a white/black background with the unaided eye by two different technicians at each analysis time. The subvisual aspect was assessed by using a Safas Monaco UV mc² spectrophotometer. The absorbance light was scanned at 350, 410 and 550 nm [10].

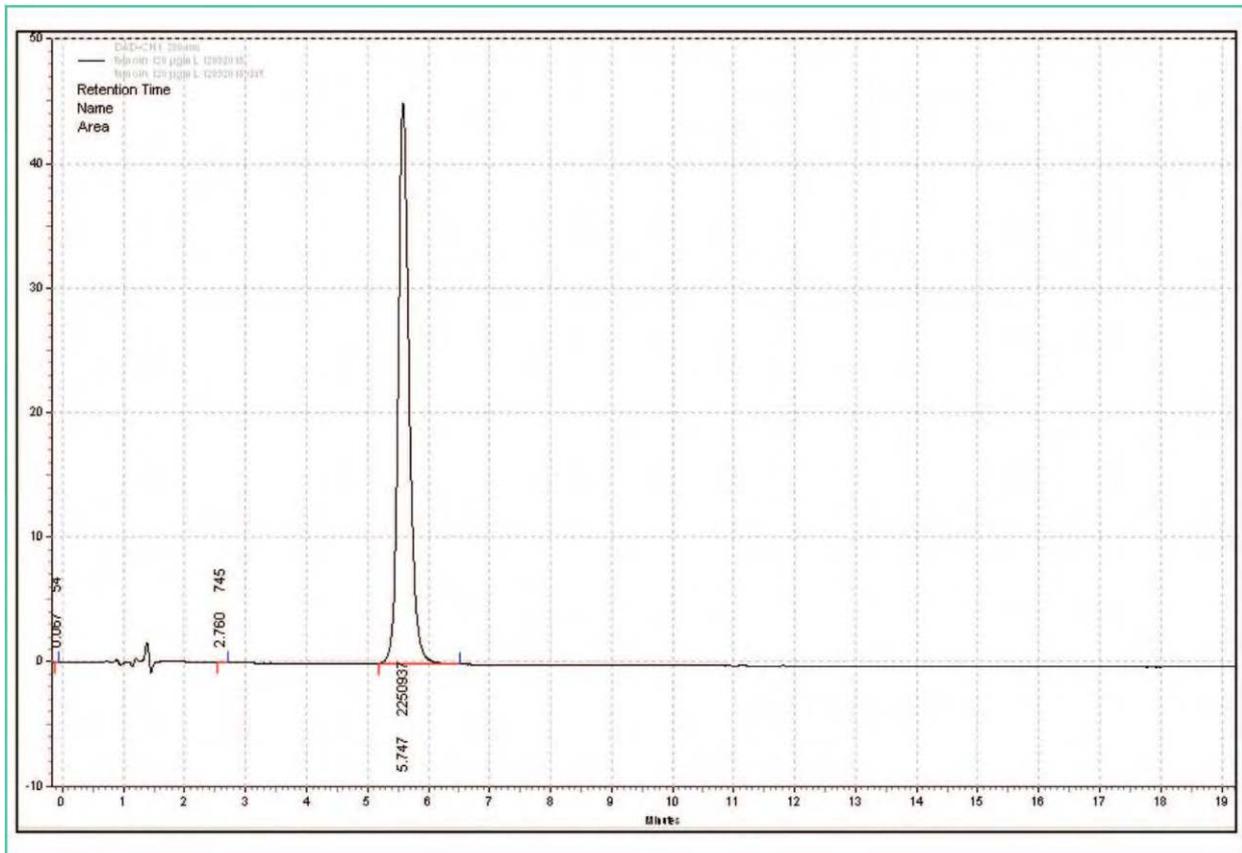


Figure 1. Chromatogram of norepinephrine 120 µg/mL in ultrapure water without stressed conditions. Chromatogramme d'une solution de noradrenaline à 120 µg/mL diluée dans de l'eau ultra-pure sans conditions de dégradation.

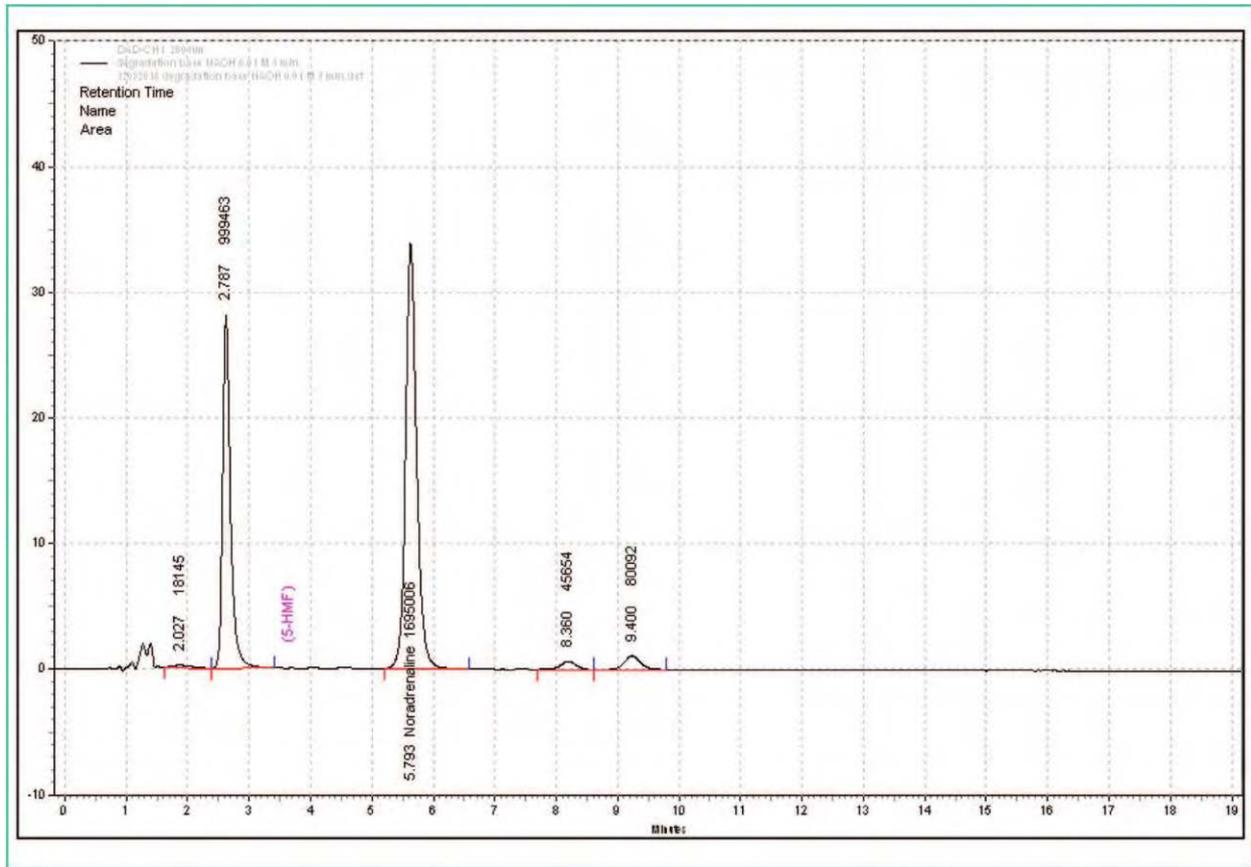


Figure 2. Chromatogram of norepinephrine 120 µg/mL in ultrapure water after alkaline stressed conditions (NaOH 0.01 M, 5 min).
Chromatogramme d'une solution de noradrénaline à 120 µg/mL, diluée dans de l'eau ultrapure dans des conditions de stress alcalines (NaOH 0,01 M, 5 min).

Table 1 Mass balance of norepinephrine solutions after various stressed degradations.
Bilan massique de solutions de noradrénaline après des dégradations forcées.

Peaks	Retention time (minutes)	Relative retention	Without stressed degradation	Area						
				Acidic degradation		Alkaline degradation		Heat degradation		
				HCl	0.5 M 6 h	NaOH	0.01 M 5 min	100 °C	6 h	
Norepinephrine	5.75	1.00	2250937	2044681		1695006		2004918		
1	2.35	0.41						6108		
2	2.79	0.48		282586		999463				
3	3.09	0.54						8434		
4	3.43	0.60						2439		
5	7.63	1.33						8175		
6	8.36	1.45		52782		45654		12243		
7	9.40	1.64		69422		80092		15606		
Mass balance			2250937	2449471		2820215		2057923		
% degradation				9.2%		24.7%		10.9%		

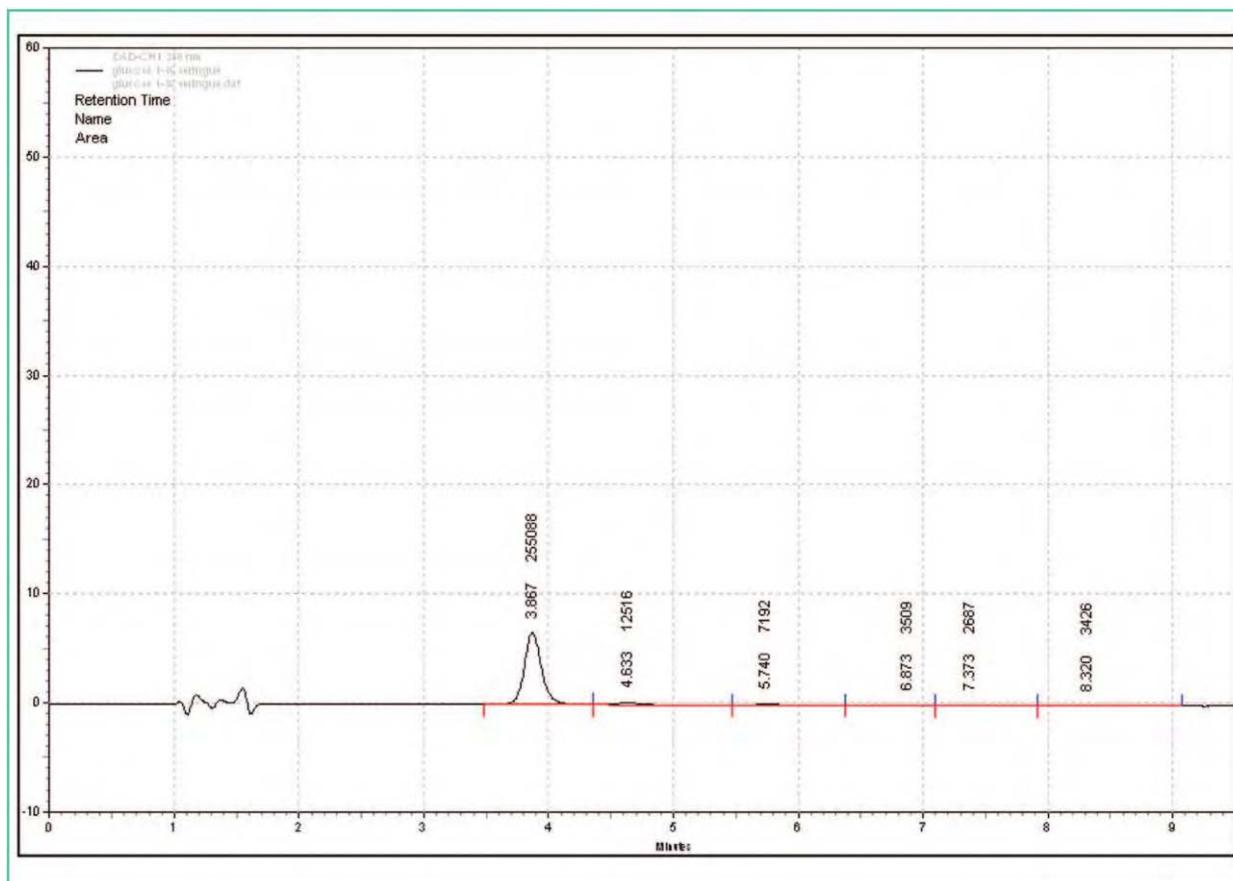


Figure 3. Chromatogram of a glucose 5% solution.
Chromatogramme d'une solution de glucose 5%.

Table 2 Stability of norepinephrine diluted in glucose 5% (G5%).
Stabilité de la noradrénaline diluée dans du glucose 5% (G5%).

Light conditions	Concentration (mg/mL)	Syringe	Mean % of initial concentration ± SD ^a %			
			0h	6h	24h	48h
Not protected from light	0.5	S1	100.00 ± 1.15	101.01 ± 0.18	97.07 ± 1.34	95.97 ± 1.03
		S2	100.00 ± 1.41	102.56 ± 0.27	99.56 ± 0.18	99.33 ± 0.61
		S3	100.00 ± 1.25	101.15 ± 0.38	100.52 ± 0.41	99.43 ± 0.16
	1.16	S1	100.00 ± 0.28	99.56 ± 0.87	99.06 ± 0.34	98.41 ± 0.04
		S2	100.00 ± 0.14	100.97 ± 0.57	99.74 ± 0.55	98.79 ± 0.15
		S3	100.00 ± 0.11	100.65 ± 0.83	99.28 ± 0.27	99.14 ± 0.46
Protected from light	0.5	S1	100.00 ± 0.41	100.36 ± 0.62	99.97 ± 0.99	98.77 ± 0.58
		S2	100.00 ± 0.06	99.14 ± 0.36	99.05 ± 0.99	98.75 ± 0.25
		S3	100.00 ± 0.24	100.30 ± 0.27	100.28 ± 1.82	99.71 ± 0.15
	1.16	S1	100.00 ± 0.95	100.43 ± 0.91	99.11 ± 0.39	98.05 ± 0.60
		S2	100.00 ± 0.55	99.38 ± 0.16	96.81 ± 0.23	98.20 ± 0.37
		S3	100.00 ± 0.26	100.50 ± 0.22	99.46 ± 0.92	99.41 ± 0.74

Drug concentrations in samples taken at time zero were designated as 100%. Samples were prepared in triplicate.

^a SD = standard deviation.

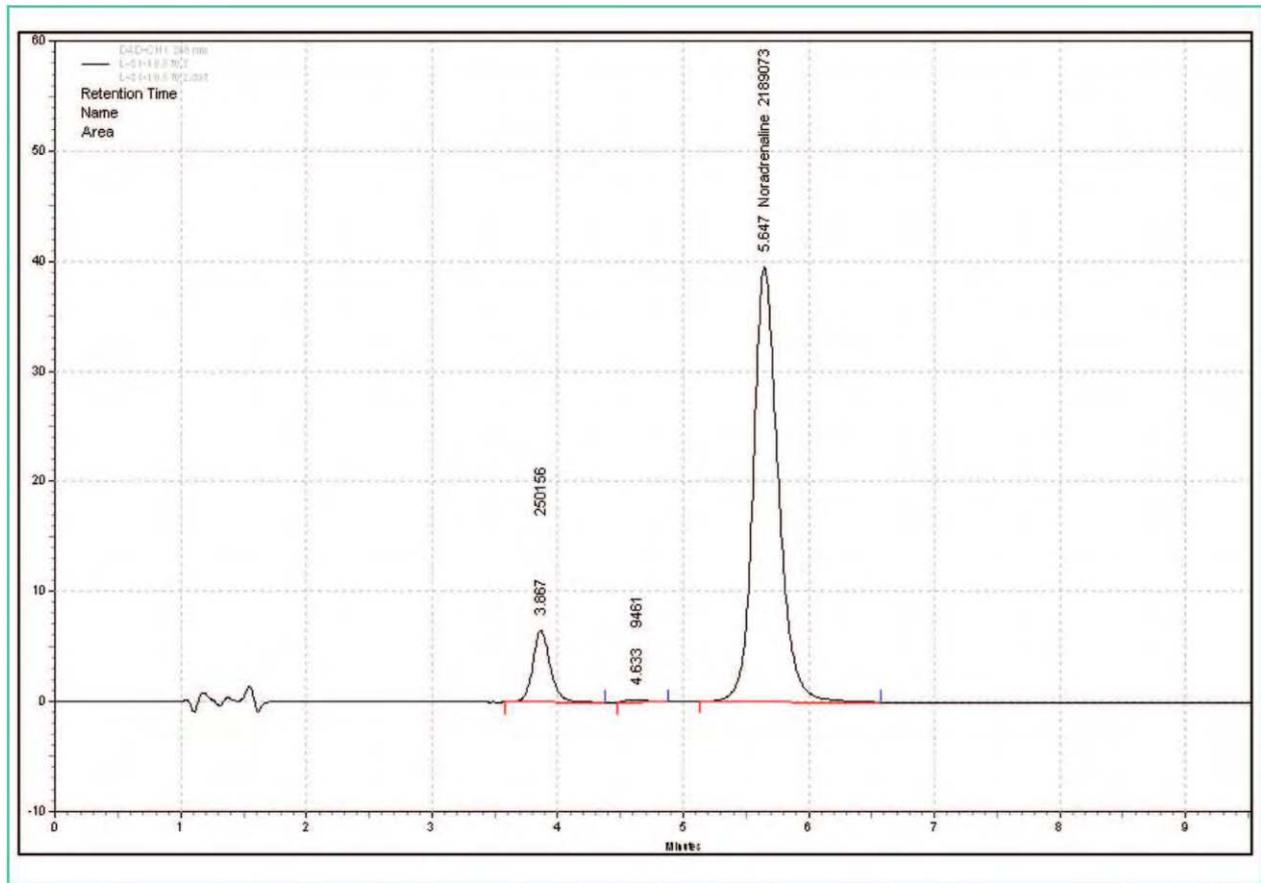


Figure 4. Chromatogram of a norepinephrine solution at 0.5 mg/mL diluted in glucose 5% after preparation.
Chromatogramme d'une solution de noradrenaline à 0,5 mg/mL diluée dans du glucose 5%, après préparation.

