



**HAL**  
open science

# Thésaurus des formulations orales liquides de préparations hospitalières à l'AP-HM, enjeux pratiques et organisationnels pendant l'hospitalisation et lors du relais ville-hôpital

Cyrielle Bouguergour

► **To cite this version:**

Cyrielle Bouguergour. Thésaurus des formulations orales liquides de préparations hospitalières à l'AP-HM, enjeux pratiques et organisationnels pendant l'hospitalisation et lors du relais ville-hôpital. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03839804

**HAL Id: dumas-03839804**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03839804v1>**

Submitted on 4 Nov 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**THÈSE D'EXERCICE**  
**DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES**  
**DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE**  
***PHASE D'APPROFONDISSEMENT***

Soutenu le 9 Septembre 2022

Par M<sup>elle</sup> BOUGUERGOUR Cyrielle

Née le 25 Novembre 1995 à La Seyne-sur-Mer

Conformément aux dispositions du décret n°2019-2020 du 04 octobre 2019

----oOo----

**THESAURUS DES FORMULATIONS ORALES LIQUIDES**  
**DE PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES À L'AP-HM,**  
**ENJEUX PRATIQUES ET ORGANISATIONNELS PENDANT L'HOSPITALISATION**  
**ET LORS DU RELAIS VILLE-HOPITAL**

----oOo----

**JURY :**

Président : Professeur VANELLE Patrice

Directeur : Docteur PEYRON Florence

Membres : Docteur CURTI Christophe

Docteur MATHIAS Fanny

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC  
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN**  
**F. DIGNAT-GEORGE**

---

## REMERCIEMENTS

---

Aux membres de mon jury :

**A Monsieur le Professeur Patrice VANELLE,**

De me faire l'honneur d'être à la présidence de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon grand respect et de ma profonde reconnaissance.

**A Madame le Docteur Florence PEYRON,**

De m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce sujet. Merci pour votre gentillesse, votre patience, et la confiance que vous m'accordez. Merci pour vos précieux conseils, vos encouragements et de m'avoir guidée tout le long de ce travail. Soyez assurée de mon profond respect et de ma plus grande reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Christophe CURTI,**

De m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce sujet très intéressant. Merci de m'avoir encadrée avec bienveillance dans ce travail. Veuillez trouver l'expression de ma respectueuse considération.

**A Madame le Docteur Fanny MATHIAS,**

Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury. Tu es une personne bienveillante, toujours à l'écoute. Que ceci soit le témoignage de mon entière reconnaissance.

**A toi maman,**

D'avoir toujours fait passer ma vie avant la tienne. De m'avoir inculqué que l'abandon n'est pas une option, et que seul le courage paie. Une battante, peu importe les épreuves de la vie. Toujours rester soi-même. Je t'aime du plus profond de mon cœur.

**A ma famille,**

A ma marraine, mon oncle, et ma cousine Mélissa merci pour votre présence. Un grand merci à ma Marraine qui a toujours suivi les étapes de ces longues années d'études. Je vous aime.

**A ma belle-famille,**

A la plus belle, mamie Akila. A Najette, Sarah, Mélissa, Nadine, Cloclo, Bernard, Sajira, Dédé, Robert, Mathilda, Laura, Delphine, Mathieu, Barbara, Greg, Théa, Kevin, et tous ceux que j'ai oubliés. Merci de m'avoir intégrée dans votre famille avec sincérité. Merci d'être présent en ce jour. Merci pour votre soutien. A jamais dans mon cœur. Je vous aime.

**A Violène, ma meilleure amie,**

Pour toutes ces années d'études passées ensemble. Pour ta présence, dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour ton amitié pure et sincère. Je serais toujours là pour toi. Je t'aime.

**A Sarah,**

L'habit ne fait pas le moine. Notre amitié en est la preuve, et qu'est-ce qu'elle est belle. Merci pour ton soutien durant nos années d'études, et encore aujourd'hui.

**A Karo,**

Mon ami depuis des années. Merci d'être toi, et d'avoir toujours encouragé et compris l'enjeu de mes études.

**A Marine,**

Merci pour ne pas avoir pris peur les premières secondes de notre rencontre. Merci d'avoir toujours été là. Merci pour tous ces bons moments passés pendant nos études et qui continuerons encore longtemps.

**A Djamila,**

Je ne remercierai jamais assez la vie de t'avoir mise sur ma route. Pas besoin de long discours, tu sais ce que je pense de toi. Tu es incroyable, ne change jamais. Je t'aime pour la personne que tu es.

**A Amélie,**

Pour ta présence et soutien depuis le début. Pourtant très différentes l'une de l'autre. J'espère être une pharmacienne aussi compétente que l'es. Merci pour tout ce que tu as pu faire pour moi.

**A Fiona,**

Pour avoir partagé avec moi une période importante de notre vie, le concours de l'internat. Merci d'être mon amie, pour ta joie et bonne humeur au quotidien.

**A Maya,**

Pour avoir partagé un stage qui a conditionné notamment ce sujet de thèse. Merci pour ta simplicité et bienveillance.

**A Manon,**

Pour la belle personne que tu es. Merci pour le soutien que tu m'as apporté quand les moments furent compliqués. Prends soin de toi et de ta famille.

**A Camille,**

Pour tous ces stages passés ensemble. Ce n'était pas fait exprès... Pour tes conneries au quotidien, et la joie de vivre que tu dégages.

**A mes copines internes,**

A Steffy, Marie, Gwendo, vous êtes beaucoup plus que de simples copines de travail. Merci pour être simplement vous-même. Merci pour votre soutien sans faille.

**A Tiffany, et Thomas,**

Pour nos conversations, sérieuses et d'autres moins. Merci pour votre grand cœur. Vous êtes des personnes entières ne changez jamais.

**A mes co-internes,**

Mina, Maxime, Manon, merci d'avoir partagé avec moi à cette folle aventure qui est l'internat.

**A Gaïs,**

Merci pour ton soutien, tes paroles, et ta bienveillance. Tu es une très belle personne et tu ne mérites que le meilleur et j'espère que tu l'as trouvé. A ce grand frère que je n'ai jamais eu. Merci.

**A Richard et Véronique,**

D'avoir été des voisins incroyables, et aujourd'hui des amis. Merci pour votre amitié, et soutien qui s'est avéré d'autant plus fort quand ça n'allait pas. Vous êtes beaux. Je vous aime.

**A Tonton et Concetta,**

Merci pour ces bons moments avec toi, Concetta, et ta famille, d'une sincérité immaculée. Merci pour ton soutien tonton pendant cette dure période.

**A Nicolas,**

Merci pour ces 6 merveilleuses années à tes côtés, que je n'oublierai jamais.

*« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

---

# TABLE DES MATIERES

---

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>20</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>22</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>24</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>27</b>
<b>I - GENERALITES .....</b>	<b>29</b>
<b>1. Contexte réglementaire.....</b>	<b>29</b>
1.1. Missions de la PUI (Pharmacie à Usage Intérieur).....	29
1.2. Référentiels .....	29
1.2.1. Les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH).....	29
1.2.2. Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP).....	30
1.2.3. Les Pharmacopées .....	30
1.2.4. Le Formulaire national .....	31
1.2.5. Autres référentiels.....	31
1.2.5.1. Guide du GERPAC .....	31
1.2.5.2. International Conférence on Harmonisation (ICH) .....	31
1.2.5.3. Stabilis <sup>®</sup> .....	32
<b>2. Les préparations.....</b>	<b>32</b>
2.1. Les préparations magistrales.....	32
2.2. Les préparations hospitalières.....	33
2.3. Les préparations officinales .....	34
<b>3. Les préparations liquides pour usage oral.....</b>	<b>34</b>
3.1. Définitions.....	34
3.1.1. Les solutions buvables.....	35
3.1.2. Les suspensions buvables .....	35
3.1.3. Les sirops .....	35
3.2. Excipients.....	35
3.2.1. Définition d'un excipient.....	35

