

# Compatibilité du citrate de caféine injectable avec plusieurs autres médicaments

Marie-Ange Audet<sup>1</sup>, Élisabeth Forest<sup>1</sup>, Mihaela Friciu<sup>2</sup>, B.Pharm., M.Sc., Jean-Marc Forest<sup>3</sup>, B.Pharm., DPH, M.Sc., Grégoire Leclair<sup>4</sup>, B.Pharm., Ph.D.

<sup>1</sup>Stagiaire, Plateforme de biopharmacie, Faculté de pharmacie, Université de Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Agente de recherche, Plateforme de biopharmacie, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacien, Secteur fabrication, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Pharmacien et professeur agrégé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 10 juillet 2016; Accepté après révision par les pairs le 6 septembre 2016

## Résumé

**Objectif :** Établir la compatibilité du citrate de caféine injectable avec 99 autres médicaments lors d'une administration en Y.

**Méthode :** Le citrate de caféine dosé à 20 mg/mL (équivalant à 10 mg/mL de caféine base) a été combiné (ratio 1:1) à 99 médicaments injectables non dilués (10 mL chacun) à la température ambiante. Chaque préparation a été réalisée deux fois. La première a subi une évaluation visuelle et un test de dénombrement des particules par obstruction de lumière immédiatement après le mélange. Ces tests ont été répétés quatre heures après le mélange en utilisant la seconde préparation. Pour être considérés comme compatibles, les mélanges ne devaient pas présenter de précipitation ou tout autre changement observable (turbidité, cristaux, formation de gaz, changement de couleur) et devaient respecter la spécification établie par la norme USP <788> 1.B, à la fois au temps zéro et quatre heures après le mélange.

**Résultats :** Au total, 80 des 99 médicaments injectables testés avec le citrate de caféine se sont révélés compatibles à la fois visuellement à l'œil nu et à l'aide du compteur de particules selon la norme USP <788>. L'incompatibilité des 19 autres médicaments a pu être vérifiée visuellement, car elles étaient nettement visibles. Mais dans le cas du propofol, il n'a pas été possible de démontrer sa compatibilité.

**Conclusion :** Un certain nombre de médicaments se sont révélés compatibles lorsqu'ils sont mélangés dans un ratio de 1:1 avec le citrate de caféine. Il faut cependant prendre en considération le fait que seuls les critères physiques ont été pris en compte dans cette étude.

**Mots clés :** Administration en Y, caféine, compatibilité

## Introduction

Le citrate de caféine ( $C_{14}H_{18}N_4O_9$ ) injectable à 20 mg/mL contient l'équivalent de 10 mg/mL de caféine base ( $C_8H_{10}N_4O_2$ )<sup>1</sup>. Cette méthylxanthine est bien connue pour ses propriétés stimulantes du système nerveux central. Elle est également utilisée pour le traitement de l'apnée du nourrisson chez les prématurés et est l'un des médicaments les plus utilisés en néonatalogie. Les xanthines sont largement employées à cet effet depuis le début des années 1970<sup>1</sup>. L'apnée est un problème fort répandu chez les prématurés de moins de 36 semaines. La caféine est administrée par voie intraveineuse, généralement sur une période de trois à cinq minutes, car la voie entérale est parfois difficile à cet âge. La caféine est un antagoniste des récepteurs de l'adénosine, ce qui se traduit par une stimulation cardiovasculaire et respiratoire. Elle provoque la libération d'adrénaline et l'augmentation de la dopamine. Plusieurs

mécanismes d'action sont proposés pour expliquer l'effet de la caféine sur l'apnée. Il semble que l'augmentation de la sensibilité du système nerveux central aux élévations de  $CO_2$  soit la plus efficace pour prévenir les épisodes d'apnée. De plus, la caféine induit une augmentation de la ventilation en accroissant le volume inspiratoire ainsi qu'une amélioration de la saturation des gaz sanguins. La caféine est la base xanthine possédant l'effet stimulant le plus puissant du système nerveux central<sup>1</sup>.

