



# ETUDE DE LA COMPATIBILITÉ PHYSICO-CHIMIQUE DU PHLOROGLUCINOL INJECTABLE DURANT LES MÉLANGES AU SEIN DES TUBULURES EN Y.

Hassane SADOU YAYE<sup>1</sup>, Edouard BURTET<sup>1</sup>, Claire HAMEL<sup>1</sup>, Rania ALJHNI<sup>1</sup>, Claudine GARD<sup>1</sup>, Patrick TILLEUL<sup>1</sup>

1 : Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47 Bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13



20 et 21/11/2014

**Introduction :** Le phloroglucinol qui est prescrit dans le traitement des douleurs des voies digestives et gynécologiques, notamment par voie IV est susceptible d'être administré via des tubulures en Y. Un risque notable de mélange partiel ou total avec d'autres principes actifs est possible. A l'issue d'une enquête de pratique clinique, nous avons identifié 34 médicaments susceptibles d'y être administrés concomitamment.

**L'objectif de ce travail a été d'étudier la stabilité physico-chimique des mélanges constitués par les composés précités à partir de critères analytiques : pH, teneur, turbidimétrie, examen visuel.**

## Matériels et méthodes

- Le système CLHP (Dionex®) est constitué d'une pompe quaternaire, d'un détecteur à barrette diode et d'un injecteur automatique, piloté par le logiciel Chromeleon®.
- La colonne choisie était une C18 (Waters, Irland), 250 mm x 4 mm x 5 µm.
- Validation de la méthode de dosage du phloroglucinol par CLHP sur 3 jours en évaluant la linéarité, la spécificité, la sélectivité, la fidélité, l'exactitude, la LOD et la LOQ.
- 34 médicaments injectables** (Tableau 1) susceptibles d'être co-administrés avec le phloroglucinol (2,5 mg/ml) via les tubulures en Y ont été testés.
- L'examen physique des mélanges** évalué à t=0 et à 24h a consisté à :
  - à un examen visuel pour apprécier la limpidité,
  - au constat de présence ou non de précipités,
  - à une détermination approximative de la couleur de la solution.
 Par ailleurs, la turbidité des mélanges a été évaluée par mesure de leurs absorbances à 620 nm.
- La compatibilité chimique** des mélanges a été déterminée par les variations du pH ainsi que par le dosage du phloroglucinol à t=0 et à 24h.

**Tableau 1 : Spécialités avec leurs concentrations usuelles étudiées avec le phloroglucinol (Arrow)**

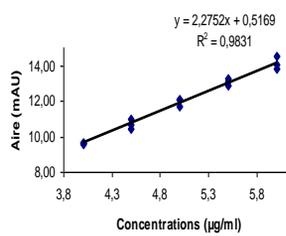
Spécialités	Concentration (mg/ml)	Spécialités	Concentration (mg/ml)
Aciclovir (GSK)	5	Gentamicine (Panpharma)	20
Amikacine (Mylan)	40	Glucose (Fresenius Kabi)	5%
Amoxicilline/Clavulanic acid (Sandoz)	10	Imipenem (Mylan)	2,5
Aztreonam (Sanofi)	40	Levofloxacine (Arrow)	2,5
Chlorure de sodium (Fresenius Kabi)	0,9%	Metoclopramide (Renaudin)	1
Cotrimoxazole (Roche)	12	Metopimazine (Téva)	1
Cefotaxime (Mylan)	25	Metronidazole (Braun)	2,5
Ceftriaxone (Panpharma)	20	Morphine (Chaix)	10
Calcium chloride (Renaudin)	25	Nefopam (Biocodex)	0,5
Cefuroxime (Panpharma)	62,5	Ofloxacine (Mylan)	2
Ciprofloxacine (Panpharma)	1	Ondansetron (Accord)	0,5
Clindamycine (Fresenius Kabi)	18	Oxycodone (Mundipharma)	1
Cloxacilline (Astellas)	10	Pantoprazole (Takeda)	0,4
Doxycycline (SERB)	5	Piperacilline (Mylan)	50
Fluconazole (Fresenius Kabi)	1	Ticarcliline/Clavulanic acid (GSK)	25
Fungizone (Fresenius Kabi)	1	Magnesium sulphate (Aguettant)	30
Ganciclovir (Roche)	20	Vancomycine (Mylan)	10

## Resultats et Discussion

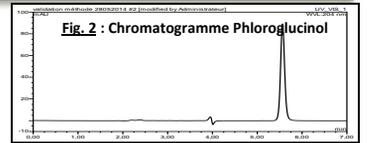
### Validation de méthode CLHP de dosage du Phloroglucinol

- Le phloroglucinol est dosée à 254 nm.
- Linéarité entre 4 à 6 µg/mL** :  $r^2=0,983$  (Fig. 1).
- Méthode **sélective** et **spécifique**, absence d'effets matrice (Fig. 2).
- Fidélité** > 99%, CV de répétabilité et de reproductibilité respectivement égaux à 0,30% et 5,50%.
- Exactitude** > 99% et erreurs relatives faibles (Fig. 3)
- LOD** et **LOQ** respectivement à 0,33 µg/mL et 0,99 µg/mL

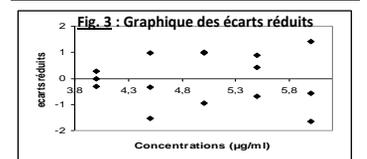
**Fig. 1 : Etude linéarité Phloroglucinol**



**Fig. 2 : Chromatogramme Phloroglucinol**



**Fig. 3 : Graphique des écarts réduits**



### Etude de compatibilités

- Le **Phloroglucinol** était **compatible avec 30 médicaments testés** sur 24h.
- 4 incompatibilités** ont été objectivées (Tableau 2).
- Ces interactions ont conduit à :
  - Une **précipitation du mélange** (aciclovir, cotrimoxazole et ganciclovir),
  - Une **perte de teneur** du phloroglucinol > 25% (aciclovir, cotrimoxazole et amoxicilline/acide clavulanique).
- Ces différentes modifications physico-chimiques ne sont pas systématiquement corrélées avec une modification du pH des solutions.

**Tableau 2 : Principales incompatibilités objectivées avec le phloroglucinol (Arrow)**

	Examen visuel		Turbidité / Précipitation		pH			Variation teneur Phloroglucinol
	t0	24h	t0	24h	t0*	24h	24h	
Aciclovir + Phloroglucinol	Blanc	Blanc	Positive / Oui	Positive / Oui	11,1	8,8	-36%	
Cotrimoxazole + Phloroglucinol	Blanc	Blanc	Positive / Oui	Positive / Oui	9,1	8,1	-26%	
Ganciclovir + Phloroglucinol	Blanc	Violet	Positive / Oui	Positive / Oui	10,9	9,8	-8%	
Amoxicilline/Acide Clavulanique + Phloroglucinol	Jaune	Jaune	Non / Non	Non / Non	8,8	7,9	-36%	

\* : pH des spécialités avant mélange

## Conclusion

Toutes les spécialités testées sur 24h, ont montré une stabilité physico-chimique vis-à-vis du phloroglucinol sauf les spécialités à base d'aciclovir, d'amoxicilline/acide clavulanique, de cotrimoxazole et de ganciclovir pour lesquelles une précipitation et/ou une perte de teneur de phloroglucinol a été mise en évidence. Ce travail a permis d'optimiser les pratiques d'administration de médicaments en réanimation en améliorant la prise en charge thérapeutique des patients.