Table 3 pH measurements.
Mesures de pH.

Light conditions	Concentration (mg/mL)	Syringe	pH values	
			0 h Mean \pm SD ^a	48 h
Not protected from light	0.5	S1	3.62 \pm 0.03	3.63 \pm 0.03
		S2		
		S3		
	1.16	S1	3.5 \pm 0.01	3.50 \pm 0.01
		S2		
		S3		
Protected from light	0.5	S1	3.61 \pm 0.00	3.61 \pm 0.01
		S2		
		S3		
	1.16	S1	3.49 \pm 0.00	3.49 \pm 0.01
		S2		
		S3		

^a SD: standard deviation.

Results

Stability study of norepinephrine

Reversed Phase HPLC

The calibration curve was linear, the determination coefficient was 0.9997. The equation of the calibration curve was $y = 18940.8x - 61132.9$. The intra-day precision expressed as relative standard deviation (RSD) was between 0.07% and 2.65%. The intermediate precision expressed as relative standard deviation (RSD) was 1.43% at 80 $\mu\text{g/mL}$, 0.32% at 120 $\mu\text{g/mL}$ and 0.66% at 140 $\mu\text{g/mL}$.

For the evaluation of the stability in the autosample, solutions were stable with a degradation rate less than 0.3%.

The UV spectral purity of the norepinephrine peak in chromatograms of the degraded samples was compared with the spectrum of the undegraded sample of norepinephrine obtained at time 0. These procedures were in accordance with the acceptance standard.

Stability-indicating capacity was proved by using various stressed conditions. The retention time of norepinephrine was around 5.8 min. The chromatogram of norepinephrine without stressed degradation is presented in Fig. 1 and after alkaline stressed condition is presented in Fig. 2 for example.

After acidic, alkaline and heat stressed degradations, 9.2%, 24.7% and 10.9% of norepinephrine were degraded respectively. In oxidative and UV conditions, norepinephrine was not degraded after adding H_2O_2 30% or after exposition under a sun-like spectrum lamp. The mass balance and the relative retentions calculated versus the norepinephrine peak are presented in Table 1.

Chemical stability of solutions

HPLC Assay

For specificity evaluation, the chromatogram of a solution of G5% is presented in Fig. 3. A peak with a retention time of 3.8 min and a relative retention at 0.66 is observed.

The percentages of norepinephrine diluted in G5% at 0.50 mg/mL and 1.16 mg/mL after storage at 20–25 °C for various time points are shown in Table 2. The chromatogram of norepinephrine at 0.50 mg/mL after preparation is presented in Fig. 4. An additional peak was observed for each sample with a retention time of 3.8 min (relative retention at 0.66). No degradation product that appeared during stressed degradation was observed during the stability study.

pH measurements

During the stability study, no modification of pH measurements was observed. Table 3 summarizes the pH values

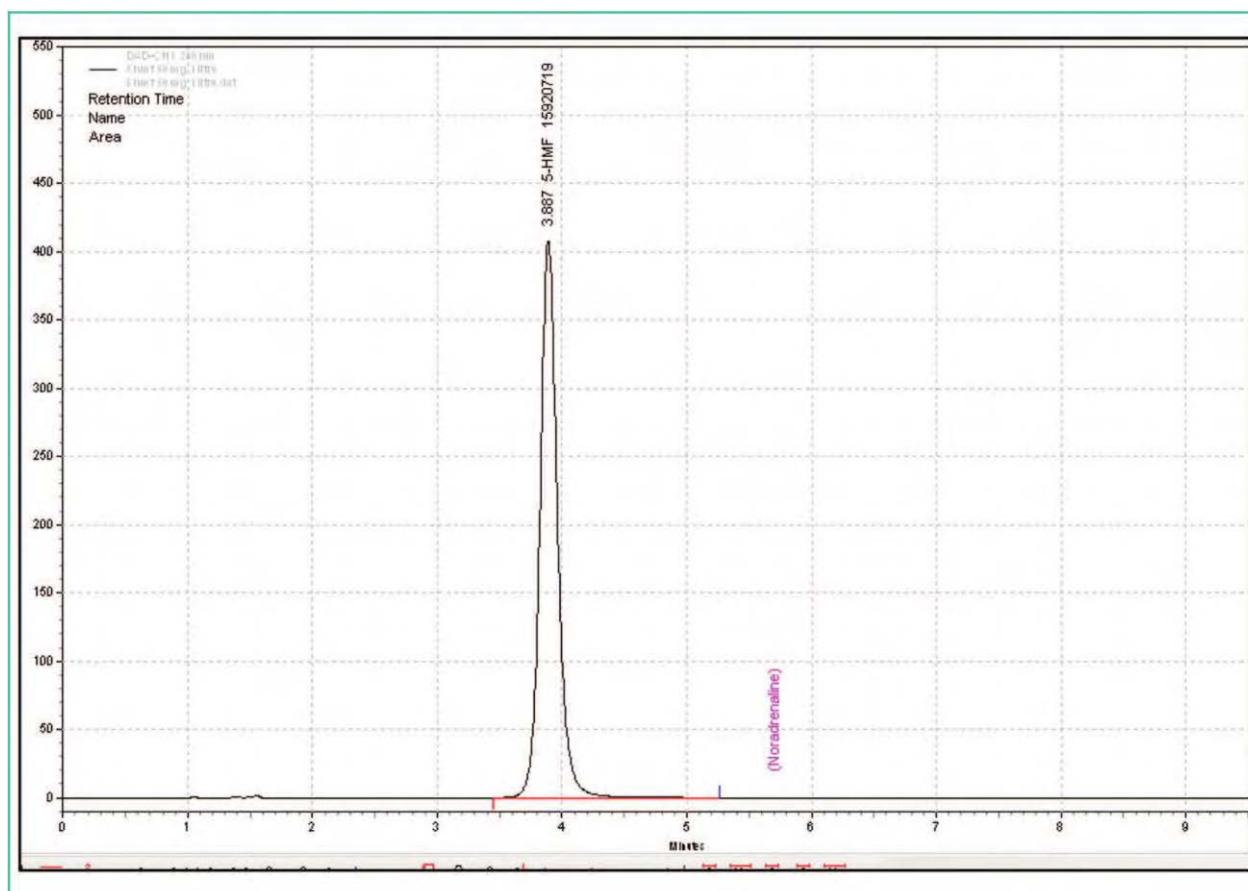


Figure 5. Chromatogram of 5-HMF at 50 mg/L in ultrapure water.
Chromatogramme d'une solution de 5-HMF à 50 mg/mL dans de l'eau ultrapure.

obtained for the 3 syringes, at each condition, after preparation and after 48 h.

Physical stability of solutions

Visual aspect

No visual modification was observed during all the stability study. Solutions remained limpid, without change of colour, precipitation or gas formation.

Subvisual evaluation

Concerning turbidity assays, no change was observed. Whatever the storage conditions and the concentrations, values of absorbance at 350, 410 and 550 nm remained inferior to 0.010 AU.

Discussion

This study demonstrated that solutions of norepinephrine at 0.50 and 1.16 mg/mL, diluted in G5%, with or without protection from light, retained more than 95.0% of the initial concentration after a 48-hour storage at 20–25 °C. This result is in accordance with a poster realised by Velghe et al. [11]. They determined a 28-day stability for norepinephrine at 0.2 and 0.5 mg/mL in 0.9% NaCl and G5%.

Walker et al. observed a better stability with solutions of norepinephrine protected from light in comparison with solutions not protected [4]. In our stability study, we have not observed differences between results obtained for solutions protected or not from light. Light seems to have an impact less important for high concentrations of norepinephrine solutions than for diluted solutions.

During the evaluation of the specificity, a G5% solution was analysed by HPLC and a peak was observed on the chromatogram with a retention time of 3.8 min. This peak was absent during the evaluation of the linearity, repeatability and the intermediate precision of the analytical method because all samples of norepinephrine were diluted in ultrapure water. During the stability study, norepinephrine was diluted in G5% and an additional peak with a retention time of 3.8 min was equally observed on chromatograms.

For the identification of this additional peak, a solution of 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) at 0.05 mg/mL in ultrapure water was prepared and analysed by HPLC. 5-HMF is a product formed during thermal processing or heat sterilization of glucose. The maximum absorption of 5-HMF was obtained at a wavelength of 284 nm, which is close to the wavelength used by our analytical method for the determination of norepinephrine (280 nm) [12]. The analysis by HPLC of this solution showed a peak of 5-HMF with a retention time of 3.8 min as observed in Fig. 5. The spectrum of 5-HMF was identical to the spectrum of the peak at 3.8 min observed in chromatograms of norepinephrine solutions diluted in G5% and the chromatogram of the G5% solution. The additional product with a retention time of 3.8 min observed on the chromatogram of norepinephrine diluted in G5% during the stability study is identified as 5-HMF.

In solutions of norepinephrine at 0.50 and 1.16 mg/mL diluted in G5%, 5-HMF was stable in time. For this stability study, a glass vial of G5% was used. We analysed by HPLC solutions of G5% contained in different containers (Ecoflac[®], BBraun, batch: 18101450; Easyflex[®], MacoPharma, batch:

17A11F; Viaflo[®], Baxter, batch 18F13E4B). In all cases, we observed the peak of 5-HMF on chromatograms in different proportions. We prepared a solution of glucose at 5 g/100 mL with 5 g of glucose precisely weighed (D (+)- Glucose anhydrous, VWR Chemicals[®], batch: 16K104113). After analysis by HPLC of this solution, no peak with a retention time of 3.8 min was observed. This difference confirms that the peak of 5-HMF was in relation with the sterilization process of the G5%, used to prepare the syringes.

Conclusion

Norepinephrine diluted in G5% at 0.50 mg/mL and 1.16 mg/mL was physically and chemically stable over a period of 48 hours at room temperature. These stability data of highly concentrated solutions provide additional knowledge to assist intensive care services in daily practice.

Financial support and sponsorship

None.

Presentation

Preliminary data accepted as a poster during the 24th EAHP Congress in Barcelona, Spain, in March 2019 – D'Huart Elise, Vigneron Jean, Demore Béatrice, University hospital of Nancy, France.

Acknowledgments

Assistance with the study: Thank you to Jacques Kuhlélé for reading through it all and making corrections. Thank you to Franck Blaise, Nathalie Sobalak and Hubert Zenier for their technical assistance and their help during this study.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Norepinephrine sulphite-free 2 mg/mL. Solution for solution for infusion. Summary of Product Characteristics. Updated June 2016. Mylan.
- [2] Peddicord TE, Olsen KM, ZumBrunnen TL, Warner DJ, Webb L. Stability of high-concentration dopamine hydrochloride, norepinephrine bitartrate, epinephrine hydrochloride, and nitroglycerin in 5% dextrose injection. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:1417–9.
- [3] Baumgartner TG, Knudsen AK, Dunn AJ, Kilroy RA. Norepinephrine stability in saline solutions. *Hosp Pharm* 1988;23:44–59.
- [4] Walker SE, Law S, Garland J, Fung E, Iazetta J. Stability of norepinephrine solutions in normal saline and 5% dextrose in water. *Can J Hosp Pharm* 2010;63(2):113–8.
- [5] Brustugun J, Kristensen S, Tonnesen HH. Photostability of sympathomimetic agents in commonly used infusion media in the absence and presence of bisulfite. *PDA J Pharm Sci Technol* 2004;58(6):296–308.

- [6] Allwood MC. The stability of four catecholamines in 5% glucose infusions. *J Clin Pharm Ther* 1991;16:337–40.
- [7] International Conference on Harmonisation. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf [accessed 23 February 2018].
- [8] Metha AC. Practice research: strategies for stability studies on hospital pharmaceutical preparations. *Int J Pharm Pract* 1993;2:49–52.
- [9] Sautou V, Brossard D, Chedru-Legros V, Craustre-Manciet S, Fleury-Souverain S, Lagarce F, et al. Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations. SFPC and GERPAC. 1st ed; 2013, 75 p https://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_stabilite_anglais.pdf.
- [10] Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron V, Trittler R, et al. Guidelines for the practical stability studies of anti-cancer drugs: a European consensus conference. *Ann Pharm Fr* 2011;69(4):221–31.
- [11] Velghe C, Genay S, Feutry F, Barthélémy C, Décaudin B, Odou P. Stabilité de la noradrénaline conditionnée en poche et en seringue aux concentrations thérapeutiques usuelles. Poster presented at Hopipharm 2016 at Clermont-Ferrand, France; 2016. www.stabilis.org [Accessible on 02 November 2018].
- [12] Zhang H, Ping Q, Zhang J, Li N. Determination of Furfural and Hydroxymethyl furfural by UV Spectroscopy in ethanol-water hydrolysate of Reed. *J Bioresources Bioproducts* 2017;2(4):170–4.

Annexe 10 : Communication affichée présentée lors du 24th congrès de l'EAHP (mars 2019), intitulée *Physicochemical stability of Norepinephrine bitartrate in Polypropylene Syringes at High Concentrations for Intensive Care Units*.



Physicochemical stability of Norepinephrine bitartrate in Polypropylene Syringes at High Concentrations for Intensive Care Units



INFOSTAB

Barcelone (Spain)
27-29th, March 2019

E. D'Huart, J. Vigneron, B. Demoré.

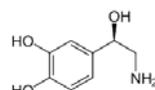
Pharmacy- University Hospital of Nancy - Rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

elise.dhuart@stabilis.org



Introduction

Norepinephrine is usually used in emergency situations as in intensive care units (ICUs) for the restoration of blood pressure. High doses at 3 to 5 µg/kg/min can be used in the treatment of septic or hemorrhagic shock.



Objectives

Physicochemical stability studies of norepinephrine solutions

- **Concentrations** : 0.5 and 1.16 mg/mL
- **Container**: polypropylene syringes
- **Solvent**: Glucose 5 % (G5%)
- **Storage** : 20-25°C, protected and unprotected from light
- **Analysis** after preparation, and after 6, 24 and 48 hours.

Materials and Method

Chemical stability

- ① **RP-HPLC with DAD detector at 280 nm**
 - **Column**: C18 LiChrospher® 12.5 cm, particle size=5 µm at 25°C
 - **Mobile phase**
Mixture of acetonitrile and 0.05 M phosphoric acid containing 1 mg/mL of heptane sulfonic acid sodium salt
 - **Flow rate** at 1 mL/min
 - **Injector temperature** at 20 °C
 - **Injection volume**: 10 µL

② Validation of the method as recommended by ICH Q2(R1)

▪ Forced degradation

Acidic degradation	Alkaline degradation	Heat degradation
HCl 0.5M 6 hours	NaOH 0.01M 5 min	100 °C 6 hours

- **Linearity** : standard curve with 5 points : 80-160 µg/mL
- **Repeatability and intermediate precision**

③ pH measurement (Bioblock Scientific pH meter)

Physical stability

- **Visual examination** : change of colour, precipitation, gas formation
- **Subvisual examination** : turbidimetry by spectrophotometry at 350, 410 and 550 nm (Safas Monaco UV m²)

➡ 3 syringes for each condition (S1 – S2 – S3)

Results

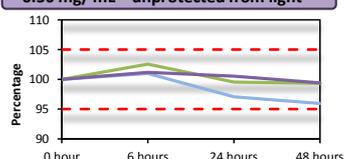
① Validation : RP-HPLC method

- **Linearity** : R²>0.999
- **Repeatability and intermediate precision** : CV<3 %

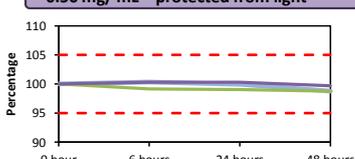


② Chemical stability –HPLC

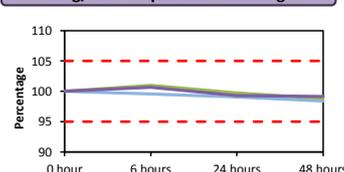
0.50 mg/ mL – unprotected from light



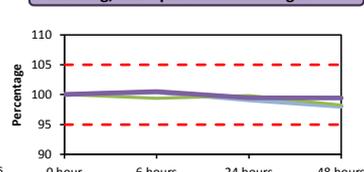
0.50 mg/ mL – protected from light



1.16 mg/ mL – unprotected from light



1.16 mg/ mL – protected from light

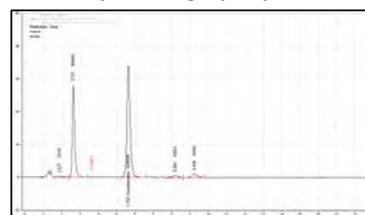


pH measurement : no modification
[8.78-9.06]

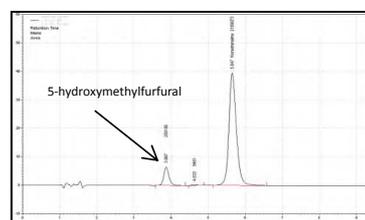
③ Physical stability

- Visual aspect : no modification
- Subvisual aspect : no modification

▪ Stability indicating capacity



Chromatogram of norepinephrine 120 µg/mL in ultrapure water after alkaline stressed conditions.



