

# ÉTUDE DES COMPATIBILITÉS ENTRE LA NALBUPHINE ET D'AUTRES PRINCIPES ACTIFS POUR OPTIMISER LEUR ADMINISTRATION EN SERVICE DE PÉDIATRIE

Delphine DAZAN<sup>1</sup>, Said AÏT TALEB<sup>1</sup>, Natacha LAROYENNE<sup>1</sup>, Youssef HAMAM<sup>1</sup>, Laurence CONREUR<sup>1</sup>, Romain PAOLI-LOMBARDO<sup>1</sup>, Nicolas PRIMAS<sup>1</sup>, Edouard LAMY<sup>1</sup>, Caroline CASTERA-DUCROS<sup>1</sup>, Christophe CURTI<sup>1</sup>, Patrice VANELLE<sup>1</sup>, Pascal RATHELOT<sup>1</sup>

<sup>1</sup> : Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques - Laboratoire de Contrôle de la Qualité, hôpital de la Conception, 147 boulevard Baille, 13005 Marseille



## INTRODUCTION

La **nalbuphine**, administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée, est **utilisée** dans la prise en charge des **douleurs intenses** chez les enfants de 18 mois à 15 ans. Afin d'**éviter** plusieurs **injections douloureuses** chez l'**enfant**, la nalbuphine peut être **co-administrée** avec d'autres **principes actifs**.



L'objectif de ce travail est d'identifier les incompatibilités entre la nalbuphine et d'autres médicaments afin de limiter les injections multiples à ces seules incompatibilités en recherchant la présence de particules dans des mélanges nalbuphine-principe actif.

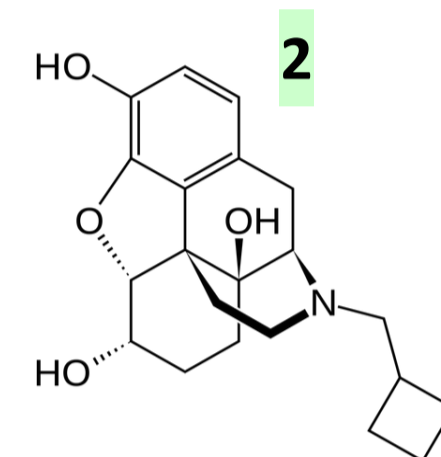
## MATERIELS ET METHODES



- Compteur de particules HIAC 9703+® (Beckman Coulter Life Sciences)<sup>1</sup> → vérification compatibilité physico-chimique
- Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) → d'après chapitre 2.9.19.
- Solutions** de nalbuphine<sup>2</sup> à **différents dosages** utilisés en pédiatrie :
  - 2,5 mg/48 mL (0,05 mg/mL)
  - 8 mg/48 mL (0,16 mg/mL)
  - 16 mg/48 mL (0,33 mg/mL)
- + **principes actifs** (usage pédiatrique), sélectionnés pour leurs propriétés physico-chimiques ou celles de leurs excipients
- Dans **bécher** sous **hotte** à flux non laminaire
- Chlorure de sodium (NaCl) 0,9 % → **témoin**
- Étude réalisée en **triplicata**
- Mesures :
  - au moment de la réalisation du mélange (**T0**)
  - après 5 min (**T5**)
  - après 30 min (**T30**)
- Nombre de particules** de taille  $\geq 10 \mu\text{m}$  et  $\geq 25 \mu\text{m}$  dans 3 échantillons de 5 mL



1



2



## RESULTATS ET DISCUSSION

Les mélanges incluant l'aciclovir, l'amikacine, l'amoxicilline, le bicarbonate de sodium, le céfotaxime, le clonazépam, le diazépam, le midazolam ont présenté un nombre moyen de particules par mL (NMP/mL) satisfaisant aux conditions de la Ph. Eur. (NMP/mL < 25/mL pour les particules  $\geq 10 \mu\text{m}$  et NMP/mL < 3/mL pour les particules  $\geq 25 \mu\text{m}$ ).