Les données sur la compatibilité de la caféine avec d'autres médicaments injectables sont incomplètes et parfois cliniquement insuffisantes<sup>2-4</sup>. Les tests en Y sont habituellement réalisés par examen visuel et non à l'aide d'un compteur de particules. Nous rapportons ici une étude visuelle, couplée à des observations faites à l'aide d'un compteur de particules. Elle porte sur la compatibilité du citrate de caféine injectable avec 99 autres médicaments

principalement utilisés par voie intraveineuse lors d'une administration en Y.

## Méthodologie

### Matériel

Le citrate de caféine commercial (Sandoz, lot EM6977) utilisé lors de l'étude a été fourni en flacons de 5 mL et contenait l'équivalent de 10 mg/mL de caféine base dans de l'eau stérile pour injection.

Le citrate de caféine a été mélangé successivement à 99 autres médicaments injectables présentés dans les tableaux I et II. Les médicaments nécessitant une dissolution ont été préparés avec de l'eau stérile pour injection, sauf si la monographie demandait d'utiliser du chlorure de sodium à 0,9 %. Tous les médicaments, y compris le citrate de caféine, ont été testés à leur concentration maximale, initiale ou originale; c'est-à-dire selon la concentration commerciale de départ, afin de simuler le degré de risque maximum des problèmes cliniques potentiels. Concernant les médicaments contenus dans des ampoules de verre, une aiguille munie d'un filtre de 5 µm a servi au prélèvement dudit médicament, dans le but d'éviter de confondre un débris de verre avec un précipité.

### Solutions tests

Tous les tests ont été effectués sous une lumière fluorescente et naturelle et à la température ambiante ( $21 \pm 2$  °C, pièce climatisée). Toutes les manipulations en vue de passer les solutions au compteur de particules ont été réalisées sous hotte de laboratoire pour limiter les risques de contamination par l'air, tel que le propose l'USP <788>. Tous les mélanges ont été réalisés en duplicata à l'aide de seringues stériles de 30 mL de polypropylène (BD). Un volume de 10 mL de citrate de caféine était mélangé manuellement par inversion à 10 mL du médicament à tester. Immédiatement après le mélange du citrate de caféine et du médicament testé, une évaluation visuelle à l'œil nu contre un fond blanc puis noir avait lieu afin de déceler tout changement d'aspect qui serait un signe d'incompatibilité, soit la formation d'un précipité, de bulles de gaz, un changement de couleur, de turbidité ou de viscosité directement dans la seringue. Pour vérifier la viscosité, le chercheur agitait légèrement l'échantillon afin d'en évaluer le comportement. En l'absence de ces signes, il soumettait l'un des deux échantillons à une mesure sur un compteur de particules. Les mélanges présentant une incompatibilité détectable visuellement n'ont pas subi de tests à l'aide du compteur de particules pour éviter de contaminer inutilement l'instrument. Quatre heures plus tard, le deuxième échantillon a subi la même procédure. Cet intervalle de temps permettait de simuler avec un petit excès la durée de contact de deux médicaments lors des injections simultanées à de très faibles débits, comme c'est parfois le cas pour les prématurés<sup>8-15</sup>. La durée de séjour maximale dans les tubulures de deux médicaments administrés en Y est d'environ trois heures<sup>8-15</sup>.

Le dénombrement des particules dans les solutions a été réalisé à l'aide de l'appareil LS-20 Liquid Particle Counter (Lighthouse Worldwide Solutions, Medford, OR, USA), un compteur de particules analysant les données selon la norme USP <788> 1.B<sup>5-6</sup>. L'appareil fonctionne en mesurant

la diminution de l'intensité lumineuse d'un laser. Le logiciel intégré convertit la mesure en comptage de particules en se basant sur une courbe de calibration. Pour tester les petits volumes, on recommande d'analyser quatre portions supérieures à 5 mL chacune et d'éliminer la première lecture<sup>5</sup>. Dans notre contexte, le volume des échantillons était de 20 mL, les quatre premiers millilitres servaient à rincer l'appareil. L'analyse était ensuite réalisée sur trois fois 5 mL. Cette procédure permettait de laisser 1 mL dans l'appareil à la fin du test afin d'éviter d'aspirer de l'air lors de l'analyse de la dernière fraction. Cette manière de procéder facilitait les manipulations et réduisait la quantité totale de médicaments utilisés<sup>7</sup>.

