

Les incompatibilités dans la Ph. H. V.

Autor(en): **Verda, A.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bollettino della Società ticinese di scienze naturali**

Band (Jahr): **19 (1924)**

PDF erstellt am: **27.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-1002852>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Dr. A. VERDA

Les incompatibilités dans la Ph. H. V ¹⁾

PHARMACOPOEA ELVETICA ED. V^a

La littérature concernant les Incompatibilités est en général éparse dans les publications de Chimie et de Pharmacie ou dans celles de Médecine et de Thérapeutique qui citent de nombreux cas qui se sont présentés par ci par là aux pharmaciens dans la confection d'ordonnances médicales ou d'inconvénients constatés par les médecins. Dans ces derniers temps quelques tentatives ont été faites d'étudier la question à un point de vue général et de fixer des règles. C'est surtout dans la littérature anglaise et américaine que ces publications ont paru. Les différentes années de Digest of Comment on the U. S. Pharmacopoeia nous apportent une rubrique « Incompatibility », qui donnent un recueil de citations de travaux publiés à ce sujet dans l'année. De même le Year Book of Am. Pharm. Associat., ainsi que le Year Book of Pharmacy and Transact. of the Brit. Pharm. Conf., ce dernier dans la rubrique Dispensing Notes nous présentent une revue des cas d'incompatibilité signalés.

En France une première tentative de recueil des incompatibilités méthodique se rencontre dans le Formulaire Astier. A un point de vue plus spécial Lesure s'est occupé de cette question dans son recueil sur la « Préparations et stérilisation des Liquides injectables ».

En Allemagne et en Autriche on connaît surtout les publications méthodiques qui ont été faites à ce sujet par J. Mindes.

Enfin en Suisse le mérite d'avoir traité la question à un point de vue général revient à Monsieur le Prof. Jaquet dans son beau Traité sur « ArzneimittelVerordnungslehre ». Ceci ne veut naturellement pas dire que la question à été

1) Rapporto presentato alla Commissione federale della Farmacopea Elvetica dal Relatore Dr. A. VERDA.

négligée par d'autres auteurs ou d'autres professeurs de pharmacologie, qui pourtant, selon mon impression, ont abordé le thème des Incompatibilités seulement occasionnellement et incidemment. Il y a peut-être aussi d'autres textes systématiques traitant cette question, mais comme je n'ai pas pu en prendre connaissance, je ne puis que m'excuser, cas échéant, de l'omission de la citation de leurs auteurs.

Dans tous les textes examinés du reste je n'ai pu trouver une définition générale et satisfaisante. Il faut reconnaître qu'il est très difficile de pouvoir donner une définition qui contemple tous les cas et les possibilités de la pratique, et pourtant si l'on veut essayer d'étudier la question à un point de vue général on doit par une définition fixer les limites du programme à remplir.

Voici, bonne ou mauvaise qu'elle soit, la définition dont j'ai voulu essayer la rédaction :

On comprend sous le mot d'INCOMPATIBILITÉ PHARMACEUTIQUE le phénomène que l'on constate dans une association médicamenteuse, lorsque l'on y constate une réaction capable de modifier les caractères extérieurs chimiques ou physicochimiques du mélange après un temps plus ou moins long, mais ne dépassant la période de conservation normale d'un médicament destiné à un patient.

On peut distinguer 5 cas différents d'incompatibilités : I précipitation dans une solution, II changement de couleur d'un médicament liquide ou solide, III explosion ou décomposition violente, IV. liquéfaction ou ramollissement dans un mélange de poudres, V. formation avec ou sans changement d'aspect d'une substance toxique ou plus active.

On pourrait encore ajouter un sixième cas possible, qui pourtant se rapporte plutôt à la conservation du produit, c'est à dire la formation dans un mélange liquide ou solide de colonies microbiennes qui peuvent produire des substances toxiques ou de substances plus ou moins actives que celles qui existaient d'abord dans le mélange.

Ainsi le Prof. Jacquet a signalé que par la fermentation des infusions sucrées de digitale, il peut se former des substances nuisibles.

Pour les cas de précipitation, il faut distinguer entre la formation de précipités fin ou grossiers, car les premiers peuvent par agitation être incorporés au mélange, les seconds au contraire ne peuvent être partagés dans la masse que très difficilement.