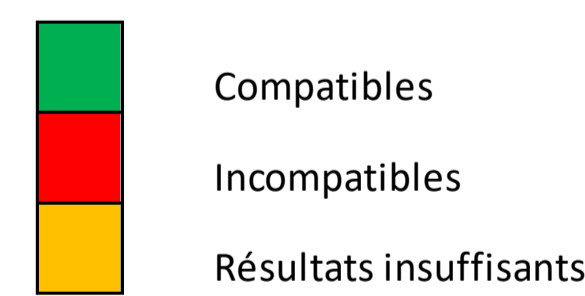
Un **précipité visible à l'œil nu** s'est formé à T0 pour les mélanges **nalbuphine-furosémide**<sup>3</sup> et **nalbuphine-amphotéricine B**<sup>4</sup>. Le furosémide, compatible avec les 2 solvants (glucose 5 % [G5 %] et chlorure de sodium 0,9 % [NaCl 0,9 %]) ne peut pas être mélangé avec la nalbuphine. L'amphotéricine B n'est pas compatible avec le solvant de la nalbuphine et ne peut pas être associée à cette dernière.

Tableau 1 : compatibilités mélanges nalbuphine – autre principe actif (48 mL – 48 mL)

Principe actif (Solvant)	Aciclovir 5 mg/mL (NaCl 0,9 %)	Amikacine 2,5 mg/mL (NaCl 0,9 %)	Amoxicilline 20 mg/mL (NaCl 0,9 %)	Amphotéricine B 0,5 mg/mL (Glucose 5 %)	Bicarbonate de sodium 14 mg/mL (pur)	Céfotaxime 20 mg/mL (NaCl 0,9 %)	Clonazépam 0,04 mg/mL (NaCl 0,9 %)	Diazépam 0,02 mg/mL (NaCl 0,9 %)	Furosémide 1 mg/mL (Glucose 5 %)	Furosémide 1 mg/mL (NaCl 0,9 %)	Glucose 5 % (pur)	Midazolam 0,04 mg/mL (NaCl 0,9 %)	Chlorure de sodium 0,9 % (pur)	Phénytoïne 10 mg/mL (NaCl 0,9 %)	Trimébutine 10 mg/mL (pur)
* NaCl 0,9 % - Témoin (pur)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Nalbuphine 0,33 mg/mL (NaCl 0,9 %)	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow
Nalbuphine 0,16 mg/mL (NaCl 0,9 %)	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow
Nalbuphine 0,05 mg/mL (NaCl 0,9 %)	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow

Principe actif (Solvant)

\* Chlorure de sodium 0,9 %



**Selon** le résumé des caractéristiques du produit (**RCP**), la **phénytoïne** doit être **diluée** dans une solution de **NaCl** à 0,9 % pour obtenir une concentration proche de **5 mg/mL** et ne doit pas être ajoutée à du **glucose** en raison du **risque de précipitation**. Nous avons obtenu des résultats qui corroborent en partie ces données car la phénytoïne diluée dans du NaCl 0,9 % a peu à peu précipité à la concentration de 10 mg/mL. De plus, un **précipité** s'est **progressivement formé** jusqu'à T30 pour le mélange **nalbuphine-phénytoïne**<sup>5</sup>.

Le NMP n'a pas satisfait aux conditions de la Ph. Eur. lors du **mélange** de la trimébutine par une solution de **NaCl à 0,9 %**. La formulation commerciale de la **trimébutine** contenant un **co-solvant (alcool benzylique)**, il est possible qu'elle **précipite** facilement en cas de dilution et/ou de mélange.

Ces résultats doivent être confirmés dans des conditions techniques de soins plus proches de la réalité en associant un pousse-seringue électrique avec une tubulure en Y. Le mélange nalbuphine-phénytoïne doit également être analysé en conformité avec les données du RCP, soit à une concentration proche de 5 mg/mL après dilution de la phénytoïne.

## CONCLUSION



Références bibliographiques :  
Pharmacopée Européenne <https://pheur.edqm.eu/home>  
Base de données publique des médicaments <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

CONTACT : [delphine.dazan@ap-hm.fr](mailto:delphine.dazan@ap-hm.fr)

Hôpitaux Universitaires de Marseille ap-hm

M58



L'étude de ces mélanges a permis de mettre en évidence des incompatibilités, dont certaines sont difficilement décelables par le corps infirmier (précipité retardé avec le mélange nalbuphine-phénytoïne). La posologie maximale de la nalbuphine chez l'adulte étant de 20 mg toutes les 3 à 6 h, une nouvelle étude de compatibilité pourra être menée entre des solutions de nalbuphine dosées à 20 mg/48 mL et divers principes actifs afin d'élargir la population cible aux adultes.