### Définition de compatibilité

La compatibilité visuelle, déterminée lors des évaluations, se limitait à observer à l'œil nu la présence ou non de particules, de bulles de gaz, d'une augmentation de turbidité ou de viscosité. Tout changement observable était considéré comme un signe d'incompatibilité<sup>7-15</sup>.

La spécification établie par l'USP <788> a servi au dénombrement particulaire. Elle stipule que les solutions parentérales et injectables fournies en volume nominal de moins de 100 mL (USP <788> test 1.B) réussissent le test de compatibilité si le nombre de particules présentes dans les unités testées par contenant n'excède pas 6000 particules de plus de 10 µm et 600 de plus de 25 µm par contenant de 20 mL, soit le volume total préparé dans notre cas<sup>6</sup>. C'est sur la base de cette norme que s'appuie l'interprétation de toutes les valeurs<sup>7</sup>.

Les manipulations portaient sur un volume total de 20 mL. Ainsi, le nombre de particules de plus de 10 µm ne devait pas dépasser 300 particules/mL, soit 6000 particules divisées par le volume total de 20 mL. De plus, le nombre de particules de plus de 25 µm ne devait pas dépasser 30 particules/mL, soit 600 particules divisées par le volume total de 20 mL<sup>6</sup>.

## Résultats

Le citrate de caféine s'est révélé compatible avec 80 des 99 médicaments (voir le tableau I). Ces mélanges n'ont montré aucune incompatibilité visuelle et répondaient aux spécifications établies par l'USP <788> 1.B immédiatement après le mélange ( $t = 0$ ) et après quatre heures ( $t = 4$ ). Juste après leur préparation, les mélanges jugés compatibles présentaient, un nombre de particules de plus de 10 µm se situant entre 0,84 et 127,53/mL. Le nombre de particules de plus de 25 µm se situait entre 0,00 et 63,37/mL. Après quatre heures, le nombre de particules de plus de 10 µm se situait entre 0,80 et 43,39/mL et celui des particules de plus de 25 µm, entre 0,00 à 5,75/mL.

Par contre, 19 des médicaments testés se sont révélés incompatibles avec la caféine (voir le tableau II), selon les spécifications adoptées dans cette étude. La majorité d'entre eux étaient visuellement incompatibles, puisqu'il était possible d'observer soit des précipités dans six mélanges de médicaments incompatibles, soit la formation de cristaux dans quatre mélanges incompatibles. Un de ces médicaments nécessiterait une plus grande dilution, soit la cyclosporine qui, même mélangée au citrate de

caféine au taux de 1:1, présentait une grande viscosité, ce qui empêchait la lecture de la solution au compteur de particules. Le propofol à 1 % étant pour sa part trop opaque pour être lu à l'aide de l'appareil, aucun résultat n'a pu être obtenu à son sujet. Seuls cinq médicaments, qui ne montraient pas de présence visible de précipité ou de cristaux, parmi ceux ayant révélé une incompatibilité par changement de couleur, ont pu être analysés au test du compteur de particules. Il s'agit du diazépam, de la dobutamine, de la dopamine, de l'isoprotérénol et du lorazépam. Ces substances ont réussi le test au  $t = 0$ , soit un nombre de particules de taille égale ou supérieure à 10  $\mu\text{m}$  par mL situé entre 89,35 et 16841,56. Quant aux particules de taille égale ou supérieure à 25  $\mu\text{m}$ , il y en avait entre 1,97 et 45,57. Au  $t = 4$ , le nombre de particules de taille égale ou supérieure à 10  $\mu\text{m}$  allait de 45,64 à 12 551,20 et celui des particules égales ou supérieures à 25  $\mu\text{m}$ , de 5,81 à 46,35. Les résultats démontrent donc une compatibilité quant à la taille, mais une incompatibilité visuelle<sup>3,5</sup>.