3.2.2.	Définition d'un Excipient à Effet Notoire (EEN).....	36
3.3.	Contrôles .....	37
3.3.1.	Matières premières .....	37
3.3.1.1.	Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP) .....	37
3.3.1.2.	Spécialités pharmaceutiques .....	38
3.3.2.	Etiquetage .....	39
3.3.3.	Conditionnement .....	40
3.3.4.	Contrôles libérateurs des préparations.....	41
3.3.4.1.	Teneur .....	41
3.3.4.2.	Contrôle microbiologique des produits non stériles .....	41
3.3.4.2.1.	Dénombrement microbien des germes classiques.....	41
3.3.4.2.2.	Recherche des germes spécifiques .....	42
3.3.4.3.	pH.....	43
3.4.	Etude de stabilité.....	43
3.4.1.	Stabilité chimique .....	44
3.4.1.1.	Validation de la méthode analytique .....	45
3.4.1.1.1.	Spécificité .....	45
3.4.1.1.2.	Linéarité.....	45
3.4.1.1.3.	Exactitude/justesse .....	45
3.4.1.1.4.	Précision/fidélité.....	45
3.4.1.1.5.	Répétabilité.....	46
3.4.1.1.6.	Limite de détection (LD).....	46
3.4.1.1.7.	Limite de quantification .....	46
3.4.1.2.	Dégradation forcée.....	46
3.4.2.	Stabilité microbiologique .....	47
3.4.3.	Stabilité physique .....	47
3.4.3.1.	pH.....	47
3.4.3.2.	Viscosité.....	47
<b>4.</b>	<b>Trame des monographies.....</b>	<b>49</b>
4.1.	Généralités .....	49
4.1.1.	Propriétés physico-chimiques .....	49
4.1.2.	Classe thérapeutique .....	50
4.1.3.	Posologies et indications thérapeutiques .....	50
4.1.4.	Effets indésirables et contre-indications.....	50
4.2.	Formulation.....	50
4.2.1.	Fabrication .....	50
4.2.1.1.	Matières premières.....	50

4.2.1.2.	Protection du personnel .....	50
4.2.1.3.	Mode opératoire .....	50
4.2.1.4.	Article de conditionnement .....	50
4.2.1.5.	Etiquetage .....	50
4.2.2.	Caractères organoleptiques .....	51
4.3.	Contrôles .....	51
4.3.1.	Teneur .....	51
4.3.2.	Microbiologie .....	51
4.3.2.1.	Dénombrement microbien de germes classiques .....	51
4.3.2.2.	Recherche de germes spécifiques .....	51
4.3.3.	pH .....	51
4.4.	Etude de stabilité .....	51

## II - THESAURUS DES FORMULATIONS ORALES LIQUIDES DE PREPARATIONS HOSPITALIERES A L'AP-HM..... 52

<b>1. Préparation hospitalière de suspension buvable d'acide ursodésoxy-cholique 10 mg/mL.....</b>	<b>54</b>
1.1. Généralités .....	54
1.2. Formulation.....	56
1.3. Contrôles .....	59
1.4. Etude de stabilité.....	62
<b>2. Préparation magistrale de suspension buvable d'azathioprine 10 mg/mL.....</b>	<b>63</b>
2.1. Généralités .....	63
2.2. Formulation.....	65
2.3. Contrôles .....	67
2.4. Etude de stabilité.....	70
<b>3. Préparation hospitalière de suspension buvable de benzoate de sodium 200 mg/mL.....</b>	<b>71</b>
3.1. Généralités .....	71
3.2. Formulation.....	73
3.3. Contrôles .....	75
3.4. Etude de stabilité.....	78
<b>4. Préparation hospitalière de suspension buvable de bétaxolol chlorhydrate 1 mg/mL.....</b>	<b>79</b>
4.1. Généralités .....	79
4.2. Formulation.....	80
4.2.1. Formule et dénomination.....	80
4.2.2. Fabrication .....	81
4.3. Contrôles .....	83
4.4. Etude de stabilité.....	86
<b>5. Préparation hospitalière de suspension buvable de bisoprolol hémi-fumarate 0,5 mg/mL.....</b>	<b>88</b>
5.1. Généralités .....	88
5.2. Formulation.....	89
5.3. Contrôles .....	92
5.4. Etude de stabilité.....	94

<b>6. Préparation hospitalière de suspension buvable de caféine citrate 10 mg/mL.....</b>	<b>96</b>
6.1. Généralités .....	96
6.2. Formulation.....	98
6.3. Contrôles .....	100
6.4. Etude de stabilité.....	103
<b>7. Préparation hospitalière de suspension buvable de clonidine chlorhydrate 10 µg/mL.....</b>	<b>105</b>
7.1. Généralités .....	105
7.2. Formulation.....	107
7.3. Contrôles .....	110
7.4. Etude de stabilité.....	113
<b>8. Préparation hospitalière de suspension buvable d'hydrochlorothiazide 5 mg/mL.....</b>	<b>114</b>
8.1. Généralités .....	114
8.2. Formulation.....	116
8.3. Contrôles .....	119
8.4. Etude de stabilité.....	122
<b>9. Préparation hospitalière de suspension buvable d'hydrocortisone 1 mg/mL 124</b>	<b>124</b>
9.1. Généralités .....	124
9.2. Formulation.....	126
9.3. Contrôles .....	128
9.4. Etude de stabilité.....	132
<b>10. Préparation hospitalière de suspension buvable de mélatonine 1 mg/mL.....</b>	<b>133</b>
10.1. Généralités.....	133
10.2. Formulation .....	135
10.3. Contrôles .....	137
10.4. Etude de stabilité .....	139
<b>11. Préparation hospitalière de solution buvable de morphine chlorhydrate trihydraté 0,2 et 1 mg/mL .....</b>	<b>140</b>
11.1. Généralités.....	140
11.2. Formulation .....	142
11.3. Contrôles .....	147
11.4. Etude de stabilité .....	150

<b>12. Préparation hospitalière de suspension buvable de sildénafil 5 mg/mL .....</b>	<b>151</b>
12.1. Généralités.....	151
12.2. Formulation .....	153
12.3. Contrôles .....	156
12.4. Etude de stabilité .....	159
<b>13. Préparation hospitalière de suspension buvable de spironolactone</b>	<b>5</b>
<b>mg/mL.....</b>	<b>160</b>
13.1. Généralités.....	160
13.2. Formulation .....	162
13.3. Contrôles .....	164
13.4. Etude de stabilité .....	166
<b>14. Préparation hospitalière de suspension buvable de topiramate 6 mg/mL.....</b>	<b>168</b>
14.1. Généralités.....	168
14.2. Formulation .....	170
14.3. Contrôles .....	173
14.4. Etude de stabilité.....	176

**III - ENJEUX PRATIQUES ET ORGANISATIONNELS PENDANT  
L'HOSPITALISATION ET LORS DU RELAIS VILLE-HOPITAL DES  
FORMULATIONS ORALES LIQUIDES A USAGE PEDIATRIQUE..... 178**

**1. La préparation hospitalière pédiatrique : contexte ..... 179**

1.1. Les particularités de la population pédiatrique ..... 179

1.1.1. Classes d'âge ..... 179

1.1.2. Pharmacocinétique..... 180

1.1.2.1. Absorption ..... 180

1.1.2.2. Distribution ..... 181

1.1.2.3. Métabolisme..... 181

1.1.2.4. Elimination..... 181

1.2. Choix de la formulation ..... 182

1.2.1. Forme Orale Liquide (FOL)..... 183

1.2.2. Forme Orale Solide (FOS) ..... 183

1.2.3. Bioéquivalence..... 184

1.3. Formulation orale liquide..... 186

1.3.1. Propriétés physico-chimiques ..... 186

1.3.1.1. Osmolalité..... 186

1.3.1.2. pH..... 187

1.3.1.3. Viscosité..... 187

1.3.2. Véhicule de suspension ..... 187

**2. Etats des lieux : continuité du traitement ville-hôpital..... 190**

2.1. Objectif ..... 190

2.2. Matériel et méthodes..... 190

2.3. Résultats..... 191

2.3.1. Analyse de la conformité réglementaire des ordonnances ..... 193

2.3.2. Comparaison des prescriptions de sortie et d'hospitalisation..... 195

2.3.3. Comparaison de la formulation des préparations pédiatriques réalisées en officine et celles réalisées à l'AP-HM..... 197

2.4. Discussion ..... 198

**3. Les enjeux et la pratique..... 199**

**CONCLUSION..... 200**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 209**

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

AAP :	Académie Américaine de Pédiatrie
ACN :	Acétonitrile
AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP-HM :	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
AUDC :	Acide Ursodésoxycholique
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATUc :	Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
ATUn :	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
BPPH :	Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
BPP :	Bonnes Pratiques de Préparation
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CSP :	Code de la Santé Publique
CMR :	Cancérigène, Mutagène et Reprotoxique
DC :	Dose de Charge
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DE :	Dose d'Entretien
DLU :	Date Limite d'Utilisation
DGAT :	Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux
DMLT :	Dénombrement des Moisissures Levures Totales
DBP :	Dysplasie Broncho-Pulmonaire
ECN :	Entérocolite Nécrisante Néonatale
EEN :	Excipient à Effet Notoire
EI :	Effet Indésirable
EMA :	European Medicines evaluation Agency
FG :	Forme Galénique
FOL :	Forme Orale Liquide
FOS :	Forme Orale Solide
GERPAC :	Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée

GHT :	Groupement Hospitalier de Territoire
HCTZ :	Hydrochlorothiazide
HPLC :	High Performance Liquid Chromatography
HTA :	Hypertension Artérielle
HTAP :	Hypertension Artérielle Pulmonaire
ICH :	International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for Human Use
IR :	Insuffisance Rénale
IS :	Insuffisance Surrénalienne
IUCPA :	International Union of Pure and Applied Chemistry
LCQ :	Laboratoire Contrôle de Qualité
LP :	Libération Prolongée
NN :	Nouveau-Né
NR :	Non Réalisé
PA :	Principe Actif
pH :	Potentiel Hydrogène
PH :	Préparation Hospitalière
PHBP :	Préparations Hospitalières Buvables Pédiatriques
Ph. Eur. :	Pharmacopée Européenne
PM :	Préparation Magistrale
PUI :	Pharmacie à Usage Intérieur
PSM :	Poste de Sécurité Microbiologique
MPUP :	Matières Premières à Usage Pharmaceutique
SA :	Substance Active
SCQIP :	Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques
SFPC :	Société Française de Pharmacie Clinique
TCS :	Trypto Caséine Soja
TDAH :	Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité
UFC :	Unité Formant Colonie
USP :	United States Pharmacopeia
VN :	Valeur Normale

---

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Liste des informations devant être mentionnées sur l'étiquette d'une préparation orale liquide administrée directement au patient (ANSM, 2013) .....	39
Figure 2 : Exemple d'étiquetage de préparation orale liquide administrée directement au patient (ANSM, 2013).....	40
Figure 3 : Ensemencement sur gélose Mac Conkey : <i>E.coli</i> (-).....	43
Figure 4 : Ensemencement sur gélose Mac Conkey : <i>E.coli</i> (+).....	43
Figure 5 : Structure chimique de l'AUCD.....	54
Figure 6 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable d'acide ursodésoxycholique 10 mg/mL à l'AP-HM. ....	58
Figure 7 : Structure chimique de l'azathioprine .....	63
Figure 8 : Structure chimique du benzoate de sodium.....	71
Figure 9: Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de benzoate de sodium 200 mg/mL à l'AP-HM .....	74
Figure 10: Structure chimique du bétaxolol chlorhydrate .....	79
Figure 11: Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de bétaxolol chlorhydrate 1 mg/mL à l'AP-HM.....	82
Figure 12: Structure chimique du bisoprolol hémifumarate .....	88
Figure 13: Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de bisoprolol hémifumarate 0,5 mg/mL à l'AP-HM.....	91
Figure 14: Structure chimique de la caféine citrate .....	96
Figure 15: Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de caféine citrate 10 mg/mL à l'AP-HM .....	100
Figure 16 : Structure chimique de la clonidine chlorhydrate.....	105
Figure 17 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de clonidine chlorhydrate 0,01 mg/mL à l'AP-HM.....	109
Figure 18 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable d'hydrochlorothiazide 5 mg/mL à l'AP-HM.....	118
Figure 19 : Structure chimique de l'hydrocortisone .....	124
Figure 20 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable d'hydrocortisone 1 mg/mL à l'AP-HM .....	128
Figure 21: Structure chimique de la mélatonine .....	133

Figure 22 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de mélatonine 1 mg/mL à l'AP-HM .....	137
Figure 23 : Structure chimique de la morphine .....	140
Figure 24: Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de chlorhydrate de morphine 0,2 mg/mL à l'AP-HM.....	146
Figure 25 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de chlorhydrate de morphine 1 mg/mL à l'AP-HM.....	146
Figure 26 : Structure chimique du sildénafil.....	151
Figure 27 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de sildénafil 5 mg/mL à l'AP-HM .....	155
Figure 28 : Structure chimique de la spironolactone .....	160
Figure 29 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de spironolactone 5 mg/mL à l'AP-HM .....	164
Figure 30 : Structure chimique du topiramate .....	168
Figure 31 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de topiramate 6 mg/mL à l'AP-HM .....	172
Figure 32 : Courbe des concentrations plasmatiques au cours du temps (ANSM, 2012)(98)184	
Figure 33 : Schéma standard d'une étude de bioéquivalence (Ministère de la santé, 2016) (101) .....	185
Figure 34 : Exemple de prescription conforme réglementairement.....	192
Figure 35 : Répartition des NC par mention obligatoire.....	193
Figure 36 : Répartition des NC relatives au traitement médicamenteux .....	194
Figure 37 : Comparaison des formes galéniques entre prescriptions de sortie et prescriptions pendant le séjour d'hospitalisation .....	196
Figure 38 : Comparaison des préparations pédiatrique réalisées en officine et à l'hôpital ...	197

---

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 : Liste des préparations hospitalières orales liquides non stériles à usage oral réalisées au sein du préparatoire central de l'AP-HM.....	53
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable d'acide ursodésoxycholique 10 mg/mL.....	55
Tableau 3: Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation d'AUCD.....	62
Tableau 4 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable d'azathioprine 10 mg/mL.....	64
Tableau 5: Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation d'azathioprine .....	70
Tableau 6: Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de benzoate de sodium 200 mg/mL .....	72
Tableau 7 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de benzoate de sodium.....	78
Tableau 8 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de bétaxolol chlorhydrate 1 mg/mL.....	80
Tableau 9 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de chlorhydrate de bétaxolol.....	87
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de bisoprolol 0,5 mg/mL.....	89
Tableau 11 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de caféine citrate 10 mg/mL .....	97
Tableau 12 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de citrate de caféine .....	104
Tableau 13: Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de clonidine 0,01 mg/mL.....	106
Tableau 14 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de chlorhydrate de clonidine.....	113
Tableau 15 : Structure chimique de l'HCTZ .....	114

Tableau 16 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable d'hydrochlorothiazide 5 mg/mL .....	115
Tableau 17 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation d'hydrochlorothiazide.....	123
Tableau 18 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable d'hydrocortisone 1 mg/mL .....	125
Tableau 19 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation d'hydrocortisone .....	132
Tableau 20 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de mélatonine 1 mg/mL .....	134
Tableau 21 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de mélatonine.....	139
Tableau 22 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la solution buvable de chlorhydrate de morphine trihydraté 0,2 et 1 mg/mL.....	141
Tableau 23 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de morphine .....	150
Tableau 24 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de sildénafil 5 mg/mL.....	152
Tableau 25 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de sildénafil.....	159
Tableau 26 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutique de la suspension buvable de spironolactone 5 mg/mL .....	161
Tableau 27 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de spironolactone .....	167
Tableau 28 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de topiramate 6 mg/mL.....	170
Tableau 29: Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de topiramate.....	177
Tableau 30 : Répartition de la population pédiatrique selon l'EMA .....	179
Tableau 31 : Tableau récapitulatif de la composition de six véhicules de suspension prêts à l'emploi .....	188
Tableau 32 : Classification des mentions obligatoires d'une prescription médicale .....	191
Tableau 33 : Tableau récapitulatif des analyses réalisées sur les formulations orales liquides par le LCQ du SCQIP .....	203

Tableau 34 : Tableau récapitulatif des conditions de réalisation du dénombrement microbien des formes orales liquides ayant une méthode applicable à l'AP-HM .....	204
Tableau 35 : Tableau récapitulatif des DLU pour chaque préparation hospitalière réalisée à l'AP-HM .....	205

---

## INTRODUCTION

---

En France, les spécialités pharmaceutiques commercialisées destinées à la pédiatrie sont peu nombreuses. Même si des incitations financières encouragent les industriels pour le développement de médicaments adaptés à l'enfant, les personnels soignants se trouvent souvent démunis face à la préparation et l'administration aux enfants hospitalisés de médicaments sans indication ou posologie pédiatrique validée par une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou sans forme galénique adaptée (1,2). Ce constat est identique pour les traitements administrés au domicile du patient, et dispensés par les pharmacies de ville.