Chromatogram of a norepinephrine solution diluted in glucose 5% after preparation.

Conclusion

Norepinephrine at 0.50 mg/mL and 1.16 mg/mL in G5%



Stable for 48 hours at 25°C
Protected or not from light



Additional knowledge to assist ICUs in daily practice

Annexe 11: Données acceptées pour publication. *D'Huart E, Vigneron J, Charmillon A, Clarot I, Demoré B. Physicochemical stability of Vancomycin at High Concentrations in Polypropylene Syringes for Intensive Care Units. Can J Hosp Pharm 2019.*

**Physicochemical stability of Vancomycin at High Concentrations in
Polypropylene Syringes for Intensive Care Units.**

D'Huart E¹, Vigneron J¹, Charmillon A², Clarot I³, Demoré B^{1,4}.

¹ Pharmacy Department, University Hospital of Nancy, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

² Infectious and Tropical Diseases Service, University Hospital of Nancy, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

³ Université de Lorraine, CITHEFOR, Nancy, France.

⁴ Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, Nancy, France.

Address

Contact for correspondence: Elise d'Huart

Pharmacy Department

Centre Hospitalier Universitaire

Hôpital Brabois Adultes

Allée du Morvan

F-54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Tel: +33 3 83 15 44 10

Fax: +33 3 83 15 35 27

dhuartelise@gmail.com

ABSTRACT

Background

In severe infections, high concentration vancomycin solutions may be administered by continuous infusion. The dose of vancomycin may be 60 mg/kg/day.

Objectives

To study the feasibility to prepare vancomycin solutions between 40 and 83.3 mg/mL. To study the action of an electric syringe pump (ESP) on the physical stability. To study the stability of vancomycin at 62.5 and 83.3 mg/mL, in 0.9% sodium chloride (0.9% NaCl) or 5% glucose (D5W) up to 48 hours at room temperature.

Methods

For the first objective, three batches were prepared: (1) four syringes of vancomycin in 0.9% NaCl at concentrations between 40 and 83.3 mg/mL; (2) six syringes at 83.3 mg/mL in 0.9% NaCl, and D5W; (3) thirty syringes at 83.3 mg/mL in D5W. Visual aspect was evaluated for all batches, subvisual aspect for batches (1) and (2). Evaluation was performed over 24 hours for (1) and 48 hours for (2)-(3). One syringe of vancomycin 83.3 mg/mL for both solvents was inserted into an ESP. A visual evaluation was performed on solutions collected after infusion through the ESP and in the infusion line.

Chemical stability was evaluated by HPLC. Physical stability, pH and osmolality were investigated.

Results

No physical modification was observed for all batches and after the action of the ESP. In 0.9% NaCl, vancomycin at 62.5 and 83.3 mg/mL retained more than 90% of the initial concentration after 48 and 24 hours respectively. Precipitates were visible after 48 hours for vancomycin 83.3 mg/mL in 0.9% NaCl. In D5W, vancomycin at 62.5 and 83.3 mg/mL retained more than 90% of the initial concentration after 48 hours.

Conclusion

The ESP does not cause precipitation. Vancomycin in D5W at 62.5 and 83.3 mg/mL was stable over 48 hours at room temperature. Precipitations occurred in 0.9% NaCl. D5W is recommended as solvent.

Keywords: vancomycin ; intensive care unit ; HPLC ; stability.

INTRODUCTION

Vancomycin is an antibiotic of the glycopeptide family produced by a soil bacterium, *Amycolaptopsis orientalis*. Vancomycin kills bacteria in a time-dependent manner which means that the amount of time bacteria are exposed to a sufficiently high concentration is key to treatment success [1]. This antibiotic is used to treat different bacterial infections such as infective endocarditis due to *Staphylococcus* for penicillin-allergic patients or Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [2]. In this case, the recommended dose of vancomycin is 30-60 mg/kg/day. For MRSA osteoarticular infections, the recommended dose of vancomycin is also 60 mg/kg/day [3].

In emergency clinical situations such as intensive care units (ICUs), optimal concentrations of vancomycin must be achieved rapidly and maintained over time. ICUs often use high concentrations of drug solutions with a minimum volume to avoid fluid overload. Wysocki *et al.* demonstrated that continuous infusion allowed rapid target concentration [4]. In clinical practice, a loading dose followed by a continuous infusion can be performed. [1].

Manufacturers determined a 48-hour stability for vancomycin diluted in 0.9% sodium chloride (0.9% NaCl) at 5 mg/mL, at 25°C [5,6]. The final concentration should not exceed 10 mg/mL. For patients with a weight around 65 kg, at the recommended dose of 60 mg/kg/day, the daily dose of vancomycin is 4 g. This solution should be diluted with 400 mL of a solvent so as not to exceed a final concentration of 10 mg/mL. For patients requiring fluid restrictions, this volume is excessive.

In the literature, different studies evaluated the stability of vancomycin at concentrations exceeding 10 mg/mL. Godet *et al.* determined a 48-hour stability for vancomycin solutions at 41.7 mg/mL diluted in 0.9% NaCl or 5% glucose (D5W) in polypropylene syringes, stored between 18 and 25°C [7]. Masse *et al.* determined a 24-hour stability for vancomycin solutions at 40 mg/mL diluted in water for injection or 0.9% NaCl in polypropylene syringes, at room temperature [8].

Longuet *et al.* explained that vancomycin diluted at a concentration of 80 mg/mL is often used in a electric syringe pump (ESP), but its safety has not been scientifically confirmed [9]. In our hospital, high doses of vancomycin can be administered over 24 hours in the ICUs, using an ESP. The volume is limited at 50 mL and usually nurses used a final volume at 48 mL, resulting to high concentrations up to 62.5 (3 grams in 48 mL of solvent) and 83.3 mg/mL (4 grams in 48 mL of solvent).

A poster presented by Masse *et al.* studied the physicochemical stability for vancomycin solutions at 80 mg/mL diluted in 0.9% NaCl in polypropylene syringes, at 22°C [10]. High performance liquid chromatography (HPLC), visual inspection, particle count and microbiological stability were investigated. The authors observed a precipitation for these solutions with an increase in the number of particles $\geq 10 \mu\text{m}$ for unfiltered vancomycin solutions. They used an ESP during 24 hours at 22°C. They didn't study the stability of vancomycin at 80 mg/mL diluted in D5W.

In our hospital, vancomycin is classically administered by intermittent infusion over one hour but also by continuous infusions of high doses in intensive care units. Consequently, the aim of this work was to validate the possibility of preparing highly-concentrated solutions for administration by continuous intravenous infusion. As for the potential risk of precipitation highlighted by Masse *et al.* [10], the first objective was to study the feasibility to prepare vancomycin solutions at concentrations between 40 and 83.3 mg/mL in polypropylene syringes in 0.9% NaCl and in D5W and to study the action of an ESP on the physical stability of vancomycin solutions at 83.3 mg/mL in 0.9% NaCl and in D5W. The second objective was to study the stability of vancomycin solutions at 62.5 mg/mL and 83.3 mg/mL, diluted in 0.9% NaCl or D5W, in polypropylene syringes after the preparation and after a 6-hour, 24-hour and 48-hour storage at room temperature.

MATERIALS AND METHODS

Feasibility of vancomycin syringes between 40 and 83.3 mg/mL

Before the stability study, we evaluated the risk of precipitation for vancomycin solutions diluted in 0.9% NaCl or D5W at different concentrations between 40 and 83.3 mg/mL in polypropylene syringes, stored at room temperature.

A first batch was realised with four syringes of vancomycin diluted in 0.9% NaCl at different concentrations: 40, 50, 58.8, 71 and 83.3 mg/mL prepared and stored at room temperature. A second batch of vancomycin syringes was studied with six syringes at 83.3 mg/mL diluted in 0.9% NaCl and six syringes at 83.3 mg/mL diluted in D5W. For three syringes, we used a spike adaptor (Chemoclave® Universal Vented Vial Spike, ICUmedical) in polycarbonate for the reconstitution of vancomycin vials of 1g and for the three others, we used a needle and

an air intake. A third batch was studied with 30 syringes of vancomycin prepared at 83.3 mg/mL diluted in D5W to focus on the physical compatibility.

The three batches were visually inspected against a white background with unaided eye. For the first two batches, the subvisual aspect was investigated with the evaluation of the turbidity by using a Safas Monaco UV mc2 spectrophotometer. The absorbance was scanned at 350, 410 and 550 nm [11]. The first batch was analysed after preparation and after an 8-hour, 15-hour and 24-hour storage. The second batch was observed after preparation and after a 24 and a 48-hour storage. The third batch was analysed with a visual examination by two different technicians after a 6, 16, 24 and 48-hour storage at room temperature.

In order to check the influence of an ESP with an infusion line comprising a 0.22 μ m filter (Agilia Injectomat, Fresenius Kabi) on the limpidity before administration, a syringe of vancomycin 83.3 mg/mL diluted in 0.9% NaCl with a final volume of 48 mL was inserted into the ESP. We added an extension for infusion (Doran International, PPCAV, 160 cm, VR=1.334 mL, \varnothing = 1.0x3.0 mm, batch: 261801P) with a 0.2 μ m filter (Codan France, batch: K73791-1) on the syringe. The same process was repeated by using D5W as solvent. The flow was 25 mL/h. The visual evaluation was performed on vancomycin solutions collected and in the infusion line.

Stability study of vancomycin

Preparation of test solutions

Stability study in polypropylene syringes: for the preparation of the concentration at 62.5 mg/mL, three vials of vancomycin 1g (Vancomycin 1g Sandoz®, batch: EC0107) were reconstituted with 16 mL of 0.9% NaCl (Easyflex® 0.9% NaCl 500 mL, MacoPharma, batch: 18B01B) or D5W (Easyflex D5W 500 mL, MacoPharma, batch: 17I12D). These solutions were stored in polypropylene syringes (BD Plastipak™, 50 mL Luer-lock, batch: 1803236). For the preparation of the concentration at 83.3 mg/mL, four vials of vancomycin 1g were reconstituted with 12 mL of 0.9% NaCl or D5W. The final volume of the syringe was 48 mL. Three syringes were prepared for each concentration and each solvent. The syringes were stored at room temperature (20-25°C), not protected from light.

HPLC Assay

Vancomycin solutions were analysed by a stability-indicating reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC) method with photodiode array detection [8].

The HPLC system consisted of an ELITE LaChrom VWR/Hitachi plus autosampler, a VWR photodiode array (PDA) detector L-2455 and a VWR L-2130 HPLC-pump. Data was acquired and integrated by using EZChrom Elite (VWR, Agilent). The column used was LiChrospher® 100 RP-18, LiChroCART® 125-4, 12.5 cm in length and 5 µm particle size (Analytical Chromatography, Merck). The mobile phase was constituted of 8% acetonitrile (VWR Chemicals, batch: D7G058267G, D5N045046A) and 92% KH₂PO₄ (Monopotassium phosphate Merck, batch: AM09735277618) buffer at 0.1 M, adjusted at pH 3.5 with orthophosphoric acid 85% (VWR Chemicals, batch: 15D200503). Water for chromatography was obtained from a reverse osmosis system (Millipore Iberica, Madrid, Spain).

The flow rate was set at 1.5 mL/minute, with an injection volume of 10 µL. The detection wavelength was set at 220 nm. The temperature of the injector was set at 15°C and the temperature of the column oven at 30°C. The calibration curve was constructed from plots of peak area versus concentration. The linearity of the method was evaluated for five concentrations (50, 75, 100, 125 and 150 µg/mL).

A solution of vancomycin 1 mg/mL was prepared with 100.0 mg of vancomycin precisely weighed (Vancomycin 125 mg Sandoz®, batch: DA0012) and diluted in 100.0 mL of the mobile phase. This solution at 1 mg/mL was used to realise standard curves by dilution with the mobile phase. The intra-day reproducibility was evaluated as recommended by the Q2 (R1) guideline of the International Conference on Harmonisation (ICH) [12], using three determinations for each concentration at 50, 100 and 150 µg/mL. For interday precision, three determinations for each concentration at 50, 100 and 150 µg/mL of vancomycin solutions were assayed daily on three different days. To demonstrate the specificity of the method and the absence of interaction between vancomycin and the solvent, a solution of 0.9% NaCl and D5W was analysed by HPLC.

The stability-indicating capability was evaluated by analysing forced degraded vancomycin solutions.

Acidic conditions: one mL of a 400 µg/mL vancomycin solution (Vancomycin 125 mg Sandoz®, batch: DA0012) was diluted with 1.0 mL HCl 1.0 M (VWR Chemicals, batch: 17110005), stored at 20-25°C for 16 hours, neutralised by 1.0 mL of NaOH 1.0 M (VWR Chemicals, batch: 17110003) and diluted with 1.0 mL of the mobile phase to obtain a theoretical concentration of 100 µg/mL.

Alkaline degradation: one mL of a 400 µg/mL vancomycin solution was diluted with 1.0 mL NaOH 1.0 M, stored at 20-25°C for 60 minutes, neutralised by 1.0 mL of HCl 1.0 M and diluted with 1.0 mL of the mobile phase to obtain a theoretical concentration of 100 µg/mL.

Oxidative degradation: one mL of a 400 µg/mL vancomycin solution was diluted with H₂O₂ 3.0% (hydrogen peroxide 30%, Merck, batch : K48743810713) or H₂O₂ 30.0% 1.0 mL stored at 20-25°C for one hour and diluted with 2.0 mL of the mobile phase to obtain a theoretical concentration of 100 µg/mL.

Heat degradation: a solution of 100 µg/mL vancomycin was exposed to a temperature of 80°C for 6 hours.

The Diode Array Detector allows the evaluation of the UV spectrum of the chromatographic column effluent every 0.4 second, thus allowing evaluation of the UV purity of an eluting peak. Variations in the UV spectrum over the elution profile of the peak of interest would indicate that the peak is contaminated, that the analytical method does not separate vancomycin from its degradation products, and that the method is therefore unsuitable [13].

The evaluation of the stability of the diluted sample in the autosampler was performed. Solutions of vancomycin diluted in ultrapure water were stored in the autosampler at 15 °C. Vancomycin concentration was evaluated at different times up to 24 hours.

Sample dilution for analysis by RP-HPLC

At each time of the analysis, 5 mL were removed from each syringe. The solutions were diluted before analysis with the mobile phase to obtain a concentration at 100 µg/mL (middle of the standard curve) for syringes at 62.5 mg/mL and 83.3 µg/mL.

Samples were prepared in triplicate for each syringe. After dilution, each sample was analysed by RP-HPLC. This process was repeated after 6, 24 and 48 hours.

Total run time was set at 15 minutes.

Chemical stability was defined as not less than 90.0% of the initial vancomycin concentration and in relation with the evolution of potential degradation products [12,14].

pH measurement

pH measurement was performed using a Bioblock Scientific pH meter. Analysis was carried out for each concentration and each solvent after preparation and after 6, 24 and 48 hours. pH values were considered to be acceptable if they did not vary by more than 1.0 pH unit from the initial measurement [14]. We measured pH for each syringe, for each condition.

Osmolality

Osmolality was measured for each syringe at each moment of the analysis with an osmometer (Micro-Osmometer Automatic, Roebling Type 13/13 DR autocal). Before each

measurement, the osmometer was calibrated with a quality control solution (300 mOsm/kg) provided by the manufacturer.

Determination of physical stability

Physical stability was defined as the absence of particulate formation, haze, colour change and gas evolution [11]. The samples were visually inspected against a white/black background with the unaided eye by two different technicians after the preparation, after a 6, 24, 48-hour storage and after 5 days. The subvisual aspect was assessed after manual agitation by using a Safas Monaco UV mc2 spectrophotometer. The absorbance was evaluated at 350, 410 and 550 nm [11].

RESULTS

Feasibility of vancomycin syringes between 40 and 83.3 mg/mL

No visual modification was observed for each concentration and each solvent studied at each moment of the analysis for the three batches. For the second batch, there were no differences in the visual aspect of syringes with a needle and an air intake or with a spike adaptor. Concerning turbidity assays, for the first two batches and for the two solvents, the maximum variation obtained at 350, 410 and 550 nm between the moment of assay and the preparation of syringes was less than 0.04, 0.02 and 0.02 AU respectively.

After the use of the ESP, no visual precipitation was observed for vancomycin at 83.3 mg/mL in 0.9% NaCl and D5W.