## Discussion

Dans cette étude, le type de manipulations de mélanges en Y utilisé comme méthode de simulation de l'administration intraveineuse en clinique s'apparente à celui utilisé dans de nombreuses autres études de compatibilité<sup>7-16</sup>. Ce modèle, reconnu dans la littérature médicale, stipule que deux solutions administrées conjointement par injection en Y se rencontrent en un ratio de 1:1<sup>3</sup>. Les médicaments ont tous été testés à concentration maximale, initiale ou originale, soit un ratio de un pour un, sur la base du principe voulant que les médicaments ne précipitant pas à haute concentration ne le feront généralement pas à une concentration inférieure. Toutes les préparations ont été testées immédiatement et quatre heures après le mélange, ce qui est la méthode classique utilisée lors des tests de compatibilité quand l'administration est en Y<sup>7-16</sup>.

En comparant les présents résultats avec ceux disponibles dans la littérature scientifique, on constate plusieurs

**Tableau I.** Médicaments compatibles avec la caféine injectable dosée à 10 mg/mL (20 mg/mL en citrate) pour administration en Y (respectant la norme USP <788> 1.B)

Médicament	Concentration	Compagnie	Lot
1. Acétylcystéine	200 mg/mL	Alveda	14025008
2. Acyclovir sodique	50 mg/mL	PPC	6008872
3. Adrénaline hydrochloride (Épinéphrine)	0,1 mg/mL	Hospira	40-093-DK 49-178-DK
4. Adrénaline	1 mg/mL	ERFA	B : F5C180
5. Albumine humaine	25 %	Hemaquebec	4309900010
6. Amikacine sulfate	250 mg/mL	Sandoz	EW3695
7. Amphotéricine B liposome (Ambisome®)	4 mg/mL	Astellas	042481AA
8. Ampicilline sodique	100 mg/mL	Novopharm	EV5284
9. Atropine sulfate	0,4 mg/mL	Alveda	30152 DD9898 CS6524
10. Azithromycine monohydrate	100 mg/mL	Sterimax	7602346
11. Benztrapine mésylate	1 mg/mL	Omega	4B543
12. Brétylium	50 mg/mL	Sandoz	EF9361
13. Bupivacaïne	0,5 %	Hospira	50185DD
14. Calcium chlorure	100 mg/mL	Hospira	41-246-DKR 34-523-DK 40-504-DK
15. Calcium gluconate	100 mg/mL	PPC	6007252
16. Céfazoline sodique	100 mg/mL	Hospira	117E011
17. Céfotaxime sodique	100 mg/mL	Sanofi Aventis	044819
18. Céfoxitine sodique	100 mg/mL	Hospira	123E001
19. Ceftazidime	100 mg/mL	PPC	104994C
20. Ceftriaxone sodique	100 mg/mL	Hospira	H103HC4 H104HC4 H101HC4
21. Céfuroxime sodique	100 mg/mL	Sterimax	157012.1
22. Chlopromazine chlorhydrate	25 mg/mL	Sandoz	DL5599 EF2262

**Tableau I.** Médicaments compatibles avec la caféine injectable dosée à 10 mg/mL (20 mg/mL en citrate) pour administration en Y (respectant la norme USP <788> 1.B) (suite)