Le recours à une prescription hors AMM correspond à une prescription de médicament ne respectant pas toutes les conditions enregistrées dans l'AMM de celui-ci. Cela peut se définir par la prescription d'une indication, d'un dosage ou d'une formulation différents de ceux recommandés. On peut également retrouver des critères d'âge, de la voie d'administration ou des contre-indications qui ne respectent pas les conditions fixées par l'AMM (3). Depuis le 26 Janvier 2007, le Règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement Européen relatif aux médicaments à usage pédiatrique impose aux firmes pharmaceutiques l'obligation de créer un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP). Ce PIP est obligatoire pour toute nouvelle demande d'AMM d'un médicament, ou pour la modification d'une AMM initiale (nouvelle indication, nouvelle forme galénique, nouvelle voie d'administration) (4). Malgré l'entrée en vigueur de ce règlement, l'arsenal thérapeutique disponible pour la population pédiatrique reste limité. Une grande partie des médicaments ne sont pas disponibles sous une présentation adaptée en termes de dosage et de Forme Galénique (FG). Pour cette raison, les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé sont amenées à réaliser des Préparations Magistrales (PM) et Hospitalières (PH). En effet, ces préparations permettent d'obtenir un médicament à un dosage ou une FG appropriés aux besoins spécifiques d'un patient.

A l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), le recours aux PH est privilégié pour limiter la réalisation de PM et ainsi sécuriser les pratiques. La mise au point de Forme Orale Liquide (FOL) à une concentration unique permettant de s'adapter à une large population pédiatrique a été favorisée. Leur formulation a été étudiée pour convenir aux enfants de moins

de 1 an. En effet, parmi les différentes voies d'abord, la voie orale est favorisée, et les différentes formes pharmaceutiques pour usage oral présentent des avantages et inconvénients.

La collaboration ville-hôpital devenant un enjeu incontournable, et dans le cadre d'un projet d'harmonisation des pratiques, les objectifs de ce travail sont de réaliser un thésaurus des PH mises au point à l'AP-HM et un état des lieux sur les modalités de poursuite en ville des prescriptions orales buvables pédiatriques instaurées à l'hôpital.

Ainsi dans la première partie de ce travail, nous aborderons les généralités, la réglementation des préparations, et nous détaillerons les contrôles nécessaires pour satisfaire les exigences réglementaires et les critères de qualité des PH de FOL.

La deuxième partie de ce travail sera consacrée à la présentation du thésaurus mis au point dans le cadre des conventions inter-hospitalières du GHT ainsi que pour le développement de la relation ville-hôpital. Celui-ci comporte une revue bibliographique des indications et posologies pédiatriques, les contrôles réalisés pour la libération des lots de PH et les résultats obtenus à la suite des études de stabilité menées par le LCQ (Laboratoire Contrôle de Qualité) du Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques (SCQIP) des PH de formulations orales liquides réalisées à l'AP-HM.

La troisième partie sera consacrée à l'amélioration de la qualité et de la sécurité des préparations dans le but d'optimiser la prise en charge des patients. Nous avons réalisé un état des lieux des modalités de poursuite en ville des préparations orales buvables pédiatriques instaurées à l'hôpital. En effet, le lien ville-hôpital est un point crucial afin d'éviter toute rupture dans le parcours de soin du patient.

---

# I - GENERALITES

---

## 1. Contexte réglementaire

### 1.1. Missions de la PUI (Pharmacie à Usage Intérieur)

L'article L. 5126-1 du CSP (5) définit les différentes missions d'une PUI d'un établissement de santé : « La pharmacie à usage intérieur est chargée de répondre aux besoins pharmaceutiques de l'établissement auquel elle est rattachée, c'est-à-dire :

- assurer la gestion, l'approvisionnement, la **préparation**, le **contrôle**, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles et, le cas échéant, des médicaments expérimentaux tels que définis à l'article L. 5121-1-1 et d'en assurer la qualité ;

- mener ou de participer à toute action susceptible de concourir à la **qualité** et à la **sécurité** des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique ».

### 1.2. Référentiels

Les textes de référentiels énoncent un ensemble d'exigences auxquelles un système d'assurance qualité doit répondre afin d'être conforme aux bonnes pratiques. Ces référentiels accompagnent les pharmaciens dans leur prise de décision pour garantir la qualité des préparations fabriquées et dispensées et permettent de mettre en œuvre les moyens nécessaires afin d'assurer une production sécurisée pour les patients et le personnel.

#### 1.2.1. Les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH)

Le décret 2000-1316 du 26 décembre 2000 prévoit que les PUI se conforment aux Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (6). Les BPPH sont des textes opposables et traitent les différents aspects de la pharmacie hospitalière. Ces BPPH comportent des chapitres généraux relatifs à la gestion de la qualité, au personnel et aux locaux et matériel des PUI. Ces dernières visent à améliorer l'organisation générale des PUI. Les mentions relatives aux préparations en établissement de santé sont décrites dans le chapitre des locaux et matériel, cependant aucune directive n'est donnée quant à la réalisation des préparations.

### **1.2.2. Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP)**

Conformément à l'article L. 5125-5 du code de la santé publique, la préparation de médicaments doit être réalisée en respectant les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (7). Les BPP sont un texte opposable et constituent le texte de référence en matière de pharmacotechnie. Ces BPP s'appliquent à l'ensemble des PM qu'elles soient réalisées au sein d'une PUI ou dans une officine, ainsi qu'aux PH et officinales. Les BPP de 2007 éditées par l'AFSSAPS décrivent l'ensemble des moyens à mettre en œuvre pour assurer la réalisation des préparations avec un niveau d'exigence permettant d'assurer une sécurité suffisante (8).

Depuis 2016, une révision de ce texte est en cours par l'ANSM. Le texte définitif n'est pas encore paru, cependant la version publique disponible en ligne laisse présager de profondes modifications, notamment sur l'approche de gestion des risques et sur l'exigence de la qualité attendue pour chaque type de préparation tenant compte de l'état des connaissances et organisations actuelles (notion de lots, dossier de lot/préparation, analyse de faisabilité...).

### **1.2.3. Les Pharmacopées**

La Pharmacopée est un ouvrage à caractère officiel et réglementaire, également opposable, rédigé sous forme de monographies, aussi bien générales que spécifiques. Il s'agit d'un recueil destiné à guider les PUI dans leur activité de fabrication et de contrôle des produits à usage pharmaceutique.

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) actuellement en vigueur est la X<sup>ème</sup> édition. Elle a été publiée en juillet 2019 et a été complétée au cours des trois années suivantes. Chaque édition a une durée de vie de 3 ans. Elle est disponible en version papier et numérique. L'accès à cet ouvrage de référence est payant.

Pour certains états, dont la France, une Pharmacopée nationale vient compléter la Pharmacopée Européenne. La Pharmacopée Française actuellement en vigueur est la XI<sup>ème</sup> édition. Elle est publiée par l'ANSM et est en application depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2012 (9). La Pharmacopée Française est constituée de textes complémentaires à ceux de la Pharmacopée Européenne et comporte des textes strictement nationaux applicables par arrêtés ministériels. Elle est disponible gratuitement en ligne.

La Pharmacopée Américaine (United States Pharmacopeia, USP) se présente également sous forme de monographies. Il est possible de se référer à l'USP ou à la Pharmacopée Japonaise

pour compléter certaines données qui seraient manquantes dans les textes en vigueur au sein de la Pharmacopée Européenne ou Française.

#### **1.2.4. Le Formulaire national**

Il s'agit d'un recueil de formules utilisées par les pharmaciens hospitaliers et officinaux pour les préparations pharmaceutiques. Ce Formulaire s'intègre à la Pharmacopée Française et vise à standardiser et harmoniser les pratiques de préparation, les exigences de qualité et de contrôle à appliquer pour les formules décrites dans ce Formulaire. Cependant, celui-ci est à ce jour peu développé et ne comporte que 37 monographies dont 3 portent sur les Formes Orales Liquides (FOL). Les préparations magistrales n'entrent pas dans le cadre du Formulaire national. En effet, il s'agit d'un document destiné à la standardisation de la qualité des préparations réalisées en petites séries. Les préparations doivent être conformes aux monographies de ce Formulaire pendant toute la durée de leur utilisation.

#### **1.2.5. Autres référentiels**

##### **1.2.5.1. Guide du GERPAC**

Le Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée (GERPAC), en collaboration avec le groupe de travail SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique) propose un guide méthodologique pour la réalisation des études de stabilité des préparations pharmaceutiques, stériles et non stériles. Il est composé de huit chapitres portant sur la méthodologie générale, la réalisation des études de stabilité et les différents paramètres à prendre en compte, ainsi qu'une aide à la validation et l'interprétation des résultats. Il contribue ainsi à la sécurisation des préparations.