Stability study of vancomycin

Reversed Phase HPLC

The calibration curve was linear, the determination coefficient was 0.9995. The equation of the calibration curve was $y = 68080.75733x - 339239.933$. The intra-day precision expressed as relative standard deviation (RSD) was between 0.22% and 1.37%. The intermediate precision expressed as relative standard deviation (RSD) was 2.48% at 50 µg/mL, 1.70% at 100 µg/mL and 2.33% at 150 µg/mL.

For the evaluation of the stability in the autosampler, solutions were stable with a degradation rate less than 1%.

The UV spectral purity of the vancomycin peak in chromatograms of the degraded samples was compared with the spectrum of the undegraded sample of vancomycin obtained at time 0. These procedures were in accordance with the acceptance standard.

Stability-indicating capacity was proved by using various stressed conditions. The retention time of vancomycin was around 7.2 minutes. The chromatogram of vancomycin without stressed degradation is presented in figure 1 and after alkaline stressed conditions is presented in figure 2 for example.

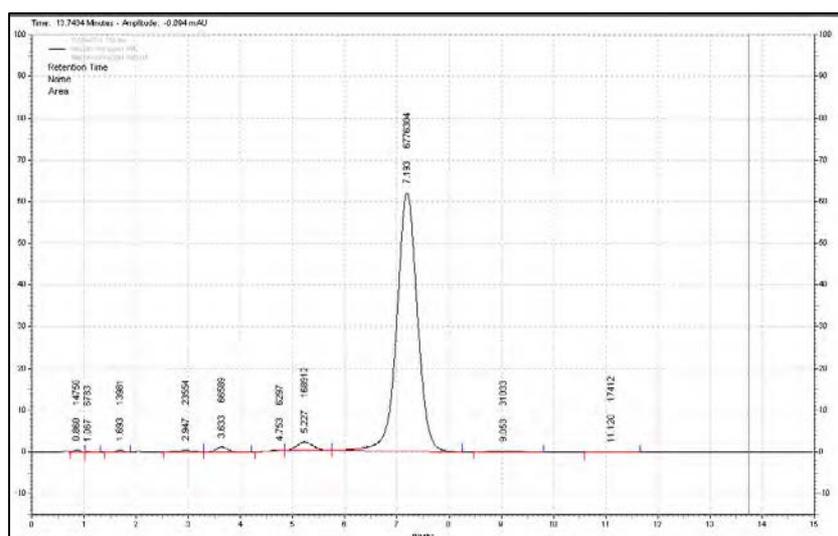


Figure 1 : Chromatogram of vancomycin 100 µg/mL without stressed conditions.

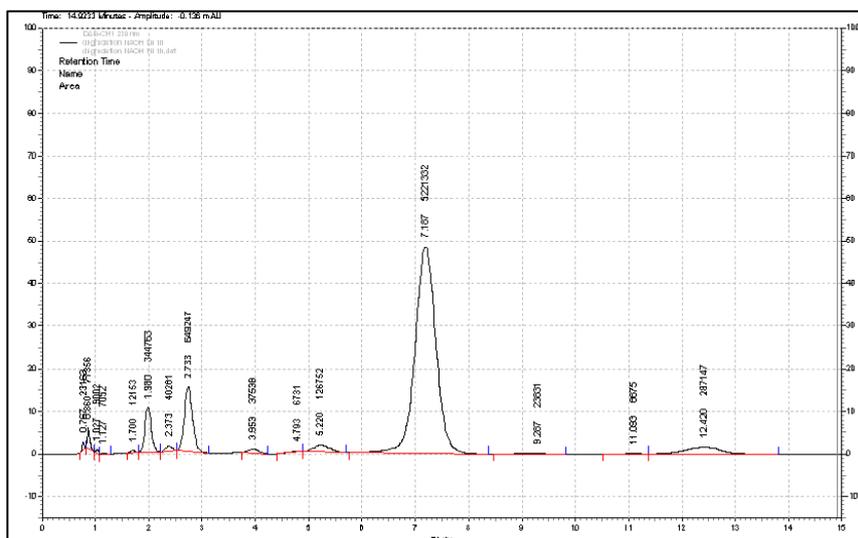


Figure 2 : Chromatogram of vancomycin 100 µg/mL after alkaline stressed conditions (NaOH 1.0 M, 1h)

After acidic, alkaline and heat stressed degradations, 25%, 23% and 14% of vancomycin were degraded respectively. In oxidative conditions, vancomycin was not degraded. The mass balance and the relative retentions of degradation products versus the vancomycin peak are presented in table 1.

Table 1 : Mass balance of vancomycin solutions after various stressed degradations.

Peaks (n°)	Retention time (minutes)	Relative retention	Area						
			Without stressed degradation	Acidic degradation			Alkaline degradation		Heat degradation
				HCl	1.0M	16 h	NaOH	1.0 M	60 min
Vancomycin	7.19	1.00	6 776 304	5 083 649			5 221 332		5 807 582
1	0.86	0.12	14 750	37 974			20 173		
2	1.06	0.15	6 783						
3	1.69	0.24	13 981	13 154			12 153		9 990
4	1.98	0.28		21 855			344 763		
5	2.07	0.29							9 509
6	2.37	0.33					40 281		
7	2.74	0.38		12 884					252 400
8	2.96	0.41	23 554						
9	3.63	0.51	66 589	20 029			37 538		788 716
10	5.23	0.73	168 912	135 190			126 752		155 835
11	9.05	1.26	31 033						
12	9.29	1.29					23 831		
13	9.45	1.31							138 086
14	11.12	1.55	17 412	1 148 901			8 675		
15	12.42	1.73					287 147		
Total Mass balance			7 119 318	6 473 636			6 102 472		7 182 291
% degradation				25%			23%		14%

The different conditions tested allow a good separation and detection of degradation products. The degradation is near to 20 % as recommended by the guideline edited by two French Societies (French Society of Clinical Pharmacy (SFPC) and the Group of Evaluation and Research for Protection in Areas Under Control (GERPAC) [14].

Chemical stability of solutions

HPLC Assay

The percentages of vancomycin diluted in 0.9% NaCl or D5W at 62.5 mg/mL and 83.3 mg/mL after storage at 20-25°C for various time points are shown in table 2.

Table 2 : Stability of vancomycin diluted with 0.9% sodium chloride (NaCl 0.9%) or 5% glucose (D5W).

Solvent	Concentration (mg/mL)	Syringe	Mean % of initial concentration \pm SD*%			
			0 hour	6 hours	24 hours	48 hours
NaCl 0.9%	62.5	S1	100.00 \pm 2.01	100.84 \pm 1.53	101.71 \pm 1.79	100.50 \pm 0.59
		S2	100.00 \pm 0.51	98.58 \pm 0.87	100.07 \pm 0.58	99.52 \pm 1.65
		S3	100.00 \pm 0.92	99.87 \pm 1.21	100.41 \pm 0.10	98.44 \pm 0.63
	83.3	S1	100.00 \pm 2.00	100.32 \pm 1.94	96.84 \pm 0.58	ND
		S2	100.00 \pm 2.09	99.09 \pm 0.47	99.89 \pm 1.47	ND
		S3	100.00 \pm 0.30	98.78 \pm 0.19	98.36 \pm 0.85	ND
D5W	62.5	S1	100.00 \pm 0.59	98.47 \pm 0.68	97.05 \pm 1.04	91.79 \pm 2.57
		S2	100.00 \pm 0.37	99.67 \pm 1.29	98.59 \pm 1.02	94.91 \pm 1.31
		S3	100.00 \pm 0.46	99.80 \pm 0.52	99.05 \pm 1.11	97.02 \pm 0.40
	83.3	S1	100.00 \pm 2.13	102.08 \pm 0.12	89.21 \pm 3.49	100.97 \pm 0.60
		S2	100.00 \pm 1.97	99.69 \pm 0.91	98.24 \pm 1.42	101.61 \pm 0.21
		S3	100.00 \pm 0.56	100.52 \pm 0.64	100.54 \pm 0.50	100.35 \pm 0.80

Note: Drug concentrations in samples taken at time zero were designated as 100%. SD=Standard Deviation. Samples were prepared in triplicate. ND: Not determined because of the presence of a precipitate

No degradation product that appeared during stressed degradation was observed during the stability study. We observed peaks n°3, 9 and 10 with a relative retention at 0.24, 0.51 and 0.73 respectively. These peaks were constant between the preparation and after 24 or 48 hours.

pH measurements

No significant pH modification was observed during the whole stability study. For vancomycin solutions at 62.5 mg/mL and 83.3 mg/mL in NaCl 0.9%, means of pH values were 3.57 \pm 0.02 and 3.54 \pm 0.02 respectively. For vancomycin solutions at 62.5 mg/mL and 83.3 mg/mL in D5W, means of pH valued were 3.26 \pm 0.16 and 3.32 \pm 0.14 respectively during the stability study.

Osmolality

No significant modification was observed during all stability studies. Osmolality is slightly lower using 0.9% NaCl as solvent than D5W. Osmolality measurements with 0.9% NaCl are between 337 and 351 mOsm/kg at 62.5 mg/mL and between 362 and 378 mOsm/kg at 83.3 mg/mL. With D5W, osmolality measurements are between 363 and 383 mOsm/kg at 62.5 mg/mL and between 379 and 409 mOsm/kg at 83.3 mg/mL.

Physical stability of solutions

Visual aspect

Vancomycin syringes at 83.3 mg/mL, diluted in 0.9% NaCl presented precipitates after a 48-hour storage (figure 3). These syringes were visually observed again after 5 days of storage, and an extensive white precipitate was visible for all three syringes as shown in figure 4.

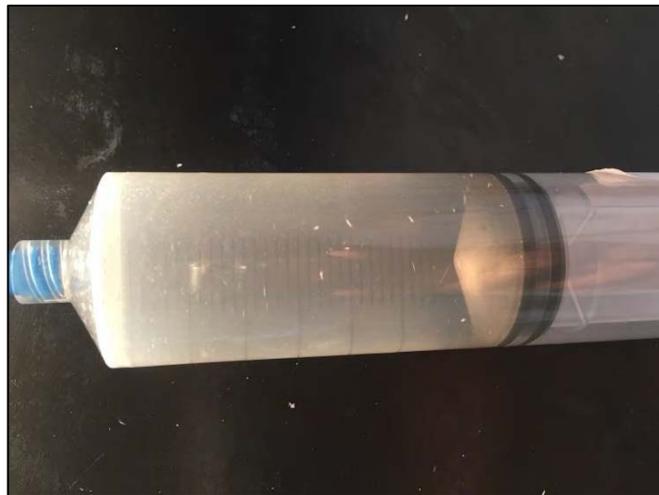


Figure 3 : Vancomycin syringes at 83.3 mg/mL diluted in 0.9% NaCl, after a 48-hour storage.

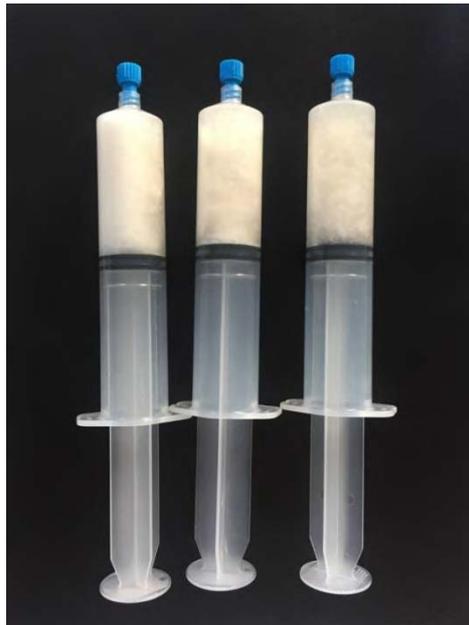


Figure 4 : Vancomycin syringes at 83.3 mg/mL diluted in 0.9% NaCl after a 5-day storage.

Vancomycin solutions at 83.3 mg/mL diluted in D5W were slightly yellow but clear with no precipitate after 5 days of storage.

To confirm the absence of risk of precipitation at 83.3 mg/mL in G5%, a batch of 30 syringes at this concentration diluted in G5% was prepared and analysed with a visual examination by two different technicians after a 6, 16, 24 and 48-hour storage at room temperature. No precipitation or visual modification was observed at each time of analysis.

Subvisual evaluation

Means of absorbance values obtained for the three wavelengths are presented in Table 3.

Table 3: Means of absorbance values for vancomycin solutions during the stability study.

		Mean of absorbance values \pm SD*			
		0 hour	6 hours	24 hours	48 hours
350 nm					
62.5 mg/mL	0.9% NaCl	0.09 \pm 0.00	0.10 \pm 0.00	0.11 \pm 0.01	0.12 \pm 0.00
83.3 mg/mL		0.14 \pm 0.00	0.13 \pm 0.00	0.15 \pm 0.00	ND
62.5 mg/mL	Dextrose 5%	0.08 \pm 0.01	0.08 \pm 0.01	0.10 \pm 0.00	0.11 \pm 0.00
83.3 mg/mL		0.12 \pm 0.00	0.13 \pm 0.00	0.15 \pm 0.00	0.17 \pm 0.01
410 nm					
62.5 mg/mL	0.9% NaCl	0.03 \pm 0.00	0.03 \pm 0.00	0.04 \pm 0.01	0.05 \pm 0.00
83.3 mg/mL		0.05 \pm 0.00	0.05 \pm 0.00	0.06 \pm 0.00	ND
62.5 mg/mL	Dextrose	0.03 \pm 0.00	0.03 \pm 0.01	0.04 \pm 0.00	0.05 \pm 0.00

83.3 mg/mL	5%	0.04 ± 0.00	0.04 ± 0.00	0.07 ± 0.00	0.08 ± 0.01
550 nm					
62.5 mg/mL	0.9% NaCl	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00
83.3 mg/mL		0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	ND
62.5 mg/mL	Dextrose 5%	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
83.3 mg/mL		0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.00

*SD: standard deviation

ND: Not determined because of the presence of a precipitate

DISCUSSION

Vancomycin administered by continuous infusion with an ESP is the most-often used way of administration [15]. In some indications as previously described, the doses of vancomycin can be raised, resulting in a higher concentration in syringes with a volume limit of 48 mL. As previously described, Masse *et al.* [10] observed a precipitation for vancomycin solutions at 80 mg/mL diluted in 0.9% NaCl in polypropylene syringes, at 22°C. They didn't study the stability of vancomycin diluted in D5W.

In the first step of this work and before performing a stability study, the physical stability of three batches of vancomycin solutions in polypropylene syringes in 0.9% NaCl or in D5W have been tested over 24 hours or over 48 hours at room temperature. During this part, no visual or subvisual modifications were highlighted. The action of an ESP on vancomycin solutions did not show precipitation.

Stability in D5W

Diluted in D5W and stored at 20-25°C, vancomycin solutions at 62.5 mg/mL and 83.3 mg/mL retained more than 90.0 % of the initial concentration after 48 hours.

For concentration at 62.5 mg/mL, the value obtained for syringe 1 after a 48-hour storage was 91.79% of the initial concentration with a standard deviation (SD) of 2.57%. This value of SD is related to a low value obtained for one of the three samples prepared for syringe 1. For concentration at 83.3 mg/mL, the value obtained for syringe 1 after a 24-hour storage was less than 90% of the initial concentration but after a 48-hour storage, the value was more than 90.0%. We supposed that these results are related to a technical problem probably due to the two dilutions realised to obtain target concentrations.

During a 48-hour storage at room temperature, no degradation products, no change of pH and no visual modification were observed for vancomycin solutions at 62.5 and 83.3 mg/mL in D5W.

Stability in 0.9 % NaCl

Diluted in 0.9% NaCl and stored at 20-25°C, vancomycin solutions at 62.5 mg/mL and 83.3 mg/mL retained more than 90.0% of the initial concentration after 48 hours and 24 hours respectively. Barbault *et al.* [16] studied the stability of vancomycin eye drops at 50 mg/mL in 0.9% NaCl in glass vials. They concluded there were 15 days of stability at 25°C with the apparition of new peaks on the chromatogram after a 7-day storage.

The three syringes of vancomycin at 83.3 mg/mL precipitated after a 48-hour storage, in contrast to the 62.5 mg/mL solutions which did not show any physical modification during the stability study. These results are in discrepancy with the first step of this work. When we evaluated the potential risk of precipitation for vancomycin between 40 and 83.3 mg/mL, no visual precipitation was observed. The risk of precipitation for vancomycin at 80 mg/mL was demonstrated by Masse *et al.* [10], the formation of precipitates was observed after a 12-hour storage. They used an ESP during 24 hours at 22°C. In our study, the mechanical pumping did not cause precipitation.

However, it must be kept in mind that these precipitates can be influenced by the excipients present in the product (Vancomycin Sandoz used in this study contains mannitol, sodium hydroxide and hydrochloric acid), therefore the results cannot be extrapolated for a product containing other excipients.

CONCLUSION

In the first part of this study (feasibility), different batches of vancomycin solutions between 40 and 83.3 mg/mL in 0.9% NaCl and D5W were physically studied with no visual or subvisual modification over 48 hours of storage at room temperature. In this study, the mechanical pumping of an ESP did not cause the precipitation of vancomycin solutions at these high concentrations.