Médicament	Concentration	Compagnie	Lot
23. Clindamycine phosphate	150 mg/mL	Pfizer	L36587
24. Cloxacilline	100 mg/mL	Sterimax	2CL1419CA
25. Dexaméthasone phosphate sodique	4 mg/mL	Sandoz	ES8458
26. Dexmédétomidine chlorhydrate	100 µg/mL	Hospira	50-002-DK
27. Dextrose	50 %	Hospira	44-240-DK
28. Digoxine	0,25 mg/mL	Sandoz	EJ7676
29. Diménhydrinate	10 mg/mL	Sandoz	EG2227 EG8813
30. Diphenhydramine hydrochloride	50 mg/mL	Sandoz	4D402 EJ5196
31. Esmolol chlorhydrate et non esmolol hydrochloride (Brevibloc®)	10 mg/mL	Baxter	083320Z
32. Fentanyl citrate	50 µg/mL	Sandoz	EL2823
33. Fluconazole	2 mg/mL	Sandoz	EG3096
34. Furosémide	10 mg/mL	Omega	A040252
35. Gentamicine sulfate	10 mg/mL	Sandoz	FA9856 EH8805 ED5255
36. Granisétron chlorhydrate	1 mg/mL	Omega	4M838
37. Héparine sodique	1000 unités/mL	Sandoz	FC7832
38. Hydralazine chlorhydrate	20 mg/mL	Sterimax	PLNK1440
39. Hydrocortisone sodium succinate	250 mg/mL	Novopharm	5461013 3010114
40. Hydromorphone chlorhydrate	50 mg/mL	Sandoz	DS6209
41. Insuline (Humulin R®)	100 unité/mL	Eli Lilly	C137821D
42. Kétamine chlorhydrate	50 mg/mL	Sandoz	EW7607
43. Labétalol chlorhydrate	5 mg/mL	AgilaJamp	7602147
44. Lévocarnitine	200 mg/mL	Sigma-Tau	130291
45. Lévofloxacine	5 mg/mL	Hospira	40-121-JT
46. Lidocaïne chlorhydrate	1 %	Alveda	14365020
47. Linézolide	2 mg/mL	Teva	3790714
48. Magnésium sulfate	500 mg/mL	PPC	6009106 6009521
49. Mannitol	25 %	Hospira	35-274-DK
50. Méropénem trihydrate	50 mg/mL	Sandoz	0014D4 0016D4
51. Méthylprednisolone sodium succinate	500 mg/mL	Novopharm	3650114
52. Métoclopramide chlorhydrate	5 mg/mL	Sandoz	ED5950 EG3207 EL7926 EL4390
53. Métronidazole	5 mg/mL	Hospira	45-105-JT
54. Milrinone lactate	1 mg/mL	PPC	6008431
55. Morphine sulfate	50 mg/mL	Sandoz	EV9213
56. Multi-12® (multivitamines)	complexe	Sandoz	ET4772
57. Multi-12/K pediatric® (multivitamines)	complexe	Sandoz	EM6984 EM6987

**Tableau I.** Médicaments compatibles avec la caféine injectable dosée à 10 mg/mL (20 mg/mL en citrate) pour administration en Y (respectant la norme USP <788> 1.B) (suite)

Médicament	Concentration	Compagnie	Lot
58. Naloxone chlorhydrate	0,4 mg/mL	Sandoz	228064 417063
59. Nitroprusside sodique	25 mg/mL	Hospira	452703A
60. Norépinéphrine bitartrate	1 mg/mL	Sandoz	ES035G ET1358
61. Ondansétron chlorhydrate	2 mg/mL	Novopharm	2910614
62. Oxytocine	10 unités USP/mL	Hospira	478708E01
63. Pantoprazole sodique	40 mg/mL	Sandoz	FA3821
64. Pénicillin G sodique	500 000 unités/mL	PPC	302275
65. Phénytoïne sodique	50 mg/mL	Sandoz	ED0511 EJ5181
66. Pipéracilline sodique	200 mg/mL	Hospira	1P301MC3
67. Pipéracilline/tazobactam	200 mg/mL	Sandoz	EP3006
68. Potassium chlorhydrate	2 mEq/mL	Hospira	40-402-DK
69. Procainamide	100 mg/mL	Sandoz	DA6783
70. Prométhazine chlorhydrate	25 mg/mL	Sandoz	DJ6709
71. Propranolol chlorhydrate	1 mg/mL	Sandoz	ES4064
72. Ranitidine chlorhydrate	25 mg/mL	Sandoz	EU1626 EW0996
73. Rocuronium bromhydrate	10 mg/mL	Merck	679253 532197
74. Salbutamol sulfate	1 mg/mL	GlaxoSmithKline	U014
75. Sodium bicarbonate	1 mEq/mL	Hospira	44-208-EV 39-442-EV
76. Sufentanil citrate	50 µg/mL	Sandoz	EL8827
77. Ticarcilline disodique/clavulanate potassique	200 mg/mL	GlaxoSmithKline	666291
78. Tobramycine sulfate	40 mg/mL	PPC	6009024
79. Triméthoprim/sulfaméthoxazole	16 /80 mg/mL	Triton	4E549A 3M385
80. Voriconazole	10 mg/mL	Sandoz	ED4248