##### **1.2.5.2. International Conférence on Harmonisation (ICH)**

L'ICH est un conseil international qui regroupe les autorités réglementaires et les représentants de l'industrie pharmaceutique au niveau de trois zones dans le monde : l'Union Européenne, Le Japon et les États-Unis. Son objectif est d'harmoniser les données lors du développement des médicaments pour en assurer la sécurité, la qualité et l'efficacité.

### **1.2.5.3. Stabilis®**

Stabilis® est une base de données sur la stabilité et la compatibilité des médicaments, élaborée par des pharmaciens hospitaliers français et mise à jour de manière continue. Elle vise à promouvoir la bonne utilisation des médicaments en milieu hospitalier et répond aux différentes questions concernant la reconstitution et dilution des spécialités pharmaceutiques des médicaments. C'est un outil consultable en ligne et traduit en 29 langues.

## **2. Les préparations**

La Pharmacopée Européenne définit les préparations pharmaceutiques (2619) comme « des médicaments, généralement constitués de substances actives éventuellement combinées à des excipients, qui sont formulés et mis en forme pharmaceutique de façon à être adaptés à l'usage qui en est prévu ».

L'article L5121-1 du CSP définit les trois différents types de préparations pharmaceutiques : les préparations magistrales, hospitalières et officinales (10). Ces différents types de préparations sont réalisés et délivrés sous la responsabilité d'un pharmacien et ne se justifient qu'en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée. En fonction des critères de faisabilité, le pharmacien a la responsabilité de décision de l'exécution de la préparation. Le pharmacien engage sa responsabilité dans la réalisation et la délivrance de la préparation (8). Les préparations magistrales ou hospitalières peuvent être stériles ou non stériles.

### **2.1. Les préparations magistrales**

Selon le CSP, on appelle Préparation Magistrale (PM) : « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L.5121-9-1 et L.5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-6 ; » (10).

Ces préparations sont fabriquées ponctuellement selon une prescription médicale à la demande d'un médecin et pour un patient déterminé. Elles ne peuvent pas être préparées et stockées à l'avance en vue d'une dispensation postérieure. Ces préparations sont réalisées par une

pharmacie d'officine, ou une PUI d'un établissement de santé et ne sont pas à déclarer à l'ANSM.

Selon l'article R. 5126-9 du CSP, les préparations magistrales stériles, les préparations magistrales contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement sont considérées comme une activité soumise à autorisation spécifique et préalable et délivrée pour une durée de sept ans par le directeur général de l'Agence Régionale de Santé après avis du conseil compétent de l'ordre national des pharmaciens (11–14).

## **2.2. Les préparations hospitalières**

Selon le CSP, on définit une Préparation Hospitalière (PH) comme : « tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 ou dans les conditions prévues à l'article L. 5126-6 » (10).

Ces préparations stériles ou non stériles peuvent être préparées à l'avance, contrairement aux préparations magistrales, pour un ou plusieurs patients d'un établissement de santé ce qui représente un intérêt majeur à l'utilisation de celles-ci. Selon les BPP de 2007, ces préparations sont réalisées en petites séries dont le nombre maximum d'unités galéniques ne peut excéder trois cents. Cette notion de trois cents unités par lot maximum a été définie de manière empirique et fait donc l'objet d'une réflexion dans la mise à jour des BPP en cours de parution. Les nouvelles recommandations suggèrent une approche par patient, c'est-à-dire de mettre une limite sur le nombre de patients concernés par un lot de préparation et non un nombre d'unité par lot de préparation. Ceci permettrait d'adapter la production en fonction la demande. Les préparations hospitalières font l'objet d'une déclaration à l'ANSM et doivent être saisies sur la plateforme PrHosper.

Selon l'article R.5126-104 du CSP, les préparations réalisées dans un établissement de santé et non réalisables en ville peuvent être dispensées aux patients ambulatoires dans le cadre de leur activité de vente de médicaments au public (15). Une autorisation préalable de l'ARS de cette activité, dite de rétrocession, est nécessaire.

La réalisation de PH est considérée comme une activité soumise à autorisation spécifique et préalable et délivrée pour une durée de sept ans (13,14).

### **2.3. Les préparations officinales**

Dans le CSP, les préparations officinales sont définies comme : « tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au Formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ; » (10).

## **3. Les préparations liquides pour usage oral**

En pédiatrie, l'administration de médicaments se fait majoritairement par deux grandes voies, la voie intraveineuse et la voie orale. La voie orale présente moins de risque infectieux, son abord est non-traumatique et l'acceptabilité est nettement supérieure.

Les formes galéniques de la voie orale sont nombreuses (comprimés, gélules, suspensions buvables...). Cependant les formes les plus adaptées à un usage pédiatrique sont les préparations liquides pour usage oral et les gélules ouvertes dans un liquide.

### **3.1. Définitions**

Les préparations liquides pour usage oral (0672) sont définies dans la Pharmacopée Européenne comme des « solutions, émulsions, suspensions contenant une ou plusieurs substances actives dans un excipient approprié ». Plusieurs catégories de préparations liquides pour usage oral peuvent être distinguées :

- les solutions émulsions, et Suspensions Buvables (SB),
- les poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables,
- les gouttes buvables,
- les poudres pour gouttes buvables,
- les sirops,
- les poudres et granulés pour sirop.

### **3.1.1. Les solutions buvables**

Les solutions buvables sont définies selon la Pharmacopée Européenne comme des « préparations liquides, claires et limpides, obtenues par dissolution d'un ou plusieurs principes actifs avec ou sans excipients dans un solvant ou mélange de solvants dont le principal est l'eau ».

### **3.1.2. Les suspensions buvables**

Les suspensions buvables sont définies selon la Pharmacopée Européenne, comme des « préparations liquides obtenues par dispersion d'un ou plusieurs principes actifs solides dans un solvant aqueux ». Elles ont pour avantage la dispersion d'une quantité plus importante de Principe Actif (PA) que les solutions et permettent donc d'obtenir des préparations plus concentrées. Par ailleurs, elles assurent la dispersion de principes actifs de mauvais goût et la mise en suspension de molécules peu solubles dans l'eau.

### **3.1.3. Les sirops**

Selon la Pharmacopée Européenne, les sirops sont « des préparations aqueuses caractérisées par leur saveur sucrée de consistance visqueuse qui sont généralement préparées avec du saccharose à une concentration minimale de 45% m/m. Un pourcentage de 65% m/m assure de plus une protection antimicrobienne ». D'autres sucres peuvent être utilisés tels que le glucose, le lévulose et le fructose. Il est également possible d'utiliser des édulcorants tels que les polyols (sorbitol) et les édulcorants synthétiques. Par conséquent, les sirops contiennent une forte concentration de sucre, ils sont donc à éviter dans les traitements de pathologies chroniques et sont à exclure pour les patients diabétiques.

## **3.2. Excipients**

### **3.2.1. Définition d'un excipient**

L'article L.5111-1 du code de la santé publique (CSP) définit le médicament comme étant une « substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir

un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (16).

Un médicament est par conséquent composé *a minima* par une substance active d'origine naturelle ou chimique désignée également par le terme de PA, ayant des propriétés thérapeutiques et généralement présente en faibles proportions, et d'excipients représentés en plus grosses proportions dénués de propriétés thérapeutiques.

Les excipients jouent un rôle essentiel lors de la formulation d'un médicament. Ils permettent la mise en forme pharmaceutique, facilitent l'administration, et permettent la stabilité et la conservation du médicament. Ils procurent au médicament des caractéristiques organoleptiques essentielles à une bonne observance par le patient. Les excipients peuvent remplir diverses fonctions : diluant, liant, délitant, lubrifiant, mouillant, anti-moussant, stabilisant, émulsifiant, épaississant, conservateur, antioxydant, antimicrobien, édulcorant, aromatisant, colorant etc.

Le développement de médicaments à usage pédiatrique nécessite l'utilisation de formulations adaptées à l'âge de l'enfant. L'analyse et la sélection des excipients est une étape essentielle puisque certains excipients présents dans les formulations adaptées chez l'adulte peuvent être inappropriés chez l'enfant.

### **3.2.2. Définition d'un Excipient à Effet Notoire (EEN)**

On entend par Excipient à Effet Notoire (EEN) « tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients » (10).

En effet, chez certains patients, la prise de certaines spécialités médicamenteuses entraîne des effets indésirables ou des échecs thérapeutiques directement imputables aux EEN. Ils peuvent, par exemple, être à l'origine de troubles digestifs ou provoquer des réactions chez certains patients allergiques ou intolérants à certains excipients.

