



# **Excipients liquides Etat des lieux en France, conséquences en cas de rupture d'un excipient complexe**

présenté par



**Dr Maram HOSNI**  
Pharmacienne





# CONTEXTE

- Depuis la COVID-19: accélération des tensions d'approvisionnement en France et en Europe
- Place des préparations pharmaceutiques
  - Subvenir aux besoins des populations vulnérables en l'absence de spécialités adaptées et disponibles
  - Créer une passerelle avant la remise à disposition des stocks industriels
- Formes orales pédiatriques particulières touchées par les ruptures
  - Paracétamol,
  - Ibuprofène
  - Amoxicilline



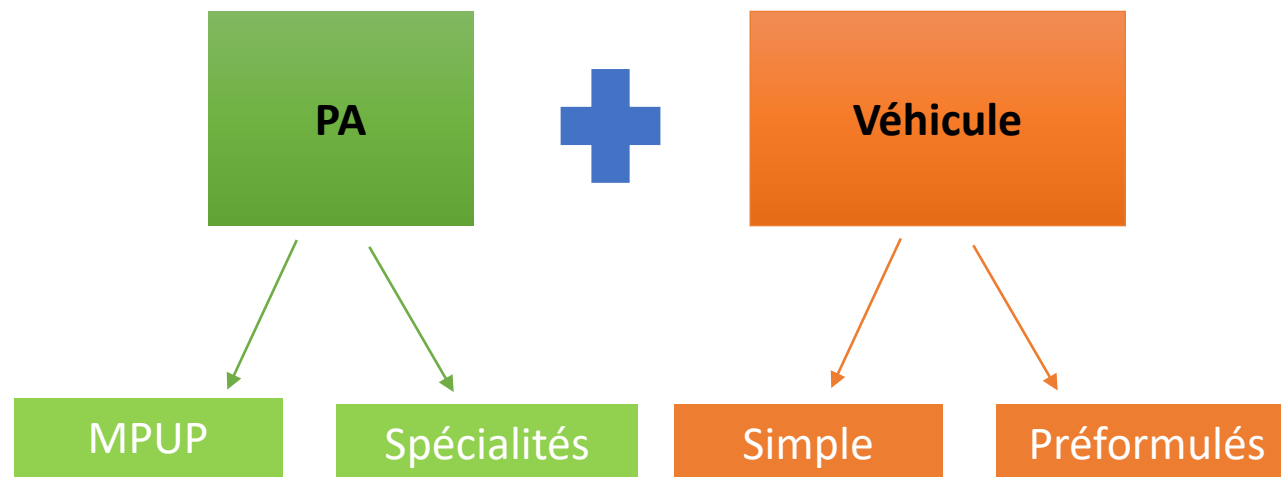
PUBLIÉ LE 23/12/2022 - MIS À JOUR LE 28/12/2023

**Amoxicilline : l'ANSM accompagne la mise à disposition de préparations magistrales pour contribuer à garantir la couverture des besoins en pédiatrie**