Vancomycin diluted in D5W at 62.5 mg/mL and 83.3 mg/mL are physically and chemically stable over a period of 48 hours at room temperature. These stability data provide additional knowledge to assist intensive care services in daily practice.

Vancomycin diluted in 0.9% NaCl at 62.5 mg/mL is stable physically and chemically over a period of 48 hours at room temperature and at 83.3 mg/mL, over a period of 24 hours. For high concentrations of vancomycin, D5W as solvent is recommended.

ACKNOWLEDGMENTS

Assistance with the study: Thank you to Jacques Kuhn   for reading through it all and making corrections. Thank you to Franck Blaise, Nathalie Sobalak and Hubert Zenier for their technical assistance and their help during this study.

Presentation: Preliminary data accepted as a poster during the 24th EAHP Congress in Barcelona, Spain, in March 2019 - D'HUART Elise, VIGNERON Jean, CHARMILLON Alexandre, DEMORE Béatrice, University hospital of Nancy, France.

REFERENCES

- [1] Murphy M, Jamieson E, Alrifai Z. Vancomycin continuous infusions in adult critical care: Guideline. Nottingham University Hospitals NHS, November 2018. Accessed on <http://www.facm.ucl.ac.be/vancomycin/Administration-of-vancomycin-by-continuous-infusion.pdf>. March 27th, 2019.
- [2] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European. *Eur Heart.* 2015;36(44): 3075-3128.
- [3] ANTIBIOLOR, Réseau Lorrain d'Antibiologie. Antibio-guide V8-2016. Référentiel Lorrain d'antibiologie en établissements de soins. 2016. 8: p. 67.
- [4] Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B *et al.* Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(9):2460-7.
- [5] Vancomycin 1000 mg. Powder for concentrate for solution for infusion. Summary of Product Characteristics. Updated May-2018. Consilient Health Ltd.
- [6] Vancomycin 1000 mg. Powder for Concentrate for Solution for Infusion. Summary of Product Characteristics. Updated July-2013. Accord-UK Ltd.
- [7] Godet M, Simar J, Closset M, Hecq JD, Braibant M, Soumoy L *et al.* Stability of Concentrated Solution of Vancomycin Hydrochloride in Syringes for Intensive Care Units. *Pharm. Technol. Hosp. Pharm.* 2018;3(1):23-30.
- [8] Masse M, Genay S, Carta N, Delannoy-Rousselière C, Moreau F, Barthélémy C *et al.* Etude de stabilité de la vancomycine à 40 mg/mL au cours d'une perfusion de 24 heures. Poster presented at Hopipharm Congress 2017. Nancy, France. May 2017.
- [9] Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P *et al.* Groupe des référents en infectiologie d'Ile-de-France (GRIF). Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Med Mal Infect.* 2016;46(5):242-68.
- [10] Masse M, Genay S, Carta N, Moreau F, Delannoy--Rousselière C, Barthélémy C *et al.* Stabilité de la vancomycine à des doses méningées dans les seringues au cours d'une

perfusion de 24 heures. [poster]. Journées Nationales d'Infectiologie 2017. Saint Malo, France.

[11] Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R *et al.* Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. *Ann Pharm Fr.* 2011;69(4):221-31.

[12] International Conference on Harmonisation: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1); 2005 [cited 2018 February 23]. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step_4/Q2_R1_Guideline.pdf

[13] Metha A.C. Practice research: Strategies for stability studies on hospital pharmaceutical preparations. *Int J Pharm Pract* 1993;2:49-52.

[14] Sautou V, Brossard D, Chedru-Legros V, Fleury-Souverain S, Lagarce F, Odou P *et al.* Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations. SFPC and GERPAC, 1st ed. 2013. 75 pages. https://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_stabilite_anglais.pdf

[15] Ampe E, Delaere B, Hecq JD, Tulkens P, Glupczynski Y. Implementation of a protocol for administration of vancomycin by continuous infusion: pharmacokinetic, pharmacodynamics and toxicological aspects. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(5):439-46.

[16] Barbault S, Aymard G, Feldman D, Pointereau-Bellanger A, Thuillier A. Etude de stabilité d'un collyre à la vancomycine à 50 mg/mL. *J Pharm Clin.* 1999;18(2):183-9.

Annexe 12 : Communication affichée présentée lors du 24th congrès de l'EAHP (mars 2019), intitulée *Physicochemical stability of Vancomycin Hydrochloride in Polypropylene Syringes at High Concentrations for Intensive Care Units*.



CHRU NANCY

Physicochemical stability of Vancomycin Hydrochloride in Polypropylene Syringes at High Concentrations for Intensive Care Units



INFOSTAB
Barcelone (Spain)
27-29th, March 2019

E. D'Huart¹, J. Vigneron¹, A. Charmillon², B. Demoré¹.
1: Pharmacy— University Hospital of Nancy, France.
2: Infectious and Tropical Diseases Unit, University Hospital of Nancy, France.
elise.dhuart@stabilis.org



Introduction

In some severe infections, the dose of **vancomycin** may be 60 mg/kg/day. By manufacturers, the final concentration of vancomycin solutions should not exceed 10 mg/mL.



Body weight : 65 kg
Daily dose of vancomycin : 4 g
Dilution in 400 mL of solvent

}

For patients requiring fluid restrictions, this volume is not adequate.

Objectives

1. **Impact of an electric syringe pump** on the physical stability
2. **Physicochemical stability studies of vancomycin solutions**
 - **Concentrations** : 62.5 and 83.3 mg/mL
 - **Container**: polypropylene syringes
 - **Solvent**: sodium chloride 0.9% (NaCl 0.9%) - glucose 5 % (G5%)
 - **Storage** : 20-25°C unprotected from light
 - **Analysis** after preparation, and after 6, 24 and 48 hours.

Materials and Method

Chemical stability

- ① **RP-HPLC with DAD detector at 280 nm**
 - **Column**: C18 LiChrospher® 12.5 cm, particle size=5 µm at 30°C
 - **Mobile phase**: 8 % of acetonitrile and 92% of KH₂PO₄ buffer at 0.1M adjusted at pH 3.5 with orthophosphoric acid 85%
 - **Flow rate** at 1.5 mL/min
 - **Injector temperature** at 15°C
 - **Injection volume**: 10 µL

Validation of the method as recommended by ICH Q2(R1)

- **Forced degradation**

Acidic degradation	Alkaline degradation	Heat degradation
HCl 1.0M 16 hours	NaOH 1.0M 60 min	80°C 4 hours

- **Linearity** : standard curve with 5 points : 50-150 µg/mL
- **Repeatability and intermediate precision**

Physical stability

- **Visual examination** : change of colour, precipitation, gaz formation

pH measurement (Bioblock Scientific pH meter)

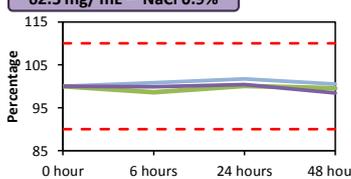
- **Subvisual examination** : turbidimetry by spectrophotometry at 350, 410 and 550 nm (Safas Monaco UV m²)

➔ 3 syringes for each condition (S1 – S2 – S3)

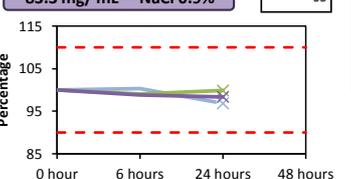
Results

- ① **Validation : RP-HPLC method**
 - **Linearity** : R²>0.999
 - **Repeatability and intermediate precision** : CV<2.5 %
- ② **Chemical stability –HPLC**

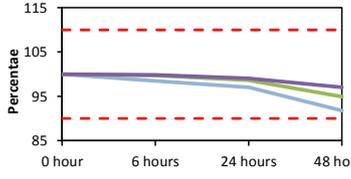
62.5 mg/ mL – NaCl 0.9%



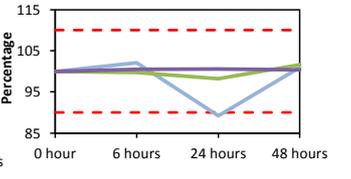
83.3 mg/ mL – NaCl 0.9%



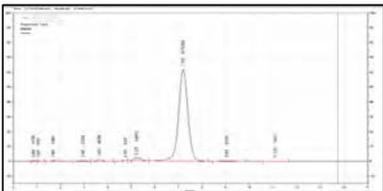
62.5 mg/ mL – G5%



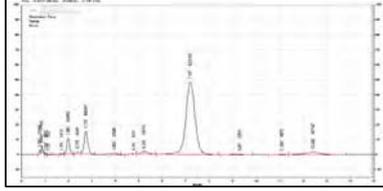
83.3 mg/ mL – G5%



Stability indicating capacity



Chromatogram of vancomycin 100 µg/mL without stressed conditions.



Chromatogram of vancomycin 100 µg/mL after alkaline stressed conditions (NaOH 1.0 M, 1h)

pH measurement : no modification

- No impact of the action of an electric syringe pump
- Visual aspect : precipitation for solutions at 83,3 mg/mL after 48 hours.

Physical stability

- Sub-visual aspect : no modification

Conclusion

Vancomycin at **62.5 mg/mL** and **83.3 mg/mL** in G5%

➔ **Stable for 48 hours at 25°C**
Unprotected from light

➔ For high concentrations of vancomycin, G5% as solvent is recommended

Annexe 13 : Données acceptées pour publication. *D'Huart E, Vigneron J, Clarot I, Demoré B. Physicochemical Stability of a Nefopam and Nefopam-Droperidol Solutions in Polypropylene Syringes for Intensive Care Units. European Journal of Hospital Pharmacy.*

Physicochemical Stability of a Nefopam and Nefopam-Droperidol Solutions in Polypropylene Syringes for Intensive Care Units.

D'HUART Elise, Pharm Resident¹, VIGNERON Jean, PharmD¹, CLAROT Igor, Ph.D², DEMORE Béatrice, Ph.D^{1,3}.

¹Pharmacy Department, University Hospital of Nancy, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

² Université de Lorraine, CITHEFOR, Nancy, France.

³ Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, Nancy, France.

Address

Contact for correspondence: Elise d'Huart

Pharmacy Department

Centre Hospitalier Universitaire

Hôpital Brabois Adultes

Allée du Morvan

F-54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Tel: +33 3 83 15 44 10

Fax: +33 3 83 15 35 27

dhuartelise@gmail.com

ABSTRACT

Introduction

Nefopam has been reported to be effective in post-operative pain control with an opioid-sparing effect but the use of nefopam can lead to nausea and vomiting. To prevent these side effects, droperidol can be mixed with nefopam. In intensive care units, high concentrations of nefopam and droperidol in syringes can be used with a continuous flow.

Objectives

The first objective of this work was to study the physicochemical stability of a nefopam solution at 2.5 mg/mL diluted in NaCl 0.9% in polypropylene syringes after the preparation and after 6, 24 and 48 hours at room temperature. The second objective was to study the physicochemical stability of mixtures of nefopam at 2.5 mg/mL and droperidol at 52 µg/mL diluted in NaCl 0.9%, in polypropylene syringes at room temperature over 48 hours.

Materials and methods

Three syringes for each condition were prepared. On each time of analysis, three samples for each syringe were prepared and analysed by high performance liquid chromatography (HPLC) coupled to photodiode array detection. The method was validated according to the International Conference on Harmonisation Q2(R1). Physical stability was evaluated by visual and subvisual inspection (turbidimetry by UV spectrophotometry). pH values were measured at each time of analysis.

Results

This study demonstrated that solutions of nefopam at 2.5 mg/mL and the mixture nefopam 2.5 mg/mL with droperidol 52 µg/mL, diluted in NaCl 0.9%, without protection from light, retained more than 90% of the initial concentration after a 48-hour storage at 20-25°C. No modification in visual, subvisual evaluation and pH values were observed.

Conclusion

Nefopam solutions at 2.5 mg/mL and the mixture nefopam 2.5 mg/mL-droperidol 52 µg/mL diluted in NaCl 0.9% were stable over a period of 48 hours at room temperature. These stability data provide additional knowledge to assist intensive care services in daily practice.

Key-words: nefopam; droperidol; intensive care unit; HPLC; stability.

Key-messages:

What is already known on this subject:

- To prevent these side effects of nefopam, droperidol can be used.
- In the literature, to the best of our knowledge, no stability study of a mixture nefopam-droperidol in the same container or a nefopam solution highly concentrated has been published.

What this study adds:

- Nefopam solutions at 2.5 mg/mL and the mixture nefopam 2.5 mg/mL-droperidol 52 µg/mL diluted in NaCl 0.9% were stable over a period of 48 hours at room temperature.
- These stability data provide additional knowledge to assist intensive care services in daily practice.

INTRODUCTION

Nefopam is a centrally acting non-opioid analgesic drug [1]. Nefopam has been reported to be effective in post-operative pain control with an opioid-sparing effect. The use of opioids is often associated with a high incidence of post-operative nausea and vomiting (PONV) [2]. However, nefopam itself can induce PONV [3]. In our hospital, to prevent the apparition of these side effects, droperidol is mixed with nefopam solutions in a polypropylene syringe. Droperidol is a dopamine D₂ receptor antagonist in the chemotrigger zone, in the area postrema, gives it a potent antiemetic effect. This drug is indicated to prevent and to treat post-operative nausea and vomiting. The usual dose of droperidol per dose is 1.25 mg and repeated doses may be given every 6 hours as required [4] and the maximum daily dose of nefopam should not exceed 120 mg [5].

In clinical practice in intensive care units (ICUs), nurses use a final volume of 48 mL in syringes to have an accurate flow rate of 2 mL/h over 24 hours. They often use high concentrations of drug solutions with a minimum volume to avoid fluid overload. In our hospital, in clinical practices, the maximum daily dose of nefopam (120 mg) is usually mixed with droperidol and added in a syringe with a final volume of 48 mL, resulting in concentrations of nefopam at 2.5 mg/mL and of droperidol at 52 µg/mL.

In the literature, to the best of our knowledge, no stability or compatibility study of a mixture nefopam-droperidol or a nefopam solution in polypropylene syringes has been published. McClusey *et al.* studied the stability of a droperidol solution at 0.625 mg/mL in 0.9% sodium chloride (NaCl 0.9%) in polypropylene syringes. They determined a 180-day stability at 23-27°C when protected from light [6].

The spontaneous degradation of nefopam leads to a diol which is the major degradation compound of this analgesic [7].

The first objective of this work was to study the physicochemical stability of a nefopam solution at 2.5 mg/mL diluted in NaCl 0.9% in polypropylene syringes after the preparation and after 6, 24 and 48 hours at room temperature. The second objective was to study the physicochemical stability of a mixture of nefopam at 2.5 mg/mL and droperidol at 52 µg/mL diluted in NaCl 0.9%, in polypropylene syringes at room temperature over 48 hours.

MATERIALS AND METHODS

Chemicals and reagents

Monopotassium phosphate KH_2PO_4 (Merck, batch: AM09735277618), orthophosphoric acid 85% (VWR Chemicals, batch: 15D200503), heptane sulfonic acid sodium salt (VWR Chemicals, batch: 18E184103), trimethylamine (VWR Chemicals, batch: 14J280506) and acetonitrile (VWR Chemicals, batch: D7G058267G, D5N045046A) were used for the mobile phase. Hydrochloric acid 1.0M (VWR Chemicals, batch: 17110005), hydrochloric acid 0.1M (VWR Chemicals, batch: 17110001), sodium hydroxide 1.0M (VWR Chemicals, batch: 17110003), sodium hydroxide 0.1M (VWR Chemicals, batch: 17110001), and hydrogen peroxide 30% (Merck; batch: K48743810713) were used. Water for chromatography was obtained from a reverse osmosis system (Millipore Iberica, Madrid, Spain). Nefopam 20 mg/2 mL, solution for infusion concentration (Medisol, batch H1030), Droperidol 1.25 mg/1 mL (Aguettant, batch 4303323) and 0.9% NaCl 500 mL in glass vial (Lavoisier, batch: 8F390) were used for the validation of the analytical method and for the stability study.

Preparation of test solutions

For the preparation of a nefopam solution at 2.5 mg/mL, six ampoules of nefopam at 20 mg/2 mL were used and completed with 0.9 % NaCl in polypropylene syringes to obtain a final volume of 48 mL. For the preparation of a mixture of nefopam at 2.5 mg/mL and droperidol at 52 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in polypropylene syringes, six ampoules of nefopam at 10 mg/mL and two ampoules of droperidol at 1.25 mg/mL were used and then diluted with 0.9% NaCl to obtain a final volume of 48 mL. These solutions were stored in polypropylene syringes (BD PlastipakTM, 50 mL Luer-lokTM, batch: 1808208). Three syringes were prepared for the two conditions.

The syringes were stored at room temperature (20-25°C), not protected from light.

HPLC Assay

Nefopam solutions and the mixture nefopam-droperidol were analysed by a stability-indicating reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC) method with photodiode array detection.