Il faut aussi dans les cas de précipitation distinguer le cas spécial où la solution soit destinée à l'usage hypodermique ou endoveineux. Dans ce cas l'incompatibilité doit être considérée comme absolue, c'est à dire que la solution ne peut pas être employée.

On arrive ainsi à distinguer entre Incompatibilité et Impossibilité. En général une incompatibilité est un inconvénient extérieur qui ne modifie pas sensiblement l'action du médicament, une substance insoluble peut être absorbée quoique plus lentement dans l'organisme, le changement de couleur et d'aspect peut ne pas modifier l'action du médicament. Il en est ainsi de la couleur jaune verdâtre qui se forme lorsque l'on ajoute de la liqueur d'ammoniaque anisée à une décoction de sénéga, ou du ramollissement qui se produit en mélangeant du salicylate de soude avec du betanaphthol.

Au contraire il y a impossibilité d'exécution d'une ordonnance lorsqu'il se produit une explosion ou décomposition violente ou lorsqu'il se produit une substance toxique. Les cas de production de substances nuisibles qui ont été cités par ci par là dans la littérature sont du reste très rares et ils ont été très discutés.

On se rappellera les grandes discussions auxquelles a donné lieu la question de la toxicité éventuelle du mélange calomel chlorure de sodium. La question ne peut pas aujourd'hui encore être considérée comme tranchée, il y a probablement absorption un peu plus rapide et action un peu plus violente du calomel, mais il n'y a en tous les cas pas une raison pour que le pharmacien considère un pareil mélange comme d'exécution impossible ou prohibée.

Il en est à peu près de même d'autres mélanges semblables, par ex. calomel-bicarbonate ou calomel-antipirine. Dans ces derniers cas il y a aussi coloration noire du mélange.

Une ordonnance fréquente que certains auteurs ont considéré comme incompatible par formation d'un produit indiqué toxique est le mélange : Acide acetyl-salicylique-quinine qui devrait donner lieu après un temps plus ou moins long à la formations de Quinotoxine, substance dangereuse. La plupart de auteurs considèrent pourtant cette ordonnance comme possible et tout à fait innocente soit que la formation de la quinotoxine dans la poudre sèche soit très lente, soit que la toxicité de la Quinotoxine dans les quantités qui peuvent se produire soit très faible.

Nous nous étions tout de même demandés à un certain moment si l'on ne devrait pas indiquer par un signe quel conque par ex. un * les quelques cas d'incompatibilité ou d'impossibilité pouvant produire un effet nuisible, pour avertir le pharmacien qu'il ne devrait pas exécuter l'ordonnance, mais après avoir étudié la question, nous pensons que les indications concernant les incompatibilités, sans aucune exception, devraient dans la Ph. H. V être considérées comme des recommandations utiles et non comme des prescriptions absolues ayant la même valeur que celles concernant les doses maximales. En effet pour éviter les cas d'explosion, il suffira un peu de prudence de la part du pharmacien et les cas de toxicité sont tellement rares et tellement incertains que pour le moment et pour ce premier essai d'indications des incompatibilités dans la Ph., il ne vaut pas la peine d'établir une règle générale.

Le pharmacien devra tout de même dans la règle s'entendre avec le médecin pour éviter les incompatibilités et surtout celles qui peuvent avoir de facheuses conséquences, mais il est bien entendu que dans cette matière, la responsabilité revient au médecin. Le pharmacien devra surtout éviter de préparer d'avance des poudres et des mélanges qui peuvent donner lieu même après une conservation pas trop longue des altérations, voir même des produits nuisibles.

On devra donc, suivant une décision déjà prise, dans la sous commission de Chimie, considérer les indications d'incompatibilités, comme des instructions ou recommanda-

tions sans aucun caractère légal et obligatoire, même dans le cas que nous avons classés comme cas d'Impossibilité.

INCOMPATIBILITÉ CHIMIQUE ET INCOMPATIBILITÉ PHYSIOLOGIQUE.