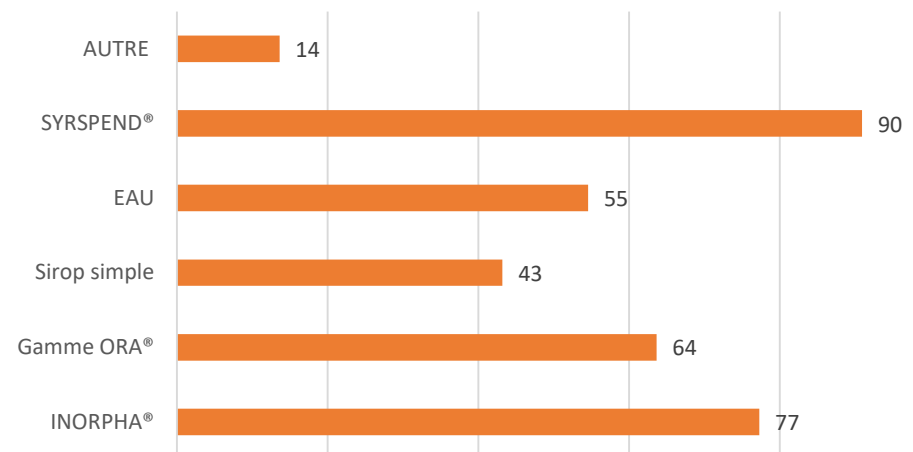


# SUSPENSIONS BUVABLES

## ➤ Modalités de préparations



Véhicules utilisés dans les PUI/ officines





# CONTEXTE

Rupture paracétamol été  
2022: réalisation de PM  
dans du Syrspend®



Réalisation de PM dans du  
Syrspend®



Délocalisation = réduction  
de la production de  
Syrspend®



Rupture nationale des  
stocks de Syrspend®



**Rupture de véhicules pour la réalisation de PM vitales**  
Ex: Amiodarone

**➡ Comment pallier la rupture d'un ou plusieurs véhicules?**



# SUSPENSIONS BUVABLES – VÉHICULES SIMPLES

## ➤ Mélanges de composants simples:

- Eau, sirop simple, julep gommeux, eau + méthylcellulose
- Surtout utilisés par les pharmacopées nationales, PaedForm

### SIROP SIMPLE

Syrupus simplex

| Composants   | Quantité | Fonction         | Référentiel |
|--------------|----------|------------------|-------------|
| Saccharose   | 650 g    | Substance active | Ph. Eur.    |
| Eau purifiée | Q.S.     | Excipient        | Ph. Eur.    |

Pharmacopée Française

100.0 mL / 105.3 g of the oral solution are composed of:

|                                                       |         |
|-------------------------------------------------------|---------|
| Sodium dihydrogen phosphate dihydrate (Ph. Eur. 0194) | 9.856 g |
| Methyl parahydroxybenzoate                            | 0.095 g |
| Purified water                                        | 95.35 g |

Paedform

### COMPOSICIÓN:

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| URSOSESOXICÓLICO, ÁCIDO | 1500mg |
| GLICEROL                | 20ml   |
| METILCELULOSA 1% c.s.p. | 100ml  |

SEFH

| Composition                                 |                                                                                                             | Quantity (g) or volume (mL)<br>Per 32 mL of preparation |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Extemporaneous<br>pharmaceutical<br>vehicle | Solution of <u>carmellose</u> sodium 2,5 %<br>(2.5g of <u>carmellose</u> sodium in 100mL of purified water) | 6,4 g                                                   |
|                                             | Solution of citric acid 50%<br>(50g of citric acid in 100mL of purified water)                              | 320 mg                                                  |
|                                             | Glycerol 85%                                                                                                | 3,2 g                                                   |
|                                             | Simple syrup                                                                                                | 9,6 g                                                   |
|                                             | Purified water                                                                                              | 14,3 g                                                  |

Pharmacopée Danoise

- 0,5% d'hydroxyéthylcellulose 10000
- 11% de glucose monohydraté
- 0,14 % de sorbate de potassium
- 0,07 % d'acide citrique
- 88,29 % Aqua purificata (eau)

Pharmacopée Allemande



| Véhicule                     | EEN                                   | PH        | Osmolarité   | Adapté au sujet diabétique |
|------------------------------|---------------------------------------|-----------|--------------|----------------------------|
| <b>Syrspend® PH 4 Liquid</b> | Benzoate de sodium                    | 4,2       | <50 mOsm/Kg  | oui                        |
| <b>Syrspend® PH4 dry</b>     | NA                                    | 4,2       | <50 mOsm/Kg  | oui                        |
| <b>Syrspend® Alka</b>        | NA                                    | >7        | <50 mOsm/Kg  | oui                        |
| <b>Oral Mix®</b>             | sorbitol,<br>méthylparabène,          | 4.0-5.0   | 1231 mOsm/kg | non                        |
| <b>Oral Mix® SF</b>          | méthylparabène,<br>propylparabène     | 4.0-5.0   | 1231mosm/kg  | oui                        |
| <b>Oral Syrup®</b>           | sorbitol,<br>methylparabène           | 4.0-5.0   | 2381 mOsm/kg | oui                        |
| <b>Inorpha®</b>              | glycerol, sucralose                   | 4,76      | 170 mOsm/kg  | oui                        |
| <b>Ora-plus®</b>             | methyparabene                         | 4.2       | 230 mOsm/kg  | oui                        |
| <b>Ora-sweet®</b>            | glycerol, sorbitol,<br>methylparabène | 4.2       | 3240 mOsm/kg | non                        |
| <b>Ora-sweet SF®</b>         | sorbitol                              | 4.0 - 4.4 | 1979 mOsm/kg | oui                        |
| <b>Ora-Blend®</b>            | sorbitol,<br>methylparabène           | 4,3       | 1665 mOsm/kg | non                        |
| <b>Suspendit®</b>            | benzoate de sodium                    | 5         |              | oui                        |