La prise en compte de ces EEN (annexe 4) est primordiale lors de la formulation d'une préparation destinée à la population pédiatrique.

### **3.3. Contrôles**

L'activité de contrôle doit être autant que possible indépendante de l'activité de préparation. Les différents contrôles à réaliser sur les matières premières correspondent à ceux de la monographie en général. Les contrôles réalisés sur les préparations font l'objet d'un chapitre spécifique des BPP. L'objectif est de s'assurer que l'ensemble des matières premières, des articles de conditionnement et des préparations présentent un niveau de qualité suffisant pour une administration à l'homme (8).

Différents types de contrôles sont applicables aux préparations pharmaceutiques et varient en fonction de la forme galénique, du type de préparation, de la nature du PA utilisé ainsi que de leur statut, PM ou PH. Ces différents contrôles ne sont pas obligatoires pour les PM mais le sont pour les PH et sont décrits dans les monographies de la pharmacopée.

Les PH réalisées doivent faire l'objet de contrôles afin de s'assurer que celles-ci sont conformes aux exigences réglementaires. Ces PH sont soumises à des contrôles dits analytiques où une détection et une quantification d'un PA est réalisée, et des contrôles dits non-analytiques, qui reposent sur la maîtrise de paramètres critiques dont l'altération est susceptible d'entraîner une non-conformité de la préparation. Idéalement, un contrôle doit être rapide, qualitatif, quantitatif et doit être effectué préalablement à la libération afin de pouvoir réaliser la dispensation.

A l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), les PH ont été centralisées au sein du préparatoire de la pharmacie de l'hôpital de Sainte Marguerite et les différents contrôles sont assurés par le LCQ du SCQIP.

#### **3.3.1. Matières premières**

Les matières premières sont la base de toute préparation, qu'elle soit magistrale ou hospitalière. Elles doivent par conséquent répondre à certaines exigences de qualité qui concernent les PA, excipients et autres éléments de mise en forme pharmaceutique (8).

##### **3.3.1.1. Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP)**

Les préparations peuvent être réalisées à partir de Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP) qui répondent aux spécifications de la Pharmacopée (2034), dont les caractéristiques sont définies dans les BPP (8).

Selon leur origine, le contrôle des MPUP diffère :

- MPUP provenant d'un établissement pharmaceutique autorisé (pour la fabrication de spécialité) fournissant une MPUP entrant dans la composition d'une spécialité pharmaceutique et étant de la même origine et de la même qualité que celle de ladite spécialité ;
- MPUP fabriquées en France ou dans l'Union Européenne et provenant d'établissements définis, aux articles L.5138-1 et L.5138-2 du CSP, ayant des activités de fabrication ou de distribution ;
- MPUP en provenance d'un établissement ayant des activités de distribution/importation achetant sa MPUP dans un établissement précédemment cité ;

Dans ces différents cas, l'assurance du contrôle est apportée par un certificat d'analyse ou de conformité du lot, ou bien par une monographie interne du fabricant.

Dans tous les autres cas, une mise en quarantaine doit être effectuée après réception et faire l'objet d'un prélèvement et d'un contrôle de conformité dans l'attente de la décision d'acceptation ou de refus (8).

### **3.3.1.2. Spécialités pharmaceutiques**

Dans le cadre de la réalisation d'une préparation pour laquelle il n'y a pas de MPUP disponible, il peut être nécessaire d'utiliser une spécialité pharmaceutique. Dans ce cas, aucun contrôle analytique de celle-ci n'est exigé (8). En France, selon les recommandations des BPP, les préparations doivent préférentiellement être réalisées à partir de MPUP plutôt que de spécialités. Cette exigence semble être une spécificité française non retrouvée dans d'autres pays.

### 3.3.2. Etiquetage

Le décret n°2012-1201 du 29 octobre 2012 définit les différentes règles d'étiquetage des préparations. Les préparations hospitalières et magistrales doivent être étiquetées. Les étiquettes doivent comporter toutes les mentions nécessaires à l'identification précise de la préparation, à sa traçabilité et à la sécurité de son utilisation.

<p>Nom de la préparation</p> <p>Dosage = Concentration : en unités de masse par volume</p> <p>Quantité totale de chaque substance active dans volume total solution</p> <p>Forme pharmaceutique</p> <p>Le cas échéant : mention du destinataire</p> <p>Excipients à effet notoire</p> <p>Voie d'administration</p> <p>Mode d'administration, si nécessaire</p> <p>Numéro de lot</p> <p>Numéro d'enregistrement attribué lors de la dispensation de la préparation</p> <p>Date limite utilisation</p> <p>Précautions de conservation, si nécessaire</p> <p>Nom et adresse de la pharmacie ayant réalisé et dispensé la préparation</p>
<p>En cas de sous-traitance :</p> <p>Nom et adresse de la pharmacie ou de l'établissement pharmaceutique ayant réalisé la préparation et</p> <p>Nom et adresse de la pharmacie ayant dispensé la préparation (contre étiquette possible)</p>
<p>Pour les préparations contenant des substances vénéneuses</p> <p><b>Respecter les doses prescrites</b></p> <p>Uniquement sur ordonnance</p>

Figure 1 : Liste des informations devant être mentionnées sur l'étiquette d'une préparation orale liquide administrée directement au patient (ANSM, 2013)

Les étiquettes doivent comporter un fond blanc. Leur format doit être adapté à la taille du conditionnement pour ne pas restreindre la visibilité et permettre de vérifier la limpidité ou l'absence de particules, notamment pour les préparations sous forme liquide (solution). L'ensemble des mentions portées sur les étiquettes doivent être lisibles, compréhensibles et indélébiles. Les conditionnements primaires comme secondaires doivent disposer de cet étiquetage.

<p><b>Dénomination de la préparation</b>  <b>2,4 g – 100 mL</b>  <b>24 mg/mL</b>  <b>Suspension buvable - Voie orale</b>  <b>Préparation réservée à l'enfant de 15 à 24 Kg</b></p> <p>Substance active.....2,4 g  Excipients.....qsp 100 mL</p> <p>Excipients à effet notoire : excipient 1, excipient 2, excipient 3.</p> <p>A conserver 14 jours après ouverture</p>	<p>Pharmacie de l'ANSM  14,5-17 bd Anabole France  93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Lot 00F000  Exp 00/0000  Numéro d'enregistrement</p>
--	--

Figure 2 : Exemple d'étiquetage de préparation orale liquide administrée directement au patient (ANSM, 2013)

### 3.3.3. Conditionnement

Le conditionnement des unités de préparation est choisi dans le but de maintenir la qualité de la préparation et doit être adapté au type d'administration prévu.

Le conditionnement primaire est « le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ». Le conditionnement secondaire n'est pas en contact direct avec la préparation, il s'agit de l'emballage extérieur (10).

Selon la Pharmacopée européenne (30200), les solutions, émulsions et suspensions buvables sont conditionnées en récipients unidoses ou multidoses :

- Un récipient unidose est « un récipient qui contient une quantité de préparation destinée à être utilisée en une seule occasion en totalité ou partiellement ».
- Un récipient multidose « contient une quantité suffisante de la préparation pour au moins deux doses de la préparation ».

La Pharmacopée Européenne définit les matériaux autorisés, en effet, le conditionnement primaire et sa fermeture sont des éléments importants. Ils ont tous deux une influence sur la stabilité de la préparation pharmaceutique. Pour pallier le risque de dégradation par la lumière du PA et des excipients, il est préférable d'utiliser un conditionnement en verre ou en plastique brun.

### **3.3.4. Contrôles libératoires des préparations**

Pour permettre la libération des lots des différentes PH réalisées au sein du préparatoire central de l'AP-HM, différents contrôles sont effectués au LCQ et varient en fonction du type de préparation.

Dans le cadre des formulations orales liquides, il est effectué un contrôle de la teneur, et du pH, ainsi qu'un contrôle microbiologique comportant le dénombrement microbien, et une recherche de germes spécifiques.

#### **3.3.4.1. Teneur**

La teneur se définit comme étant le rapport de la quantité de PA présent dans la solution sur le volume de la solution, elle est exprimée en mg/mL. Elle se détermine par la méthode de chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur ultraviolet (High Performance Liquid Chromatography – HPLC-UV).

#### **3.3.4.2. Contrôle microbiologique des produits non stériles**

##### **3.3.4.2.1. Dénombrement microbien des germes classiques**

La qualité microbiologique d'une préparation hospitalière doit être contrôlée. Le dénombrement des bactéries, des moisissures et des levures capables de croître en aérobiose permet de vérifier cette qualité. En effet, la présence de germes dans les préparations non stériles peut diminuer son activité et présenter un risque pour la santé du patient. La Pharmacopée Européenne spécifie les seuils de contamination bactérienne à ne pas dépasser afin que la préparation puisse être libérée (20612).