Une autre distinction à faire entre les cas d'incompatibilité est celle qui peut exister entre incompatibilité chimique, qui a comme conséquence une réaction chimique ou physicochimique et incompatibilité physiologique ou association de deux substances dont l'une peut au point de vue physiologique neutraliser et même annuler les effets de l'autre. Ces cas ne sont pas rares en Thérapeutique, mais il est déjà bien entendu que la Pharmacopée qui non seulement n'est pas un Traité d'Instruction, et encore moins un Traité de Pharmacologie, n'a à s'occuper que des cas d'Incompatibilité chimique.

Du reste surtout si nous remontons à la Polipharmacie ancienne, qui paraît devoir renaître sous une autre forme et sur de nouvelles bases scientifiques, nous rencontrons de nombreux cas d'incompatibilité physiologique dont l'effet est directement voulu par le médecin ou l'auteur de la formule. Il suffit de citer à ce sujet le mélange calomel-opium.

Le pharmacien n'a pas en général à se préoccuper de de l'action du médicament et sa responsabilité de contrôle est limitée strictement à la question des doses maximales indiquées de manière taxative par la Pharmacopée officielle. C'est plutôt pour sauvegarder sa bonne renommée qui pourrait être compromise par la dispensation d'un médicament d'aspect anormal ou peu apétissant ou même seulement différent de couleur ou de caractères extérieures du même produit dispensé par un collègue, que le pharmacien doit se préoccuper des incompatibilités, et seulement des incompatibilités chimiques.

Au point de vue de l'emploi du médicament, on doit aussi distinguer entre les différentes conditions d'emploi en rapport avec les cas d'incompatibilité. Dans un mélange de poudres sèches le seul cas d'incompatibilité est celui qui apporte un changement non désiré ou non prévu de couleur ou de consistance. Les cas de décomposition ou

d'explosion de poudres sèches sont assez rares. Il suffira d'éviter le mélange sans certaines précautions d'oxydants forts avec des matières organiques ou des matières facilement oxydables. Chaque chimiste ou pharmacien peut même prévoir la plupart de ces cas d'avance, en connaissant au point de vue purement théorique la composition du médicament.

Il est plus difficile de prévoir les cas où un mélange de poudre changera de couleur ou se liquéfiera. Ces cas devront être indiqués dans la Pharmacopée avec un soin particulier.

Dans les pilules la chose se complique déjà un peu, car avec certains mélanges incompatibles on peut difficilement obtenir une bonne masse pilulaire. Nous pouvons donc déclarer heureuse l'innovation proposée par la sous-commission galénique qui prévoit différentes masses pilulaires à appliquer suivant les cas par le pharmacien lui-même. Il faudra tout de même indiquer pour autant que faire se pourra les cas où deux substances ne peuvent pas être incorporées dans la même masse pilulaire.

Pour les potions on ne considérera pas comme incompatibles tous les cas où il y a formation d'un précipité, mais seulement ceux qui formeront des précipités grossiers ou gélatineux ou spécialement adhérents aux parois du récipient. Dans les autres cas, il suffira d'indiquer « Agiter avant l'usage ».

Dans les solutions ophtalmiques la chose est déjà un peu plus délicate, car on ne peut mettre sur la muqueuse oculaire une substance renfermant par ex. un précipité de petits cristaux irritants.

Dans les solutions hypodermiques ou endoveineuses on doit en général exiger une limpidité absolue ou si cela est impossible, une émulsion parfaite.

Nous sommes d'avis que la Pharmacopée Helvétique Ed. V devrait adopter un chapitre spécial sur la préparation des liquides injectables, en indiquant les incompatibilités les plus fréquentes avec une liste des substances les plus usuelles qui ne peuvent être stérilisées par la méthode

habituelle de chauffage à l'ébullition. Lesure établit les règles suivantes pour la préparation des liquides injectables :

I. Employer des produits rigoureusement purs.

II. Employer un verre neutre et non calcaire.

III. Essayer à blanc si avec les produits employés, la solution se fait sans précipité ni trouble appréciable, dans ce cas faire la solution et la filtrer sans autre précaution spéciale.

IV. Si au contraire, on obtient un précipité, avoir recours aux procédés Fleury-Hourwitz (Addition d'Hcl 10 N), ou Leclère, quand cela sera possible. (Le procédé Leclère se base sur addition de saccharose).