# MÉTHODE

1. Recherche de données de stabilité dans différentes sources pour 146 API

2. Analyse des études de stabilité en regard des recommandations ICH et évaluation de leur criticité

- Conditions des études : Q1A (R2)
- Stabilité chimique
- Stabilité physique
- Stabilité microbiologique

3. Elaboration d'un tableau de switch des excipients et d'un algorithme de choix

## SyrSpend® SF

### Table de compatibilité

| Légende                                       |                                          | Concentrations communes | SYRSPEND® SF PH4 (LIQUID)                              |   | SYRSPEND® SF PH4 (DRY) <sup>***</sup> | SYRSPEND® SF ALKA (DRY) <sup>***</sup>                           |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------|---|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| ● Combinaison compatible pendant 30 jours     |                                          |                         |                                                        |   |                                       |                                                                  |
| ● Combinaison compatible pendant 60 jours     |                                          |                         | 702330 - 500 ML (Cherry)      702331 - 500 ML (Neutre) |   | 700729 - Unit Dose pour 200 ML        | 700724 - Unit Dose pour 100 ML<br>700725 - Unit Dose pour 200 ML |
| ● Combinaison compatible pendant 90 jours     |                                          |                         |                                                        |   |                                       |                                                                  |
| ✗ Combinaison non recommandée                 |                                          |                         |                                                        |   |                                       |                                                                  |
| Température de stockage                       | En suspension directement <sup>***</sup> |                         |                                                        |   |                                       |                                                                  |
| ■ 15-25°C                                     | ✓ Humidifier n'est pas nécessaire        |                         |                                                        |   |                                       |                                                                  |
| ❄ 2-8°C                                       | ✗ Humidifier est nécessaire              |                         |                                                        |   |                                       |                                                                  |
| API                                           |                                          |                         |                                                        |   |                                       |                                                                  |
| Hydralazine HCl <sup>22</sup>                 | 4 mg/ml                                  | ●                       | ■                                                      | ✓ | 14 j. ❄                               | ✗                                                                |
| Hydrochlorothiazide <sup>22,28</sup>          | 2-5 mg/ml                                | ●                       | ■                                                      | ✗ | 14 j. ❄                               | ✗                                                                |
| Hydrocortisone <sup>22</sup>                  | 1 mg/ml                                  | ●                       | ■                                                      | ✗ | 14 j. ❄                               | ✗                                                                |
| Hydrocortisone hydrogensuccinate <sup>3</sup> | 2 mg/ml                                  | ●                       | ■                                                      | ✗ | 14 j. ❄                               | ✗                                                                |
| Hydrocortisone sodium phosphate <sup>1</sup>  | 2 mg/ml                                  | ●                       | ■                                                      | ✓ | 14 j. ❄                               | ✗                                                                |
| Hydroxychloroquine sulfate****                | 25 - 50 mg/ml                            | ●                       | ■                                                      | ✗ | ✗                                     | ✗                                                                |
| Imipramine HCl <sup>5</sup>                   | 5 mg/ml                                  | ●                       | ■                                                      | ✗ | 14 j. ❄                               | ✗                                                                |
| Isoniazide <sup>16</sup>                      | 10 mg/ml                                 | ●                       | ■                                                      | ✗ | 14 j. ❄                               | ✗                                                                |
| Itraconazole <sup>22</sup>                    | 20 mg/ml                                 | ●                       | ■                                                      | ✗ | 14 j. ❄                               | ✗                                                                |
| Kétoconazole <sup>18</sup>                    | 20 mg/ml                                 | ●                       | ■                                                      | ✗ | 14 j. ❄                               | ✗                                                                |
| Kétoprofène <sup>3</sup>                      | 20 mg/ml                                 | ●                       | ■                                                      | ✗ | 14 j. ❄                               | ✗                                                                |
| Labétalol HCl (comprimés) <sup>22</sup>       | 40 mg/ml                                 | ●                       | ■                                                      | ✗ | 14 j. ❄                               | ✗                                                                |
| Lamotrigine <sup>2</sup>                      | 1 mg/ml                                  | ●                       | ■                                                      | ✗ | 14 j. ❄                               | ✗                                                                |
| Levodopa/carbidopa <sup>3</sup>               | 5/1.25 mg/ml                             | ● / ●                   | ❄ / ■                                                  | ✗ | 14 j. ❄                               | ✗                                                                |