concordances et certaines différences de résultats de compatibilité entre le citrate de caféine et d'autres médicaments injectables. Selon l'édition courante du *Handbook on Injectable Drugs*, plus d'une vingtaine de concordances existent entre ces résultats et ceux de l'étude. Par contre, sept discordances sont notables, car les résultats mentionnés dans le *Handbook* diffèrent des nôtres. Il faut mentionner que le *Handbook on Injectable Drugs* ne cite qu'une seule étude, celle de Mitchell et Gailey et que celle-ci date de 1999<sup>16</sup>. Cette étude fut exclusivement réalisée par observation visuelle et par manipulation des échantillons mélangés dans un ratio de un pour un<sup>16</sup>. De plus, plusieurs compositions médicamenteuses pourraient avoir évolué depuis presque 20 ans. Ainsi, l'acyclovir de l'époque était sous forme lyophilisée et non solubilisée comme actuellement. Par ailleurs, le pantoprazole d'origine contenait de l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA). Les différences dans les résultats des comptages peuvent donc s'expliquer non pas par le principe actif en cause

mais bien par les différents excipients ajoutés ou retirés, ou encore tout simplement par le type de sel de médicament utilisé. Une autre différence importante consiste en ce que la solution injectable utilisée lors des tests de Mitchell et Gailey était de fabrication magistrale et non commerciale. Sa composition pouvait donc être différente de la solution injectable utilisée dans notre étude. De plus, la dobutamine, la dopamine et l'isoprotérénol ont été jugés compatibles dans l'étude de Mitchell et Gailey. Ces substances se sont également révélées compatibles dans notre étude, mais seulement pour le nombre de particules. Par contre, ces trois médicaments ont pris une teinte jaunâtre au contact du citrate de caféine, et nous avons donc déterminé qu'ils étaient incompatibles. Quant à l'hydralazine, absente de l'étude de Mitchell, elle est connue pour changer de couleur lors de mélanges, mais ceci ne représenterait pas une dégradation chimique, et nous avons jugé que ce mélange était compatible<sup>3</sup>. La vancomycine, reconnue comme compatible dans l'étude de Mitchell, forme rapidement

**Tableau II.** Médicaments incompatibles avec la caféine injectable dosée à 10 mg/ml (20 mg/mL en citrate) pour administration en Y

Médicament	Concentration	Compagnie	Lot	Incompatibilité
1. Amiodarone chlorhydrate	50 mg/mL	Sandoz	FD9291	Précipité initial immédiat
2. Caspofungin acétate	5 mg/mL	Merck	2171170	Précipité blanc au t = 0
3. Ciprofloxacine lactate	2 mg/mL	Sandoz	40710	Cristaux au t = 4h
4. Cyclosporine	50 mg/mL	Novartis	S0072	Grande viscosité au t = 0 Lecture impossible
5. Diazépam	5 mg/mL	Sandoz	350085 301054	Visuellement incompatible
6. Dipyrïdamole	5 mg/mL	PPC	6109475	Précipité jaune au t = 0
7. Dobutamine	12,5 mg/mL	Hospira Sandoz	38-497-DK 306077	Changement de couleur. Jaune au t = 0
8. Dopamine	3200 µg/mL	Baxter	P322677	Changement de couleur. Jaune au t = 0
9. Dropéridone	2,5 mg/mL	Sandoz	EF2275	Cristaux au t = 4 h
10. Érythromycine lactobionate	50 mg/mL	Amdipharm	21-738-TB-25	Précipité blanc au t = 0
11. Hydroxyzine chlorhydrate	50 mg/mL	Sandoz	DF3060	Précipité initial immédiat
12. Isoprotérénol chlorhydrate	0,2 mg/mL	Sandoz	EV5743	Changement de couleur. Jaune au t = 0
13. Lorazépam	4 mg/mL	Hospira	42-225-EV	Visuellement incompatible par sa grande viscosité
14. Midazolam	5 mg/mL	PPC	6008469	Précipité blanc au t = 0
15. Nitroglycérine	5 mg/mL	Omega	5A859	Léger précipité blanc au t = 0
16. Potassium phosphate dibasique	4,4 mmol/mL	PPC	6109697	Cristaux au t = 4 h
17. Propofol	1 %	Pharmascience	A040329	Lecture impossible (trop opaque). Impossibilité de démontrer sa compatibilité à l'aide du compteur de particules.
18. Sodium phosphate dibasique	3 mmol P/mL	Sandoz	FE8332	Cristaux au t = 4 h
19. Vancomycine chlorhydrate	50 mg/mL	Sandoz	EJ4506	Précipité blanc au t = 0