V. Si ces derniers procédés sont impraticables, délivrer des ampoules séparées en avertissant la médecin.

La question de la limpidité des solutions hypodermiques est aussi en rapport avec la question de la stérilisation, mais nous laissons cet argument à la Section spéciale de Stérilisation.

Pour ce qui concerne la qualité du verre, Lesure indique une méthode pour l'essai des verres qui consiste à remplir un nombre suffisant d'ampoules pour réaliser une contenance totale légèrement supérieure à 50 cc. d'eau distillée rigoureusement neutre. On chauffe une heure à l'autoclave à 120°. Après refroidissement on prélève exactement 50 cc. de cette eau que l'on additionne de 5-6 gouttes de alizarine sulfoconiuguée ou d'autre indicateur, et l'on titre avec une solution HC/N. 100. Un très bon verre exige moins de 0,5 et on pourra admettre comme maximum 2 cc.

Pour le lavage des ampoules on recommande la méthode Thomann qui sera certainement indiquée dans les méthodes de stérilisation par ce qu'elle donne des ampoules à la fois lavées et stériles.

L'alcalinité du verre constitue une véritable incompatibilité pour la préparation des liquides injectables, puis qu'elle provoque une précipitation de nombreuses bases de leurs sels et notamment des bases alcaloïdiques. En outre l'alcalinité du verre peut produire d'autres phénomènes de décomposition, par hydrolyse ou par oxydation. Ainsi pour

citer deux cas des plus fréquents, les verres alcalins provoquent par hydrolyse une légère décomposition de la cocaïne et par oxydation la transformation de la morphine en oxymorphine. C'est pourquoi dans les verres alcalins on a avec les solutions de ces alcaloïdes une précipitation et un léger jaunissement, quand on stérilise à l'autoclave.

En général les verres sont de véritables silicates doubles alcalino calciques. On peut considérer comme termes extrêmes : d'un côté le verre soluble qui est composé d'alcali et de silice sans addition d'oxydes terreux, qui est considéré comme le verre le plus attaquable et le verre de quartz ou silice pure fondue, qui ne subit aucune action de la part de l'eau ou de la plupart des solutions. Ce dernier n'est pourtant plus du verre à proprement parler. Entre ces deux types extrêmes se placent les différents verres utilisés dans la pratique. Suivant Mylius et Foerster, la dureté et résistance du verre ne dépend pas seulement de sa teneur en silice, mais aussi du rapport entre la potasse la soude et la chaux. L'acide borique introduit à la place d'une certaine quantité de silice, augmente la dureté du verre.

Sans pouvoir nous arrêter trop longtemps sur la composition chimique et la qualité des verres, nous pouvons fixer d'or et déjà que la nouvelle Pharmacopée V devra à l'instar de la Pharmacopée italienne 1920 exiger un essai des verres des ampoules et flacons destinés à renfermer des solutions hypodermiques ou endoveineuses. On devra en tous cas interdire l'emploi de verres ayant une alcalinité supérieure à une certaine limite, les verres plombiques et ceux qui ne supportent pas l'épreuve du verre à exécuter avec quelques solutions types.

La Farmacopea ufficiale italiana exige des essais avec des solutions de chlorhydrate de morphine, de nitrate de strychnine et de bichlorure de mercure. (Méthode Baroni).

A part la question de l'alcalinité du verre et son altérabilité par certains alcaloïdes, il y a des cas spéciaux où la seule présence de la chaux dans les verres peut produire, avec quelques solutions, des précipités. Dans ces cas

il faudra employer des verres non calcaires, mais à base d'alumine, de zinc ou de magnésie. (Solutions phosphatées).

Comme on le voit, la question de l'incompatibilité qui peut se présenter dans la préparation de solutions délicates comme celles pour injections hypodermiques et endoveineuses est déjà très compliquée, rien qu'en rapport aux réactions qui peuvent se produire avec le verre des ampoules ou récipients. La question de la résistance des substances et des mélanges de substances à la stérilisation et à la chaleur et celle des réactions possibles entre les différents produits combinés dans les formules mérite une attention toute particulière de la part des pharmaciens et tous les renseignements que la Pharmacopée pourra donner à ce sujet seront très utiles.