Les différentes limites de contamination dépendent de la forme pharmaceutique de la préparation. Les formulations orales liquides devront respecter les critères suivants :

- DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Totaux (VN < 200 UFC/mL).
- DMLT : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales (VN < 20 UFC/mL).

(UFC : Unité Formant Colonie)

La Pharmacopée Européenne décrit trois types de méthodes de dénombrement de germes : la filtration sur membrane, le dénombrement sur plaque et la méthode du nombre le plus probable.

Au LCQ, le dénombrement microbien des germes classiques des préparations non stériles s'effectue selon la méthode de dénombrement par étalement en surface. Afin de respecter les exigences de la Pharmacopée Européenne en termes de contamination extrinsèque du produit à examiner, les manipulations sont toujours réalisées sous un Poste de Sécurité Microbiologique (PSM).

Ce test est réalisé en deux temps :

- Dans un premier temps, une dilution par ajout de 1 mL de solution à examiner dans 4 mL de tampon phosphate pH 7,2 est réalisée. Cette opération permet de diluer l'*inoculum* afin que chaque bactérie déposée donne naissance à une colonie isolée. De plus, certains principes actifs possèdent une activité antimicrobienne. Cette activité peut être neutralisée par l'ajout d'un agent neutralisant au tampon phosphate, le Tween 80 ;
- Dans un second temps, un volume 500 µL de l'échantillon préalablement préparé est étalé à la surface des boîtes de Pétri.

Une boîte de pétri par milieu (Tryptone Soy Agar (TSA) et Sabouraud) et par dilution estensemencée. Cette opération est réalisée en doublon, par préparation et par lot. Le temps d'incubation est de 3 jours pour les géloses TSA à 30-35°C et de 5 jours pour les géloses Sabouraud à 25°C.

En microbiologie, la gélose TSA est un milieu de culture permettant la croissance et l'isolement des bactéries peu exigeantes aérobies et anaérobies. Ce type de gélose est utilisé pour le DGAT. La gélose Sabouraud est un milieu de culture qui permet la croissance et l'isolement des champignons, et plus précisément les levures, moisissures et dermatophytes.

Les résultats sont exprimés en Unités Formatrices de Colonies ou UFC.

#### **3.3.4.2.2. Recherche des germes spécifiques**

La Pharmacopée Européenne exige de vérifier l'absence d'*Escherichia Coli* (*E.coli*) dans les formes orales. La recherche d'*E.coli* est une recherche qualitative et se déroule en trois étapes :

- La première étape est une phase d'enrichissement, qui nécessite parfois de neutraliser un possible pouvoir antimicrobien généré par le PA à tester, en additionnant au bouillon TCS (Trypto-Caseine-Soja) un agent neutralisant, le Tween 80 ;
- La seconde étape est une phase de sélection dans le bouillon ;

- La dernière étape est une phase de sélection sur gélose Mac Conkey avec la recherche d'*E.coli*.

La gélose Mac Conkey est un milieu d'isolement sélectif des bacilles à Gram négatif, et différencie les bacilles Gram négatif fermentant le lactose, des bacilles Gram négatif ne fermentant pas le lactose. *E.coli* est une bactérie, bacille Gram négatif, lactose positif. La présence de colonies roses/rouges témoigne de l'acidification du milieu par fermentation du lactose et ainsi la présence d'*E.coli* (17)(18).

Pour être rendu conforme le résultat de cette lecture doit être négatif.



Figure 3 : Ensemencement sur gélose Mac Conkey : *E.coli* (-)



Figure 4 : Ensemencement sur gélose Mac Conkey : *E.coli* (+)

### 3.3.4.3. pH

Le pH est mesuré au moyen d'un pH-mètre. La détermination potentiométrique du pH est effectuée par mesure de la différence de potentiel entre 2 électrodes plongeant dans la solution à examiner (19). Il s'agit d'une grandeur sans unité et ses valeurs varient de 1 à 14. Il représente la mesure de l'acidité ou de l'alcalinité d'une solution. La sonde est plongée dans l'échantillon, et après avoir attendu la stabilisation de la valeur numérique du pH, le résultat est obtenu par lecture directe.

## 3.4. Etude de stabilité

Selon l'ICH, la stabilité d'une préparation est l'aptitude « à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité ». Les différents objectifs d'une étude de stabilité sont de définir pendant combien de temps et dans quelles conditions la préparation peut se conserver. Pendant l'étude, les stabilités physico-chimiques, biologiques et microbiologiques sont explorées (20,21).

Les limites de stabilité sont atteintes dès lors qu'un des paramètres suivants est mis en évidence et marque une instabilité de la préparation : changement de 10 % par rapport à la valeur initiale en PA, quantification des produits de dégradation, changement de caractères organoleptiques, variation de pH (20).

L'étude de stabilité a pour but de déterminer la stabilité de la préparation ainsi que ses conditions de stockage. Les contrôles réalisés par LCQ dans le cadre des études de stabilité sont les suivants : teneur moyenne, pH moyen, viscosité moyenne, et le dénombrement microbien. Ces contrôles sont réalisés à T0 sur 3 lots de la même PH et leur évolution est étudiée selon différentes conditions de stockage : au réfrigérateur, au réfrigérateur après ouverture et à température ambiante. Après 24h et pendant 1 mois au minimum, ces mêmes paramètres sont à nouveau évalués. Si les valeurs restent comprises dans un intervalle de plus ou moins 10% des valeurs initiales la préparation est considérée comme stable dans ces conditions de conservation. L'étude de stabilité peut durer jusqu'à 1 an, et la Date Limite d'Utilisation (DLU) de la préparation peut être modifiée en fonction des résultats de l'étude prolongée.

### **3.4.1. Stabilité chimique**

Les contrôles de teneur et les études de stabilité chimique sont très fréquemment réalisés par chromatographie liquide haute performance (High Performance Liquid Chromatography - HPLC). Il s'agit d'une technique de séparation chromatographique, qui repose sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles : une phase stationnaire contenue sur une colonne et une phase mobile liquide qui traverse cette phase stationnaire. Cette méthode séparative permet de détecter le PA mais également les éventuels produits de dégradation. Dans certains cas, lorsque le PA ne peut être identifié par HPLC, la pharmacopée décrit d'autres méthodes non séparatives (ex. La titrimétrie).

L'objectif principal d'une méthode d'analyse est d'être « indicatrice de stabilité », c'est-à-dire être capable de distinguer le PA à analyser de ses produits de dégradation apparus durant l'étude de stabilité dans des conditions de stockage définies. La méthode doit être suffisamment sensible pour détecter ces produits de dégradation en faible quantité et suffisamment résolutive pour distinguer des produits de structures potentiellement proches » (20).

Ainsi, le premier objectif de la validation d'une méthode analytique est d'identifier et de quantifier la molécule à doser en vue de la réalisation d'une étude de stabilité, et de pouvoir

suivre l'évolution de sa teneur au fil du temps. Lors des études de stabilité, la variation maximale de PA doit être de  $\pm 10\%$  de la valeur souhaitée et comprise dans l'intervalle de confiance à 95% autour de cette valeur selon le guide du SFPC-Gerpac (20).

Le second objectif est de détecter l'apparition d'éventuels produits de dégradation.

### **3.4.1.1. Validation de la méthode analytique**

Plusieurs paramètres recommandés par l'ICH Q2 (R1) permettent de valider une méthode analytique. Il s'agit de la spécificité, la linéarité, la justesse, la fidélité, la répétabilité, des limites de détection et quantification. Le but est d'obtenir une méthode juste, précise et spécifique (22).

#### **3.4.1.1.1. Spécificité**

La spécificité d'une méthode d'analyse permet de garantir que le signal mesuré dans les conditions opératoires définies provient uniquement de la substance à analyser, c'est-à-dire qu'il n'existe pas d'interférences provenant d'autres composants susceptibles d'être présents (impureté, produits de dégradation...) (20).

#### **3.4.1.1.2. Linéarité**

La linéarité d'une méthode analytique est sa capacité, dans un intervalle donné, d'obtenir des résultats directement proportionnels à la concentration (ou quantité) d'analyte dans l'échantillon (22).