The HPLC system consisted of an ELITE LaChrom VWR/Hitachi plus autosampler, a VWR photodiode array (PDA) detector L-2455 and a VWR L-2130 HPLC-pump. Data was acquired and integrated by using EZChrom Elite (VWR, Agilent). The column used was LiChrospher® 100 RP-18, LiChroCART® 125-4, 12.5 cm length, 5 μm particle size (Analytical

Chromatography, Merck) [8]. The mobile phase was constituted of 25% of acetonitrile and 75% of phase A which is composed by 25% KH_2PO_4 buffer at 0.2 M with 0.01 M heptane sulfonic acid sodium salt and 1 mL/L of trimethylamine, adjusted at pH 3.0 with orthophosphoric acid 85%.

The flow rate was set at 2 mL/minute, with an injection volume of 10 μL . The detection wavelength was set at 225 nm for nefopam and 246 nm for droperidol. The temperature of the injector was set at 15°C and the temperature of the column oven at 30°C. The calibration curve was constructed from plots of peak area versus concentration. The linearity of the method was evaluated with five concentrations (nefopam: 750, 1000, 1250, 1500 and 1750 $\mu\text{g/mL}$; droperidol: 15, 20, 25, 30 and 35 $\mu\text{g/mL}$).

A mixture of nefopam 2500 $\mu\text{g/mL}$ and droperidol 50 $\mu\text{g/mL}$ was prepared and diluted in ultrapure water. This mixture was used to realise standard curves by dilution with ultrapure water. The intra-day reproducibility was evaluated as recommended by International Conference on Harmonisation (ICH) Q2 (R1) [9], using three determinations for each concentration at (nefopam/droperidol) 750/15 $\mu\text{g/mL}$, 1250/25 $\mu\text{g/mL}$ and 1750/35 $\mu\text{g/mL}$. For interday precision, three determinations for each concentration at (nefopam/droperidol) 750/15 $\mu\text{g/mL}$, 1250/25 $\mu\text{g/mL}$ and 1750/35 $\mu\text{g/mL}$ were prepared and assayed daily on three different days.

The evaluation of the stability in the autosampler was performed. Solutions of nefopam and droperidol diluted in ultrapure water were stored in the autosampler at 15 °C. Chemical stability was evaluated at different times up to 24 hours.

The Diode Array Detector allows the evaluation of the UV spectrum of the chromatographic column effluent every 0.4 second, thus allowing evaluation of the UV purity of an eluting peak. Variations in the UV spectrum over the elution profile of the peak of interest would indicate that the peak is contaminated, that the analytical method does not separate nefopam and droperidol from their degradation products, and that the method is therefore unsuitable [10].

The stability-indicating capability was evaluated by analysing forced degraded nefopam solutions and droperidol solutions.

Acidic conditions: For nefopam, one mL of a 5000 $\mu\text{g/mL}$ nefopam solution prepared in ultrapure water was diluted with 1.0 mL HCl 0.2 M, stored for 24 hours at 80°C, neutralised by 1.0 mL of NaOH 0.2 M and diluted with 1 mL of ultrapure water to obtain a theoretical concentration of 1250 $\mu\text{g/mL}$.

For droperidol, one mL of a 125 µg/mL droperidol solution prepared in ultrapure water was diluted with 1.0 mL HCl 0.1 M or HCl 0.2 M, stored for 24 hours at 80°C, neutralised by 1.0 mL of NaOH 0.1 M or NaOH 0.2 M respectively and diluted with 1.0 mL of ultrapure water to obtain a theoretical concentration of 31.25 µg/mL. Another batch was realised by adding 1.0 mL HCl 1 M at one mL of a 125 µg/mL droperidol solution for 1, 2 and 4 hours, and diluted with 1.0 mL of NaOH 1 M and 1.0 mL of ultrapure water.

Alkaline degradation: For nefopam, one mL of a 5000 µg/mL nefopam solution prepared in ultrapure water was diluted with 1.0 mL NaOH 0.01 M for 5 minutes, neutralised by 1.0 mL of HCl 0.01 M and diluted with 1.0 mL of ultrapure water to obtain a theoretical concentration of 1250 µg/mL.

For droperidol, one mL of a 125 µg/mL droperidol solution prepared in ultrapure water was diluted with 1.0 mL NaOH 0.1 M, stored for 24 hours at 80°C, neutralised by 1.0 mL of HCl 0.1 M and diluted with 1.0 mL of ultrapure water to obtain a theoretical concentration of 31.25 µg/mL.

Oxidative degradation:

One mL of a 5000 µg/mL nefopam solution and one mL of a 125 µg/mL droperidol solution were diluted with 1.0 mL of H₂O₂ 3.0% respectively, stored at 20-25°C for 1 hour and diluted with 2.0 mL of ultrapure water to obtain a theoretical concentration of 1250 µg/mL and 31.25 µg/mL respectively.

Heat degradation:

A solution of 1250 µg/mL nefopam and a solution 31.25 µg/mL droperidol were exposed to a temperature of 80°C for 24 hours.

Light degradation:

A solution of 1250 µg/mL nefopam and a solution of 31.25 µg/mL droperidol were stored under a sun-like spectrum lamp at 254 nm (Vilbert Lourmat®) for 75 minutes and 10 minutes respectively.

Sample dilution for analysis by RP-HPLC

At each time of analysis, 5.0 mL were removed from each syringe. The solutions were diluted before analysis with ultrapure water to obtain a concentration at 1250 µg/mL for nefopam and at 25 µg/ml for droperidol.

Samples were prepared in triplicate for each syringe. After dilution, each sample was analysed by RP-HPLC. This process was repeated after 6, 24 and 48 hours.

Total run time was set at 17 minutes. We adapted the analysis time after forced degradation. The analysis time was 30 min but no peak of degradation was observed after 14 min during the forced degradation.

Chemical stability was defined as not less than 90% of the initial nefopam and droperidol concentration and in relation with the evolution of potential degradation products [9,11].

pH measurement

pH measurement was performed using a Bioblock Scientific pH meter. Analysis was carried out for each concentration and each solvent after preparation and after 6, 24 and 48 hours. pH values were considered to be acceptable if they did not vary by more than 1.0 pH unit from the initial measurement [10]. We measured pH for each syringe, for each condition.

Determination of physical stability

Physical stability was defined as the absence of particulate formation, haze, colour change and gas evolution [12]. The samples were visually inspected against a white/black background with unaided eye at each analysis time. The subvisual aspect was assessed by using a Safas Monaco UV mc² spectrophotometer. The absorbance was measured at 350, 410 and 550 nm [12].

RESULTS

Reversed Phase HPLC

Calibration curves for both drugs were linear. Results of the validation of the analytical method are presented in table 1.

Table 1: Results of the validation of the analytical method of nefopam and droperidol.

	Equation of calibration curve	Determination coefficient (R²)	Intraday (RSD)	Intermediate precision (RSD)
Nefopam	$y = 36111.36x - 770270.3$	0.9998	[0.07%-0.91%]	750 µg/mL: 0.60% 1250 µg/mL: 0.69% 1750 µg/mL: 0.54%
Droperidol	$y = 47941.85x - 63531.5$	0.9998	[0.17%-2.68%]	15 µg/mL: 1.44% 25 µg/mL: 1.52% 35 µg/mL: 0.73%

For the evaluation of the stability in the autosampler, solutions were stable with a degradation rate less than 0.5% for each molecule during 24 hours.

The UV spectral purity of the nefopam peak in chromatograms of the degraded samples was compared with the spectrum of the undegraded sample of nefopam. The same process was performed for droperidol. These procedures were in accordance with the acceptance standard.

Stability-indicating capacity was proved by using various stressed conditions for two independent solutions of nefopam and droperidol. The retention time was 4.5 minutes for nefopam and 6.0 minutes for droperidol. The resolution between the two peaks is greater than 1.5 which demonstrated an acceptable separation. The chromatogram of the mixture without stressed degradation is presented in figure 1. Figure 2 and 3 represent a nefopam solution after acidic stressed conditions and a droperidol solution after photolysis respectively.

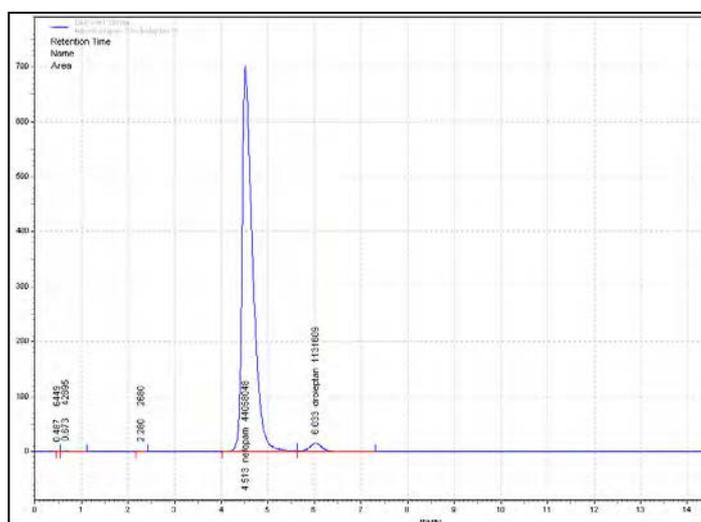


Figure 1: Chromatogram of a mixture nefopam 2.5 mg/mL and droperidol 52 µg/mL in 0.9% NaCl with a detection at 225 nm.

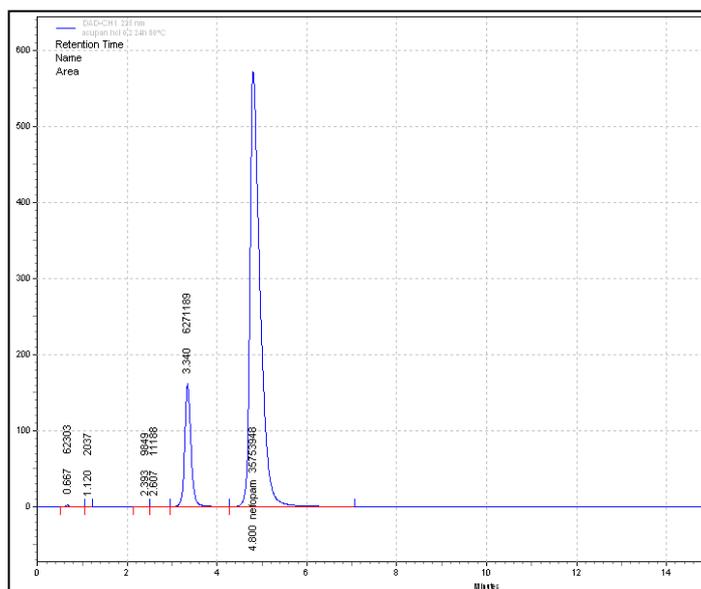


Figure 2: Chromatogram of nefopam after acidic degradation (HCl 0.2M, 24 hours, 80°C).

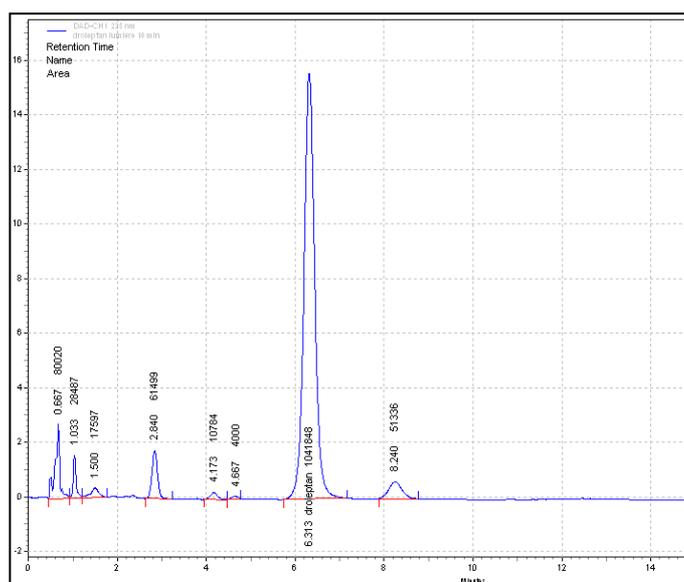


Figure 3: Chromatogram of droperidol after photolysis stressed conditions (10 minutes)

After acidic and UV stressed degradations, 20% and 15% of nefopam were degraded respectively. In alkaline conditions, the nefopam solution was precipitated and in oxidative conditions, the nefopam solution was not degraded. After alkaline and UV stressed degradations, 30% and 21% of droperidol were degraded respectively. In acidic and oxidative conditions, the droperidol solution was not degraded. In heat conditions, neither of the two molecules was degraded. No degradation products interfered with the

molecules of interest. Mass balance of nefopam and droperidol respectively are presented as supplement files.

Chemical stability of solutions

HPLC Assay

The percentage of nefopam diluted in 0.9% NaCl at 2.5 mg/mL after storage at 20-25°C for various time points is shown in table 2. The percentage of nefopam and droperidol mixture diluted in 0.9% is shown in table 3. After 48 hours, nefopam solutions or mixtures with droperidol in 0.9% NaCl retained between 90.0 and 110.0% of the initial concentration. No additional peak was observed during the stability study.

Table 2: Stability of nefopam 2.5 mg/mL diluted with 0.9% sodium chloride (NaCl 0.9%).

Syringe	Initial nefopam concentration (mg/mL)	Percentage of initial concentration \pm SD*%			
		0 hour	6 hours	24 hours	48 hours
S1	2.60	100.00 \pm 0.26	100.28 \pm 0.18	100.53 \pm 0.02	100.39 \pm 0.02
S2	2.58	100.00 \pm 0.22	101.14 \pm 0.25	100.86 \pm 0.12	101.28 \pm 0.12
S3	2.61	100.00 \pm 0.15	99.78 \pm 0.27	100.28 \pm 0.27	99.64 \pm 0.20

Note: Drug concentrations in samples taken at time zero were designated as 100%. *SD=Standard Deviation. Samples were prepared in triplicate for each syringe.

Table 3: Stability of a mixture 2.5 mg/mL nefopam- 52 μ g/mL droperidol diluted in 0.9% sodium chloride (NaCl 0.9%).

Drug	Initial concentration (mg/mL)	Syringe	Percentage of initial concentration \pm SD*%			
			0 hour	6 hours	24 hours	48 hours
Nefopam	2.48	S1	100.00 \pm 0.21	102.04 \pm 0.22	99.16 \pm 1.08	100.59 \pm 0.54
	2.45	S2	100.00 \pm 0.55	104.40 \pm 0.25	103.54 \pm 0.34	105.27 \pm 0.53
	2.58	S3	100.00 \pm 0.48	99.89 \pm 0.38	99.25 \pm 0.07	100.65 \pm 0.02
Droperidol	56.08	S1	100.00 \pm 0.21	101.91 \pm 0.18	98.52 \pm 0.83	99.81 \pm 0.67
	54.44	S2	100.00 \pm 0.69	105.91 \pm 0.38	104.03 \pm 0.78	106.26 \pm 0.80
	57.01	S3	100.00 \pm 0.49	99.82 \pm 0.28	99.25 \pm 0.38	100.57 \pm 0.51

Note: Drug concentrations in samples taken at time zero were designated as 100%. *SD=Standard Deviation. Samples were prepared in triplicate for each syringe.

pH measurements

During the study, for the nefopam-droperidol mixtures and for nefopam solutions, means of pH values were 5.25 ± 0.04 and 5.34 ± 0.03 respectively.

Physical stability of solutions

Visual aspect

No visual modification was observed during all the stability study for the nefopam solution of the mixture. Solutions remained limpid, without change of colour, precipitation or gas formation.

Subvisual evaluation

Concerning turbidity assays, no change was observed during all the stability study for the mixture and the solution of nefopam. Whatever the storage conditions and the concentrations, values of absorbance at 350, 410 and 550 nm remained inferior to 0.010 AU.

DISCUSSION

This study demonstrated that solutions of nefopam at 2.5 mg/mL and the mixture nefopam 2.5 mg/mL with droperidol 52 µg/mL, diluted in NaCl 0.9%, without protection from light, retained more than 90% of the initial concentration after a 48-hour storage at 20-25°C.

During the forced degradation of droperidol, a degradation product with a retention time of 4.67 minutes (relative retention at 0.74) was obtained. This time is close to the retention time of nefopam at 4.8 minutes. During the stability study of nefopam, the purity of the nefopam peak was verified.

For the nefopam-droperidol mixture in syringe S2, the percentage obtained for nefopam and for droperidol after a 6, 24 and 48-hour storage is around 105 % of the initial concentration. The hypothesis of this increase is related to a concentration value after the preparation that is small relative to the theoretical value. This may be due to a problem of homogenization.

The stability of nefopam with another analgesic drug has already been performed. Balayssac *et al.* have demonstrated the stability of a mixture of nefopam and ketoprofen or paracetamol in binary or ternary for 24 hours at room temperature in glass vials [13]. Hamdi *et al.* studied the stability of a mixture nefopam with ketoprofen, ketamine or acetaminophen but the analytical method used for the determination of the chemical stability was not demonstrated to be stability indicating at this time [14]. No stability study of a nefopam mixture with a drug of the same pharmacological class has previously been performed.