On devrait donc réunir dans un tableau pour la plupart des substances usées pour la préparation des liquides injectables les renseignements concernant la composition du verre, les substances à éviter dans les mélanges et la température à laquelle la substance à injecter peut résister, en indiquant la méthode de stérilisation à adopter.

Moyens d'éviter les incompatibilités.

Il est possible par l'addition de différentes substances dans les mélanges ou dans les solutions d'éviter la formation de précipités, d'arrêter la décomposition, de conserver un état d'émulsion ou une forme colloïdale désirées dans une préparation ou même d'assurer la meilleure conservation de préparations médicamenteuses. La plupart des traités, manuels ou publications concernant les Incompatibilités donnent aussi les moyens de les éviter et les possibilités d'exécuter *lege artis*, le mieux possible un mélange de produits incompatibles.

Il y a certainement toute une série de notions utiles et que le médecin aussi bien et même mieux que le pharmacien devrait connaître. Pourra-t-on dans une Pharmacopée moderne donner ces renseignements en même temps que les incompatibilités ? Ce serait évidemment une louable tentative d'unifier la préparation des prescriptions médicales et d'obtenir toujours, pour autant que possible, des pré-

parations pharmaceutiques non seulement excellentes mais uniformes dans toutes les pharmacies. Mais pour peu que l'on réfléchisse à la division des responsabilités entre médecins et pharmaciens, on ne peut en ligne de principes pas s'éloigner du point de vue consacré par la tradition et la pratique. « Le médecin ordonne et le pharmacien exécute ». Autoriser le pharmacien, en principe à modifier la formule médicale, même pour l'améliorer n'est pas possible. C'est surtout dans les cours de pharmacologie, que les médecins doivent être rendus attentifs sur les inconvénients de certaines associations médicamenteuses et sur la possibilité de les éliminer, en ajoutant quelques substances ou en donnant à la préparation une forme spéciale. Le contact fréquent entre médecins et pharmaciens praticiens pourra aussi être utile à ce sujet, mais il n'est pas admissible que le pharmacien puisse faire à la prescription médicale une addition ou une modification de son propre chef. On ne peut donc envisager dans un texte officiel comme la Pharmacopée la correction de formules, même dans le but d'éviter des inconvénients qui peuvent se produire dans certaines préparations.

C'est une question à examiner en établissant les rapports déontologiques entre médecins et pharmaciens et si ces deux catégories de professionnels maintiendront de bons rapports dans une localité, en respectant scrupuleusement leurs droits réciproques, les inconvénients dérivant d'incompatibilités de prescriptions médicales seront vite éliminés.

Décomposition des médicaments et leur conservation dans les armoires ou pharmacies de famille.

Une forme d'altération de certaines préparations pharmaceutiques se rapprochant des altérations dues aux incompatibilités, peut se produire dans les préparations médicamenteuses composées conservées dans les familles des malades, lorsque le patient interrompt une cure, pour la reprendre quelques semaines plus tard, ou même, lorsque après guérison, l'on met dans certaines familles soigneusement de côté des médicaments. Un exemple typique est

donné, comme nous l'avons déjà vu, par les altérations que peut subir une infusion de digitale même après une période de conservation assez courte. Il y a pourtant aussi d'autres cas moins dangereux ou moins évidents, dans lesquels un produit ne peut se conserver, si non sans danger, au moins sans garder ses propriétés thérapeutiques. Pour les vaccins et sérums, les Instituts qui les fabriquent indiquent une date, au delà de la quelle le produit ne doit plus être utilisé. Dans les dépôts de matériel militaires on fait une distinction stricte et sévère entre médicaments conservables et médicaments altérables. La pharmacopée donne aux pharmaciens les prescriptions pour la conservation des médicaments dans les officines. Il serait peut-être utile que les pharmaciens à leurs tours indiquent par une étiquette : « Médicament altérable » ou « médicament très altérable » aux patients que certains produits ou préparations ne doivent pas être conservés dans les armoires de famille. C'est là une des formes d'incompatibilité de certains produits vis-à-vis de l'air, qui mérite l'attention des praticiens et notamment des médecins de famille.