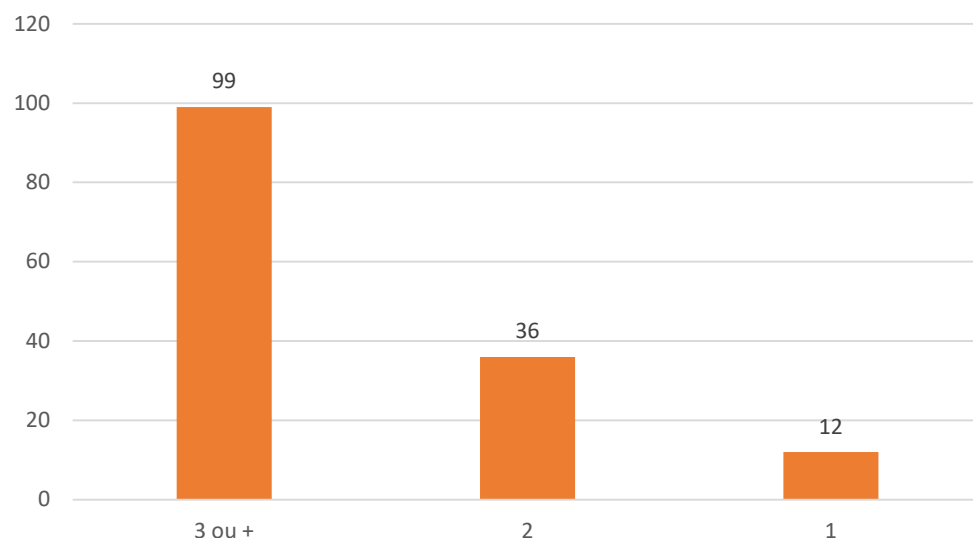
# RESULTATS

- 180 données de stabilité recueillies pour 146 API

| Véhicule/<br>gamme                       | Syrspend<br>® | Oral® | InOrph<br>a® | Ora® | Véhicules<br>simples |
|------------------------------------------|---------------|-------|--------------|------|----------------------|
| Nombre de<br>formulations<br>documentées | 122           | 53    | 5            | 132  | 170                  |

- De nombreuses de données de stabilité disponibles, majoritairement avec le Syrspend®

Nbre d'excipients utilisables par API



- 132 API ont des données de stabilité dans plus d'un véhicule

➔ changement possible d'un véhicule en cas de pénurie

- Cependant, 12 API n'ont des données de stabilité que dans un seul véhicule :

| Véhicule                                      | Ora®         | InOrpha®            | Vehicule simple                                                                                           |
|-----------------------------------------------|--------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Molécules stables uniquement dans ce véhicule | dipyridamole | Kétamine, miglustat | Floxedine, furosémide, warfarine, ranitidine, phosphate, nicardipine, morphine, phénytoïne, métronidazole |

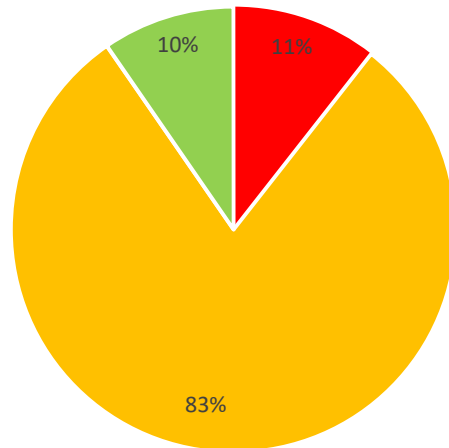




# RESULTATS

➤ Qualité des données de stabilité disponibles

Fiabilité des articles selon les critères ICH



Vert: Stabilité chimique, physique validées  
microbiologique

Orange: : Stabilité chimique et physique validées

Rouge: Méthode non stability indicating (10)

➤ Très peu de données de stabilité physique ou microbiologique, encore moins *in-use*