Abréviations : T = 0 : temps initial; t = 4 h : temps après quatre heures

un précipité visible, ce qui rend inutile le comptage des particules. Enfin, le lorazépam, lui aussi reconnu comme compatible dans l'étude de Mitchell, a donné un mélange turbide indiquant une précipitation confirmée par le comptage des particules. Il est donc considéré incompatible. Certains doutes subsistent, comme pour l'amiodarone et l'hydroxyzine qui, bien qu'elles soient compatibles, ont précipité immédiatement lors du mélange pour se dissiper à la suite de l'augmentation du volume jusqu'à l'obtention du mélange moitié-moitié avec le citrate de caféine. Par précaution, ces deux substances sont classées dans les incompatibilités. Les résultats de l'étude sont clairs pour la phénytoïne, qui est ici compatible avec le citrate de caféine alors qu'elle est souvent incompatible lors de mélanges<sup>3</sup>.

Notons que le propofol à 1 % est une préparation opaque qui ne peut être analysée avec le compteur de particules. À défaut de pouvoir confirmer sa compatibilité, nous l'avons classé parmi les médicaments incompatibles.

Pour leur part, les tables de Trissel ne traitent pas de la caféine injectable et de ses compatibilités, bien que le *Handbook on Injectable Drugs* en fasse mention<sup>3-4</sup>.

L'utilité d'une méthode fiable, sensible, quantitative et objective, telle que celle utilisant le compteur de particules

pour réaliser les tests de compatibilité, a été démontrée une fois de plus, tout comme dans l'article portant sur la compatibilité de la cloxacilline<sup>7</sup>. Dans cette dernière étude, le compteur de particules avait permis de détecter des préparations incompatibles qui n'avaient pas été détectées à l'œil nu. Cette méthode permet aussi de confirmer la compatibilité de mélanges visuellement compatibles. C'est le compteur de particules qui a permis de détecter ou confirmer l'incompatibilité des mélanges de citrate de caféine au lorazépam et au diazépam, leur incompatibilité n'ayant pas été détectée clairement à l'œil nu. Ainsi, il est important d'utiliser un compteur de particules pour tester les mélanges qui ne présenteraient pas de changements perceptibles à l'œil nu. Cependant, l'observation visuelle permet de détecter très rapidement les changements d'aspect.

## Conclusion

Des 99 médicaments testés, 80 se sont révélés compatibles lorsqu'ils sont mélangés dans un ratio de 1:1 avec le citrate de caféine, les deux substances étant à leur concentration maximale, initiale ou originale. Il faut toutefois prendre en considération le fait que seuls les critères physiques sont pris en compte ici, ce qui ne permet pas de garantir l'efficacité clinique de mélanges reconnus compatibles.

## Financement

Tout le matériel, y compris les nombreux médicaments, a été fourni par le département de pharmacie du CHU Sainte-Justine. Le citrate de caféine a été gracieusement fourni par Sandoz Canada.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels.

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Remerciements

Dr Patrice Hildgen, professeur retraité, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, pour la relecture finale du document ainsi que la compagnie pharmaceutique Sandoz Canada pour le don des fioles de caféine injectable nécessaires à l'étude.