The stability of droperidol with another analgesic drug has been evaluated. Chen *et al.* demonstrated a 15-day stability for a mixture 0.08 mg/mL butorphanol tartrate – 0.05 mg/mL droperidol in PVC-bags at 25°C or between 2-8°C [15]. Lebitasy *et al.* studied the association of droperidol at 0.025 mg/mL with tramadol hydrochloride at 1 mg/mL between 2-8°C. They determined a 32-day stability [16]. Our study confirms the good stability of droperidol and adds new knowledge on the stability of nefopam.

CONCLUSION

Nefopam solutions at 2.5 mg/mL or the mixture nefopam 2.5 mg/mL-droperidol 52 µg/mL diluted in NaCl 0.9% were physically and chemically stable over a period of 48 hours at room temperature. No modification in visual, subvisual evaluation and pH values were observed during the stability study. These stability data of highly concentrated solution provide additional knowledge to assist intensive care services in daily practice.

ACKNOWLEDGMENTS

Assistance with the study: Thank you to Jacques Kuhn  for reading through it all and making corrections. Thank you to Franck Blaise, Nathalie Sobalak and Hubert Zenier for their technical assistance and their help during this study.

Financial support and sponsorship: none

Conflict of interest: none

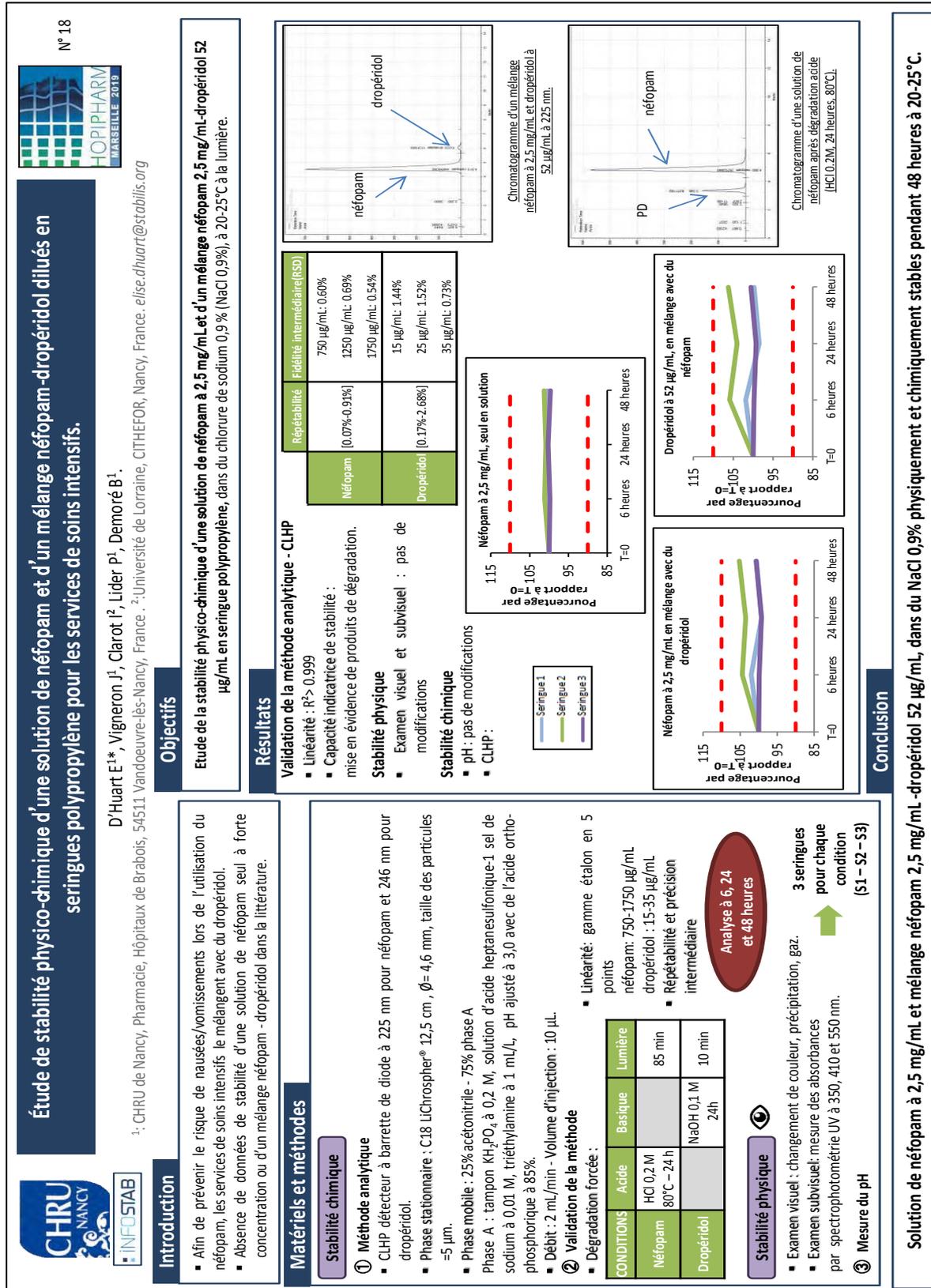
Presentation: Preliminary data accepted as a poster during the 24th EAHP Congress in Barcelona, Spain, in March 2019 - D'HUART Elise, VIGNERON Jean, DEMORE Béatrice, University hospital of Nancy, France.

REFERENCES

- [1] Girard P, Chauvin M, Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: a review of preclinical and clinical studies. *Clin Exp Pharmacol Physio* 2016;43: 3–12.
- [2] Oh CS, Jung E, Lee SJ, *et al.* Effect of nefopam- versus fentanyl-based patient-controlled analgesia on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery: a prospective double-blind randomized controlled trial. *Current medical research and opinion* 2015;31,8:1599–607.
- [3] Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, *et al.* Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1980;19,4:249–67.
- [4] Droperidol PanPharma 2.5 mg/mL. Solution for injection. Summary of Product Characteristics. Updated July-2016. PanPharma.
- [5] Nefopam Medisol 20 mg/2mL. Solution for perfusion. Summary of Product Characteristics. Updated November-2017. Medisol.
- [6] McCluskey Susan V, Lovely Jenna K. Stability of Droperidol 0.625 mg/mL Diluted with 0.9% Sodium Chloride Injection and Stored in Polypropylene Syringes. *Int J Pharm Compound* 2011;15,2:170-3.
- [7] Wang DP, Tu YH, Allen LV Jr, *et al.* Degradation mechanism of nefopam in solution under stressed storage conditions. *Acta Pharm Nord* 1990;2,2:73-82.

- [8] D'Huart E, Vigneron J, Clarot I, Demoré B. Physicochemical stability of norepinephrine bitartrate in polypropylene syringes at high concentrations for intensive care units. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2019. Online first. Doi : 10.1016/j.pharma.2019.01.002
- [9] International Conference on Harmonisation: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1). Guideline 2005. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step_4/Q2_R1__Guideline.pdf (accessed 23 November 2018).
- [10] Metha A.C. Practice research: Strategies for stability studies on hospital pharmaceutical preparations. *Int J Pharm Pract* 1993;2:49-52.
- [11] Sautou V, Brossard D, Chedru-Legros V, *et al.* Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations. SFPC and GERPAC, 1st ed. 2013. 75 pages. https://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_stabilite_anglais.pdf
- [12] Bardin C, Astier A, Vulto A *et al.* Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. *Ann Pharm Fr* 2011;69,4:221-31.
- [13] Balayssac D, Badaroux L, Rodier C, *et al.* Compatibility and stability of parenteral analgesic admixtures for multimodal analgesia. *EJHP Science* 2009;15,4:78-82.
- [14] Hamdi M, Lentschener C, Bazin C, *et al.* Compatibility and stability of binary mixtures of acetaminophen, nefopam, ketoprofen and ketamine in infusion solutions. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26,1:23-7.
- [15] Chen F-C, Fang B-X, Li P, *et al.* Compatibility of butorphanol and droperidol in 0.9% sodium chloride injection. *Am J Health-Syst Pharm* 2013;70:515-9.
- [16] Lebitasy M, Hecq JD, Vanbeckbergen D, *et al.* Long-term stability of tramadol hydrochloride and droperidol mixture in 5% dextrose infusion polyolefin bags at 5 +/- 3°C. *Ann Pharm Fr* 2009;67:272-7.

Annexe 14 : Communication affichée présentée lors du Congrès Francophone de Pharmacie Hospitalière (Hopipharm), SYNPREFH (mai 2019) intitulée *Étude de stabilité physico-chimique d'une solution de néfopam et d'un mélange néfopam-dropéridol dilués en seringues polypropylène pour les services de soins intensifs.*



BIBLIOGRAPHIE

ABDUL-AZIZ MH, SULAIMAN H, MAT-NOR MB, RAI V, WONG KK, HASAN MS, ABD RAHMAN AN, JAMAL JA, WALLIS SC, LIPMAN J, STAATZ CE, ROBERTS JA. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2016;42(10):pp.1535–1545.

AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique. Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. 2010.pp.6-8.

ALLWOOD MC. The stability of four catecholamines in 5% glucose infusions. *J Clin Pharm Ther* 1991;16(5):pp.337-340.

ANSM. Amiodarone Aguetant 50 mg/mL, solution injectable. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 22/11/2013. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 28/01/2019.

ANSM. Amoxicilline Panpharma 1 g, poudre pour solution injectable. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 22/03/2017. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 28/01/2019.

ANSM. Céfotaxime Panpharma 2 g, poudre pour solution injectable. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 16/08/2018. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 28/01/2019.

ANSM. Dobutamine Mylan 250 mg/mL, solution à diluer pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 24/07/2017. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 21/01/2019.

ANSM. Dopamine Aguetant 40 mg/mL, solution pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 08/09/2014. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 28/01/2019.

ANSM. Dropéridol Aguetant 2,5 mg/1 mL, solution injectable. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 02/10/2017 Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 24/04/2019.

ANSM. Furosémide Accord 20 mg/mL, solution injectable. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 11/10/2018. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 14/02/2019.

ANSM. Isuprel® 0,20 mg/1 mL, solution injectable en ampoule. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 28/06/2018. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 28/01/2019.

ANSM. Kétamine Panpharma 250 mg/5 mL, solution injectable. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 05/10/2018. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 28/01/2019.

ANSM. Midazolam (chlorhydrate) Accord 5 mg/mL, solution injectable ; Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 12/06/2018. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 28/01/2019.

ANSM. Morphine (chlorhydrate) Aguetant 1 mg/mL, solution injectable. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 18/02/2016. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 28/01/2019.

ANSM. Noradrénaline Mylan 2 mg/mL sans sulfites, solution à diluer pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 08/06/2018. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 14/12/2018.

ANSM. Néfopam Mylan 20 mg/2mL, solution injectable. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 13/08/2018. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 15/12/2018.

ANSM. Propofol Lipuro 2% (20 mg/mL), émulsion injectable ou pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 13/06//2018. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 28/01/2019.

ANSM. Piperacilline/tazobactam 4 g/0,5g, poudre pour solution pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 04/12/2018. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 28/01/2019.

ANSM. Rémifentanil Mylan 2 mg, poudre pour solution pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 02/08/2018. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 28/01/2019.

ANSM. Risordan® 10 mg/mL, solution injectable en ampoule. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 29/09/2017. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 28/01/2019.

ANSM. Sufentanil Panpharma 50 µg/mL, solution injectable. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 07/08/2018. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 28/01/2019.

ANSM. Tramadol Arrow 100 mg/2 mL, solution injectable/pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. Mise à jour le 30/05/2018. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 28/01/2019.

ANSM. Vancomycine Mylan 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Notice patient. [en ligne]. Mise à jour le 18/10/2018. Accessible : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Page consultée le 15/12/2018.

ANTIBIOLOR, Réseau Lorrain d'Antibiologie. Antibioguide V8-2016. Référentiel Lorrain d'antibiologie en établissements de soins. 2016;8:p.67.

ATTERTON B, LOBAZ S. Utilisation du rémifentanil en anesthésie et aux soins intensifs. World Federation of societies of Anaesthesiologists. 2016. Accessible : <https://www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week>. Page consultée le 21/01/2019.

BARDIN C, ASTIER A, VULTO A, SEWELL G, VIGNERON J, TRITTLER R, DAOUPHARS M, PAUL M, TROJNIAK M, PINGUET F. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. Ann Pharm Fr 2011;69(4):pp.221-231.

BENLABED M, PEREZ M, GAUDY R, GENAY S, LANNOY D, BARTHELEMY C, ODOU P, LEBUFFE G, DECAUDIN B. Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. Anaesth Crit Care Pain Med 2019;38(2):pp.173-180.

BENTLEY J, HEARD K, COLLINS G, CHUNG C. Mixing medicines: how to ensure patient safety. The Pharmaceutical Journal 2015;7859(294):pp.453-456.

BERTHOIN K, LE DUFF, CS, MARCHAND-BRYNAERT J, CARRYN S, TULKENS PM. Stability of meropenem and doripenem solutions for administration by continuous infusion. J Antimicrob Chemother 2010;65(5):pp.1073-1075.

BEYDON L, CONREUX F, LE GALL R, SAFRAN D, CAZALAA JB. Analysis of the French health ministry's national register of incidents involving medical devices in anaesthesia and intensive care. Br J Anaesth 2001;86(3):pp.382–387.

BING CM. Extended Stability for Parenteral Drugs. 3rd edition. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda. Maryland. 2005.

BONNES PRATIQUES DE PREPARATION. Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bulletin officiel 2007/7bis.

BONTEMPS H, FAUCONNIER J, BOSSON JL, BRILLOIT C, FRANÇOIS P, CALOP J. Evaluation de la qualité de la prescription des médicaments dans un CHU. J Pharm Clin 1997;16(1):pp.49-53.

BOUCHOUD L. Spécificité des études de stabilité des médicaments lors de la nutrition parentérale. 2nd International Symposium on infusion technologies. Lille (France). Communication orale 06/07/20018.

BOURGAIN JL. SFAR-SFPC-SRLF-AFIB-EUROPHARMAT-AAMB. Socle de connaissances sur la perfusion en anesthésie réanimation. Octobre 2016. Accessible : https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2016/10/2016_-_socleperfusion2016-2.pdf.

BOURAS M, LE FLOCH R, ASEHOUNE K, ROQUILLY A. Administration des antibiotiques en réanimation. Conférence d'actualisation de la SFAR. 2017. Accessible : <https://sfar.org/formations-sfar/congres/conferences-enregistrees-congres-sfar-2017/#sfar2017-actu9>. Page consultée le 21/01/2019.

BOYLE D, O'CONNELL D, PLATT FW, ALBERT RK. Disclosing errors and adverse events in the intensive care unit. Crit Care Med 2006;34(5):pp.1532-1537.

BRISSON H, ARBELOT C, LU Q, BOUHEMAD B, VEZINET C, BODIN L, MOVSCHIN M, ROUBY J-J. Evaluation de l'impact de l'informatisation personnalisée d'un service de réanimation sur la durée de séjour et la mortalité. Symposium HAS-BMJ, 2010 - session posters.

BROSSARD D, CHEDRU-LEGROS V, CRAUSTE-MANCIET S, FLEURY-SOUVERAIN S, LAGARCE F, ODOU P, ROY S, SADEGHIPOUR F, SAUTOU V. Guide Méthodologique des Etudes de Stabilité des Préparations. Partie 1 : Préparations liquides. Coord. V. Sautou, 1^{ère} édition. SFPC/GERPAC, avril 2013.

BRUSTUGUN J, KRISTENSEN S, TONNESEN HH. Photostability of sympathomimetic agents in commonly used infusion media in the absence and presence of bisulfite. PDA J Pharm Sci Technol 2004;58(6):pp.296-308.

CHRU de Nancy. Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles. A la loupe n°2 : PICC Line et Mid Line. 10 décembre 2018.

CHOUSTERMAN B, PIRRACCHIO R. De l'iatrogénèse aux erreurs médicales : mise au point et approche analytique. Ann Fr Anesth Réanimation. 2011;30(12):pp.914-922.

D'HUART E, VIGNERON J, GINDRE I, LIDER P, DEMORE B. First international database of research teams in stability and compatibility of medications: An additional function in the Stabilis® database. Ann Pharm Fr. 2018;76(6):pp.436-443.

DAS GUPTA V. Stability of cefotaxime sodium after reconstitution in 0.9% sodium chloride injection and storage in polypropylene syringes for pediatric use. Int J Pharm Compound 2002;6(3):pp.234-236.

DE MUYNCK C, REMON JP, COLARDYN F. The sorption of isosorbide dinitrate to intravenous delivery systems. J Pharm Pharmacol 1988;40(9):pp.601-604.

DHIFALLAH SS, CASSARD B, LECAPITAINE A-L, DIAMANTIS S, CAMUS M. Perfusion continue des antibiotiques : pourquoi, lesquels, comment? Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2014;49(4):pp.307-341.

DOROSZ P, VITAL DURAND D, LE JEUNE C. Guide pratique des médicaments. 29^{ème} édition. Maloine. Paris. 2010.