# RESULTATS

|             | Syrspend®                                                                                                                                                                                                                                                           |    |                                                                                          |         | Oral®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |                                                                                                                                                                              |              | InOrpha®                                                                                                                                                                                                                                                         |   |                                                                                                                                                                                   | Ora®                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |   |                                                                                          | Autres                                                                                                                                                                                                                                                                            |      |    |                                                                                           |                                                                                                     |    |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Molécule    | Véhicule   <br>T |    |                                                                                          |         | Véhicule    <br>T |   |                                                                                                                                                                              |              |   <br>T |   |                                                                                                                                                                                   | Vehicule   <br>T |                                       |   |                                                                                          | MPUP   Composition <br>T |      |    |                                                                                           |                                                                                                     |    |
| Mélatonine  | SFPH4                                                                                                                                                                                                                                                               | 3  | 90<br>  | 6<br>43 | ORALMIX /SF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2 | 90<br><br> | PET<br>ambré | 10                                                                                                                                                                                                                                                               | 2 | 126<br><br> | 31                                                                                                                                                                                                                                                                        | OraPlus<br>+<br>Ora<br>sweet<br>ou SF | 1 | 9<br> | 182                                                                                                                                                                                                                                                                               | MPUP | 10 | 90<br> | stevia en poudre<br>250 mg<br><br>Ethanol 15 ml<br><br>arome fruité 2 ml<br><br>glycérine >> 100 ml | 31 |
| Méthylidopa | SFPH4                                                                                                                                                                                                                                                               | 50 | 90<br> | 6       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |   |                                                                                                                                                                              |              |                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                       |   |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |      |    |                                                                                           |                                                                                                     |    |

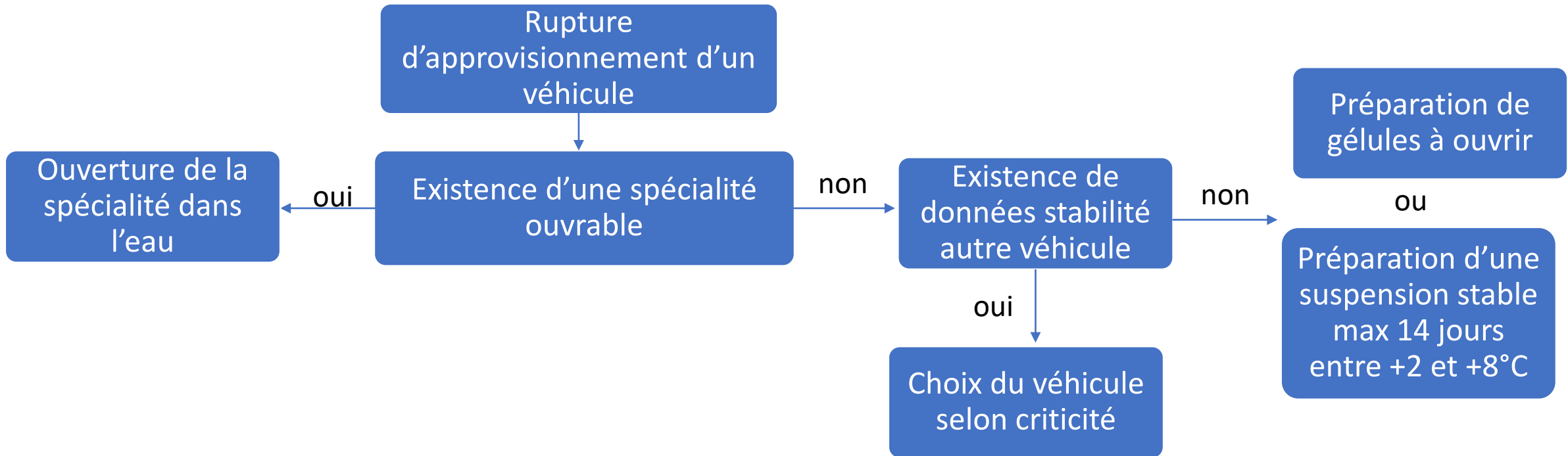
:température ambiante  
 :2 à 8°C

: concentration en mg/m  
T : température en °C  
 :type de conditionnement

:temps de conservation en jours  
 : référence bibliographique



# ALGORITHME DE DECISION





# CONCLUSIONS

- De nombreuses alternatives possibles
- Grande dépendance au Syrspend
- Nécessité de développer des études de stabilité
  - Molécules sans autres véhicules alternatifs
  - Utilisant des véhicules simples
  - Utilisant des véhicules adaptés à l'anéonatalogie
- Beaucoup de données sont incomplètes et ne répondent pas aux recommandations ICH
- Peu de données in-use





**MERCI DE VOTRE  
ATTENTION**