## Références

1. Beauchamp D. Revue de l'utilisation de la caféine dans le traitement de l'apnée-bradycardie chez le nouveau-né. *Pharmactuel* 1988;21:28-30.
2. Micromedex Healthcare series. Monographie de la caféine. Thomson Micromedex, 1974-2013. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 6 août 2015).
3. Trissel LA. Trissel's tables of physical compatibility. 1ère éd. Lake Forest: Multimatrix;1996. 590p.
4. ASHP. Handbook on injectable drugs. 18e éd. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists;2015.1254 p.
5. Manuel d'instruction de l'appareil du LS-20 Liquid Particle Counter (Lighthouse Worldwide Solutions, Medford, OR).
6. <788> Particulate matter in injections. In : United States Pharmacopeia. USP 36. Rockville, MD; United States Pharmacopeia; 2012. p.350-3.
7. Sullivan T, Forest JM, Leclair G. Compatibility of cloxacillin sodium with selected intravenous drugs during simulated Y-site administration. *Hosp Pharm* 2015;50:214-20.
8. Ferreira E, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du dimenhydrinate injectable pour l'administration en Y. *Pharmactuel* 2004;37:17-20.
9. Péré H, Chassé V, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du pantoprazole injectable lors d'administration en Y. *Pharmactuel* 2004;37:193-6.
10. Pelletier É, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité de la kétamine injectable lors de l'administration en dérivé avec d'autres médicaments usuels. *Pharmactuel* 2006;39:71-5.
11. Pelletier É, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité des mélanges de morphine et de kétamine ou d'hydromorphone et de kétamine injectables lors de leur administration en dérivé avec d'autres médicaments usuels. *Pharmactuel* 2007;40(suppl. 2):23-7.
12. Tollec S, Touzin K, Pelletier É, Forest JM. Évaluation visuelle de la compatibilité physique de la naloxone avec d'autres médicaments intraveineux usuels. *Pharmactuel* 2013;46:16-22.
13. Legris ME, Valiquette ME, Lavoie A, Forest JM, Leclair G. Compatibilité physique par évaluation visuelle du salbutamol injectable lors de son administration en Y. *Pharmactuel* 2011;44:14-8.
14. Forest JM, Hildgen P. Compatibilité de l'acétylcystéine injectable lors d'administration en Y avec d'autres médicaments usuels. *Pharmactuel* 2014;47:161-6.
15. Legris ME, Lavoie A, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité par évaluation visuelle du thio-pental injectable lors de son administration en Y avec des médicaments usuels. *Pharmactuel* 2014;47:167-72.
16. Mitchell AL, Gailey RA. Compatibility of caffeine citrate with other medications commonly used in a neonatal intensive care unit. *Journal of Pediatric Pharmacy Practice* 1999;4:239-42.
17. United State. Pharmacopoeia XXV National Formulary 20 Rockville, MD, US Pharmacopeia Convention Inc.:2002. 2675 p.

## Abstract

**Objective:** To determine the compatibility of injectable caffeine citrate with 99 other drugs during Y-site administration.

**Method:** Caffeine citrate solution 20 mg/mL (equivalent to 10 mg/mL of caffeine base) was combined (1:1 ratio) with 99 undiluted injectable drugs (10 mL each) at room temperature. Each preparation was made in duplicate. One of the test samples underwent a visual evaluation and a light obscuration particle count test immediately after mixing. Four hours after mixing, these tests were repeated on the other test sample. To be considered compatible, a mixture had to be free of precipitate or any other observable change (turbidity, crystals, gas formation or colour change) and had to meet the specification for Test 1.B of standard USP <788>, both at time 0 and 4 hours after mixing.

**Results:** In all, 80 of the 99 injectable drugs tested with caffeine citrate were found to be compatible with it, both visually, with the unaided eye, and with the particle counter, as per standard USP <788>. We were able to ascertain the incompatibility of the other 19 drugs visually because it was visibly evident. The compatibility of propofol could, however, not be determined.

**Conclusion:** A certain number of drugs tested were found to be compatible with caffeine citrate when they were mixed in a ratio of 1:1. We must take into consideration that only physical criteria were used in this evaluation.

**Keywords:** Caffeine, compatibility, Y-site administration