DUMORTIER N, GAUTIER N. Le cathéter de type « Midline » peut-il représenter une alternative en réanimation ? Accessible <https://sfar.org/le-catheter-de-type-midline-peut-il-representer-une-alternative-en-reanimation/>. Page consultee le 15/01/2019.

EUROPEAN PHARMACOPEIA 7.0. Chapter 2.2. Physical and physicochemical methods. 2.2.2: Degree of coloration of liquids. p.22. 2008.

FLAMEIN F, STORME L, MAIGUY-FOINARD A, PEREZ M, DECAUDIN B, MASSE M, GENAY S, ODOU P. Avoid Drug Incompatibilities: Clinical Context in Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Pharm Technol Hosp Pharm 2017;2(2):pp.71-78.

FLORENCE A, ATTWOOD D. Physicochemical Principles of Pharmacy. 4th edition. Pharmaceutical Press. London, UK. 2006,492p.

FOINARD A, DECAUDIN B, BARTHELEMY C, DEBAENE B, ODOU P. The Impact of Multilumen Infusion Devices on the Occurrence of Known Physical Drug Incompatibility: A Controlled In Vitro Study. *Anesthesia & Analgesia* 2013;116(1):pp.101-106.

FONZO-CHRISTE C, BOUCHOUD L, PFISTER R. Incompatibilités médicamenteuses et nutrition parentérale en néonatalogie. *Nutrition clinique et métabolisme* 2016;31(1):pp.24-27.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Department of Health and Human Services. Guidance for Industry, Drugs Stability Guidelines. Décembre 2008. Accessible <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-av-gen/documents/document/ucm051556.pdf>. Page consultee le 31/01/2019.

GODET M, SIMAR J, CLOSSET M, HECQ JD, BRAIBANT M, SOUMOY L, GILLET P, JAMART J, BIHIN B, GALANTI L. Stability of Concentrated Solution of Vancomycin Hydrochloride in Syringes for Intensive Care Units. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2018;3(1):pp.23-30.

GREENWOOD BC, CHESNICK MA, SZUMITA PM, BELISLE C, COTUGNO M. Stability of Regular Human Insulin Extemporaneously Prepared in 0.9% Sodium Chloride in a Polyvinyl Chloride Bag. *Hosp Pharm* 2012;47(5):pp.367-370.

GSASA. Définition de la pharmacie clinique hospitalière selon le GSASA. Accessible <https://www.gsasa.ch/fr/accueil/?oid=55&lang=fr>. Mise à jour en 2011. Page consultée le 02/03/2019.

GUIGNARD B, GSCHWIND L, FONZO-CHRISTE C. Les incompatibilités médicamenteuses en 2015 : encore une mission du pharmacien d'établissement de santé ? *Pharmactuel* 2015;48(3):pp.132-134.

HAS. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments. Mai 2013. Page consultée le 16/02/2019.

HAS. Prévention des infections liées aux cathéters veineux périphériques. Service des recommandations professionnelles. R28 et R29, page 21. 2005. Accessible : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Catheters_veineux_2005_rap.pdf. Page consultée le 31/01/2019.

HUG. Recommandations lorsque la voie veineuse est nécessaire : voie veineuse périphérique ou centrale? 2007. Accessible : https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/vvc_vvp.pdf. Page consultée le 31/01/2019.

ICH: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). Guidelines 2005. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step_4/Q2_R1_Guideline.pdf. Page consultée le 16/06/2018.

IMPICCIATORE P, CHOONARA I, CLARKSON A, PROVASI D, PANDOLFINI C, BONATI M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(1):pp.77–83.

JACK T, BOEHME M, BRENT BE, HOY L, KODITZ H, WESSEL A, SASSE M. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med* 2012;38(6):pp.1008–1016.

JIN SE, YOU S, JEON S, HWANG SJ. Diazepam sorption to PVC- and non-PVC-based tubes in administration sets with quantitative determination using a high-performance liquid chromatographic method. *Int J Pharm* 2016;506(1-2):pp.414-419.

KANJI S, LAM J, JOHANSON C, SINGH A, GODDARD R, FAIRBAIRN J, LLOYD T, MONSOUR D, KAKAL J. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Crit Care Med*. 2010;38(9):pp.1890-1898.

KLOPOTOWSKA JE, KUIPER R, VAN KAN HJ, DE PONT A-C, DIJKGRAAF MG, LIE-A-HUEN L, VROOM MB, SMORENBURG SM. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care* 2010;14(5):p.R174.

KOPELENT-FRANK H, SCHIMPER A. HPTLC-based stability assay for determination of amiodarone in intravenous admixtures. *Pharmazie* 1999;54(7):pp.542-544.

KOPP BJ, ERSTAD BL, ALLEN ME, THEODOROU AA, PRIESTLEY G. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: Direct observation approach for detection. *Crit Care Med* 2006;34(2):pp.415-425.

KORB V, BERGER S, SPIESSER L, HUGOT P-H, DJOUSSA-KAMBOU S, CORRIOL O. Optimisation des apports phosphocalciques dans les solutions de nutrition parentérale pédiatrique. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2006;20(1):pp.5-9.

LEFRANT J-Y, HUREL D, CANO N.J, ICHAI C, PREISER J-C, TAMION F. Nutrition artificielle en réanimation. Guidelines for nutrition support in critically ill patient. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2014;33(3):pp.202-218.

LEAPE LL, CULLEN DJ, DEMPSEY CLAPP M, BURDICK E, DEMONACO HJ, IVES ERICKSON J, BATES DW. Pharmacist Participation on Physican Rounds and Adverse Drug Events in the Intensive Care Unit. *JAMA* 1999;282(3):pp.267-270.

MANCANO MA, BOULLATA JI, GELONE SP, ZITTERMAN RE, BORENSTEIN MR. Availability of lorazepam after stimulated administration from glass and polyvinyl chloride containers. *Am J Health-Syst Pharm* 1995 ;52(20):pp.2213-2216.

MARSILIO N.R, DA SILVA D, BUENO D. Drug incompatibilities in the adult intensive care unit of a university hospital. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016;28(2):pp.147-153.

MASSE M, GENAY S, CARTA N, DELANNOY-ROUSSELIERE C, MOREAU F, BARTHELEMY C, FAURE K, DECAUDIN B, ODOU P. Etude de stabilité de la vancomycine à 40 mg/mL au cours d'une perfusion de 24 heures. Poster presented at Hopipharm Congress 2017. Nancy, France. May 2017 (a).

MASSE M, GENAY S, CARTA N, MOREAU F, DELANNOY--ROUSSELIERE C, BARTHELEMY C, FAURE K, DECAUDIN B, ODOU P. Stabilité de la vancomycine à des doses méningées dans les seringues au cours d'une perfusion de 24 heures. [Poster]. Journées Nationales d'Infectiologie 2017. Saint Malo, France (b).

MOYEN E, CAMIRE E, STELFOX HT. Clinical review: Medication errors in critical care. *Critical Care* 2008,12(2):p.208.

MURPHY M, JAMIESON E, ALRIFAI Z. Vancomycin continuous infusions in adult critical care: Guideline. Nottingham University Hospitals NHS, November 2018. Accessed on <http://www.facm.ucl.ac.be/vancomycin/Administration-of-vancomycin-by-continuous-infusion.pdf>. March 27th, 2019.

NHS. A Standard Protocol for Deriving and Assessment of Stability. Part 1- Aseptic Preparations (Small Molecules). 4th edition. 2017. Page consultée le 10/02/2019.

PEREZ M, DECAUDIN B, FOINARD A, BARTHELEMY C, DEBAENE B, LEBUFFE G, ODOU P. Compatibility of medications during multi-infusion therapy: A controlled in vitro study on a multilumen infusion device. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2015;34(2):pp.83-88.

QUIEVY A, CAHOREAU V, VENET A, RIBAS C, BERTRAND-BARAT J. Gestion des risques autour de la perfusion par gravité ou à débit contrôlé. Point de vue de la matériovigilance. 21^{ème} Journées d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale d'Aquitaine (JARCA). 2012. Accessible <https://reanesth.chu-bordeaux.fr/JARCA/JARCA-d-antan/JARCA-2012/Le-congrès-des-Jarca-2012,-textes-et-diaporamas/Symposium-IDE/19-Bertrand.pdf/>.

SAUTOU V, CHOPINEAU J, GREMEAU I, CHEVRIER R, BRUNEAUX F. Compatibility with medical plastics and stability of continuously and simultaneously infused isosorbide dinitrate and heparin. *Int J Pharm* 1994;107(2):pp.111-119.

SAUTOU V. Intéractions contenu/contenant. Association des Pharmaciens Hospitaliers Bourgogne-Franche Comté, Journée de formation. Communication orale 04/12/2014. Accessible http://www.aphbfc.adiph.fr/files/2015/01/APHBFC_4dec2014_interaction-contenu-contenant_CHU-Clermont.pdf. Page consultée le 07/02/2019.

SCHMALZ-OTT S, MONTI M, VOLLENWEIDER. P. Mise en place d'un cathéter veineux central chez l'adulte. *Rev Med Suisse* 2008;4:pp.2343-2348.

SERRURIER C, CHENOT ED, VIGNERON J, MAY I, DEMORÉ B. Assessment of injectable drugs' administration in two intensive care units and determination of potential physico-chemical incompatibilities. *EJHP* 2006;12(5):pp.96-99.

SFAR publications. Mise au point sur l'utilisation de la ketamine. 2018. Accessible <https://sfar.org/mise-au-point-sur-lutilisation-de-la-ketamine/>. Page consultée le 28/01/2019.

SFPC. Accessible <http://sfpc.eu/fr/la-sfpc.html>. Mise à jour le 03/06/2017. Page consultée le 02/03/2019.

SFPT-SFAR. Recommandations de Pratiques Professionnelles. Optimisation du traitement des bêta-lactamines chez le patient de soins critiques. 2018.

STEWART JT, WARREN FW, KING DT, VENKATESHWARAN TG, FOX JL. Stability of ondansetron hydrochloride and 12 medications in plastic syringes. *Am J Health-Syst Pharm* 1998;55(24):pp.2630-2634.

SUMMA-SORGINI C, FERNANDES V, LUBCHANSKY S, MEHTA S, HALLETT D, BAILIE T, LAPINSK S, BURRY L. Errors Associated with IV infusions in Critical Care. *Can J Hosp Pharm* 2012;65(1):pp.19-26.

TARDY C, MAISON O, FAUDEL A, SARFATI L, IROIR G, RIOUFOL C, LEPAPE A, PARAT S. Incompatibilités médicamenteuses physico-chimiques en unités de soins intensifs : états des lieux et mise en place de mesures préventives. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2017;52(1):p.18.

TAXIS K, BARBER N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59(11):pp.815-817.

TEMPLETON A, SCHLEGEL M, FLEISCH F, RETTENMUND G, SCHOBI B, HENZ S, EICH G. Multilumen Central Venous Catheters Increase Risk for Catheter-Related Bloodstream Infection: Prospective Surveillance Study. *Infection* 2008;36(4):pp.322–327.

TISSOT E, CORNETTE C, DEMOLY P, JACQUET M, BARALE F, CAPELLIER G. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999;25(4):pp.353-359.

VAN ZANTEN ARH, OUDIJK M, NOHLMANS-PAULSSEN MKE, VAN DER MEER YG, GIRBES ARJ, POLDERMAN KH. Continuous vs. intermittent cefotaxime sodium administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory tract infections: pharmacokinetics/pharmacodynamics, bacterial susceptibility and clinical efficacy. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(1):pp.100-109.

VELGHE C, GENAY S, FEUTRY F, BARTHELEMY C, DECAUDIN B, ODOU P. Stabilité de la noradrenaline conditionnée en poche et en seringue aux concentrations thérapeutiques usuelles. Poster presented at Hopipharm 2016 at Clermont-Ferrand, France. 02 November 2018.

VIGNERON J. Stability Studies: A Scientific Mission of the Hospital Pharmacist. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2017;2(4):pp.143-144.

VIGNERON J, D'HUART E, DEMORE B. Stability studies in oncology – A marketing tool for pharmaceutical companies, a scientific mission for hospital pharmacists. *European Journal of Oncology Pharmacy* 2019.

VINCENT JL, SAKR Y, SPRUNG CL, RANIERI VM, REINHART K, GERLACH H, MORENO R, CARLET J, LE GALL JR, PAYEN D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):pp.344-353.

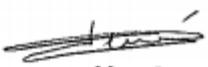
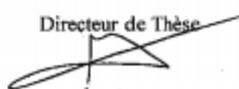
VOGEL KAHMANN I, BURKI R, DENZLER U, HOFLEA A, SCHMID B, SPLISGARDT H. Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple "colour code system". *Anaesthesist* 2003;52(5):pp.409-412.

WALKER SE, LAW S, GARLAND J, FUNG E, IAZETTA J. Stability of Norepinephrine Solutions in Normal Saline and 5% Dextrose in Water. *Can J Hosp Pharm* 2010;63(2):pp.113-118.

WILLIAMS OA, MIDDLETON M, HENDERSON P, REILLY CS. Stability of morphine and droperidol separately and combined, for use as an infusion. *Hosp Pharm Pract* 1992;2(9):pp.5797-6000.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 14 juin 2019

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Elise D'Huart</p> <p><u>Sujet</u> : Optimisation de l'administration des médicaments injectables en soins intensifs : de la pratique clinique à la réalisation d'études de stabilité.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Pr. Béatrice DEMORE, PU-PH, Directeur : Dr. Jean VIGNERON, Pharmacien, PH Juges : Pr. Igor CLAROT, PU Pr. Pascal ODOU, PU-PH.</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 6/05/2019</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p> </p> <p>M. DEMORÉ M. Vigneron Pr B. DEMORÉ Pharmacien gérant Section 105832 H PUI CHRU NANCY B. DEMORÉ</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 7/05/2019</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"></p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 10 MAI 2019</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"></p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 10697</p>

Optimisation de l'administration des médicaments injectables en soins intensifs : de la pratique clinique à la réalisation d'études de stabilité.

Thèse soutenue le 14 juin 2019
Par Elise D'Huart

Contexte : Les patients hospitalisés dans les services de réanimation représentent une population à risque élevé d'erreurs d'administration. Le nombre de médicaments injectés à un même patient y est important et l'accès veineux limité. Dans ce contexte, les notions de stabilité et de compatibilité médicamenteuses doivent être maîtrisées.

Objectifs : L'objectif de cette thèse est de limiter les erreurs d'administration des médicaments par voie intraveineuse du point de vue des incompatibilités et des instabilités médicamenteuses dans les services de réanimation du CHRU de Nancy.

Matériel et méthodes : Ce travail s'est divisé en trois étapes :

- (1) réalisation d'une étude observationnelle prospective de l'étape d'administration des médicaments injectables dans trois services de réanimation adultes du CHRU de Nancy ;
- (2) analyse de l'adéquation des données observées en services cliniques avec les données de stabilité et de compatibilité médicamenteuses disponibles dans trois bases de données : Stabilis[®], la 19^{ème} édition du « Handbook on Injectable Drugs[®] » et la 36^{ème} édition de la base de données « Stabilité des médicaments injectables en perfusion » ;
- (3) en l'absence de données de stabilité ou en cas de données controversées ne permettant pas de valider les pratiques observées dans la première étape de ce travail, réalisation d'études de stabilité physico-chimique et de tests de compatibilité physique au sein du laboratoire de contrôle de la Pharmacie à Usage Intérieur du CHRU de Nancy.

Résultats : Lors de la première étape, 74 prescriptions ont été évaluées, 456 paires de médicaments injectables ont été observées, ainsi que 68 perfusions continues et 31 mélanges de médicaments dans un même contenant. Après analyse des données de stabilité/compatibilité médicamenteuses disponibles dans la littérature, les données étaient manquantes pour 284 paires de médicaments observées (62,3% ; N=284/456), pour 16 perfusions continues (23,5% ; N=16/68) et pour 29 mélanges de médicaments (93,5% ; N=29/31). Lors de la troisième étape, 37 tests de compatibilité ont été entrepris, permettant de révéler 11 paires incompatibles physiquement. Des études de stabilité physico-chimique ont été conduites sur le céfotaxime, la noradrénaline, la vancomycine, le néfopam et sur un mélange néfopam-dropéridol.

Conclusion : La réalisation des tests en laboratoire a permis d'apporter des nouvelles données pour sécuriser l'administration des médicaments injectables et ainsi limiter le risque d'erreur. Un nombre important d'étude de compatibilité physique et de stabilité physico-chimique sont encore à réaliser. Le pharmacien clinicien se positionne en expert sur les domaines de la stabilité médicamenteuse et représente une réelle valeur ajoutée aux services de soins dans ces domaines. Une réelle collaboration de la pharmacie et des services de soins permet de limiter les erreurs d'administration.

MOTS CLES : stabilité médicamenteuse, soins intensifs, pratique clinique, injectables.

Co-directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr VIGNERON Jean	Pharmacie Brabois Adultes CHU Nancy	Expérimentale ■
Pr DEMORE Béatrice	Laboratoire de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine	Bibliographique ■ Thème □

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 – Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---