#### **3.4.1.1.3. Exactitude/justesse**

L'exactitude procure une indication sur les erreurs systématiques de la procédure analytique. Elle exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur qui est considérée arbitrairement comme une valeur vraie ou théorique et la valeur calculée. Elle est parfois appelée justesse (20).

#### **3.4.1.1.4. Précision/fidélité**

La fidélité d'une procédure apporte une indication sur les erreurs aléatoires (liées au hasard). Elle exprime l'étroitesse de l'accord entre une série de mesures provenant de multiples prélèvements d'un même échantillon homogène dans des conditions définies et s'exprime par le coefficient de variation (CV).

On s'intéresse à 2 niveaux de fidélité : la mesure de la fidélité intra-jour ou inter-série, aussi appelée répétabilité et la fidélité intermédiaire (20).

#### **3.4.1.1.5. Répétabilité**

La répétabilité est caractérisée par des conditions qui regroupent des facteurs intra-séries (mêmes conditions opératoires, dont même technicien, et court intervalle de temps entre les répétitions). Il est nécessaire d'avoir des répétitions par niveau pour identifier et quantifier les sources d'erreur (20).

#### **3.4.1.1.6. Limite de détection (LD)**

La limite de détection (LD) d'une méthode analytique est la limite en dessous de laquelle la substance est considérée comme « non détectée » (20).

#### **3.4.1.1.7. Limite de quantification**

La limite de quantification (LQ) correspond à la plus petite concentration d'une substance qui peut être dosée, dans les conditions expérimentales décrites dans la méthode (20).

### **3.4.1.2. Dégradation forcée**

La dégradation forcée est une étude de dégradation permettant de simuler l'évolution de comportement d'un PA ou d'un produit pharmaceutique. L'objectif est de s'assurer de la stabilité d'une substance ou d'un médicament dans le temps et d'observer les effets sur la pureté et la conformité de ce dernier. Cela est nécessaire pour démontrer la spécificité des méthodes indicatrices de stabilité et fournit également un aperçu des voies de dégradation.

En réalisant une étude de dégradation forcée, on cherche à évaluer la résistance de la molécule à différents facteurs de dégradation qui sont les suivants : la chaleur, conditions acides, conditions alcalines, conditions d'oxydation, et exposition à la lumière. On cherche également à mettre en évidence l'apparition d'éventuels produits de dégradation de cette molécule. Ces produits de dégradation seront identifiés par rapport à un échantillon de référence non dégradé. L'absence d'interférence entre ces produits de dégradation et le PA permet de définir une méthode comme indicatrice de stabilité (20).

### **3.4.2. Stabilité microbiologique**

Au cours d'une étude de stabilité, comme pour la stabilité chimique, la stabilité microbiologique doit être étudiée. En effet, l'instabilité microbiologique d'une préparation sous-entend la croissance de germes au sein de celle-ci au cours de sa durée de conservation. Pour les préparations non stériles telles que les formulations orales liquides, la Pharmacopée Européenne définit les seuils de contamination bactérienne à ne pas dépasser. Selon la Pharmacopée, l'essai de dénombrement microbien (2.6.12) et la recherche de micro-organismes spécifiques (2.6.13) appliqués à plusieurs temps de conservation permet de répondre à la question de la stabilité microbiologique de ces préparations.

Une préparation aqueuse destinée à la voie orale devra ainsi respecter les critères suivants :

- DGAT (VN < 10<sup>2</sup> UFC/mL).
- DMLT (VN < 10<sup>1</sup> UFC/mL).

Le dénombrement microbien des germes spécifiques n'est pas réalisé pour les études de stabilité. Il fait cependant partie des contrôles libératoires réalisés sur les préparations hospitalières.

Les essais sont toujours réalisés sous un PSM dans le but de limiter les contaminations extérieures.

### **3.4.3. Stabilité physique**

#### **3.4.3.1. pH**

Le pH d'une formulation orale liquide est une donnée importante. Il possède un rôle capital dans la solubilisation du PA, et par conséquent sur sa biodisponibilité. En effet, lors de la conservation de la préparation, plusieurs causes peuvent induire une modification du pH et être ainsi responsables d'une dégradation importante du PA lui-même ou d'un excipient. Ainsi, toute modification du pH marquera une modification de la formulation initialement préparée (20).

#### **3.4.3.2. Viscosité**

Selon la Pharmacopée Européenne (2.2.8), la viscosité dynamique ou le coefficient de viscosité  $\eta$  est défini comme étant « l'expression de la force tangentielle par unité de surface (appelée également tension de cisaillement  $\tau$  et qui est exprimée en pascals), nécessaire pour déplacer parallèlement au plan de glissement une couche de liquide de 1 mètre carré à une vitesse ( $v$ )

d'un mètre par seconde par rapport à une couche parallèle située à une distance d'un mètre (x) ».

Par conséquent, la viscosité peut se définir comme les forces de frottement qui s'opposent à l'écoulement des couches de liquide les unes par rapport aux autres, et chaque solution a une viscosité spécifique.

La détermination de la viscosité à l'aide d'un viscosimètre rotatif consiste à mesurer la force qui s'exerce sur un mobile lorsqu'il est mis en rotation dans un liquide à une vitesse de rotation constante. Les viscosimètres rotatifs permettent de mesurer la viscosité des fluides newtoniens et non newtoniens. On parle de liquide newtonien, si à température constante, la viscosité reste constante quelle que soit la contrainte appliquée. C'est le cas de l'eau, quand on tourne une cuillère dans un bol, la résistance à l'avancement ne change pas si on change la vitesse de rotation. En revanche, si la viscosité varie selon la contrainte appliquée, on parle de liquide non newtonien, c'est le cas du yaourt. Il devient moins visqueux si on le bat rapidement, et se fluidifie (23).

## **4. Trame des monographies**

Actuellement 13 PH et 1 PM (passage en PH dès que possible) de Formes Orales Liquides (FOL) sont réalisées au sein du préparatoire centralisé à destination des différents sites de l'AP-HM. La constitution d'un thésaurus de ces préparations était nécessaire dans le cadre des conventions inter-hospitalières du GHT 13 ainsi que pour le développement des relations ville-hôpital.

Les différentes formules mises au point sont les suivantes :

- Suspension buvable d'acide ursodésoxycholique 10 mg/mL.
- Suspension buvable d'azathioprine 10 mg/mL.
- Suspension buvable de benzoate de sodium 200 mg/mL.
- Suspension buvable de bétaxolol chlorhydrate 1 mg/mL.
- Suspension buvable de bisoprolol hémifumarate 0,5 mg/mL.
- Suspension buvable de clonidine chlorhydrate 10 µg/mL.
- Suspension buvable de caféine citrate 10 mg/mL.
- Suspension buvable d'hydrochlorothiazide 5 mg/mL.
- Suspension buvable d'hydrocortisone 1 mg/mL.
- Suspension buvable de mélatonine 1 mg/mL.
- Solution buvable de morphine chlorhydrate trihydratée 0,2 et 1 mg/mL
- Suspension buvable de sildénafil 5 mg/mL.
- Suspension buvable de spironolactone 5 mg/mL.
- Suspension buvable de topiramate 6 mg/mL.

Pour chaque PH de FOL, une monographie incluant une revue de la littérature des indications et posologies pédiatriques, ainsi que les contrôles et stabilités a été élaborée selon la trame ci-dessous.

### **4.1. Généralités**

#### **4.1.1. Propriétés physico-chimiques**

Les caractéristiques physico-chimiques de chaque PA ont été décrites :

- |                     |                         |
|---------------------|-------------------------|
| - Formule brute     | - Aspect                |
| - Nom UICPA         | - logP                  |
| - Numéro CAS        | - Solubilité dans l'eau |
| - Masse moléculaire | - Point de fusion       |

#### **4.1.2. Classe thérapeutique**

La classification ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique) est utilisée pour classer les médicaments selon une hiérarchie en fonction de l'organe et/ou le système sur lequel ils agissent et/ou caractéristiques thérapeutiques et chimiques (24).

#### **4.1.3. Posologies et indications thérapeutiques**

Une recherche bibliographique des indications thérapeutiques et posologies utilisées en pédiatrie a été réalisées

#### **4.1.4. Effets indésirables et contre-indications**

Les Effets Indésirables (EI) très fréquents voire fréquents notamment en pédiatrie ont été répertoriés.

### **4.2. Formulation**

#### **4.2.1. Fabrication**

##### **4.2.1.1. Matières premières**

Présentation de la formulation de la préparation listant les différentes matières premières utilisées pour la fabrication.

##### **4.2.1.2. Protection du personnel**

La réalisation d'une préparation nécessite de respecter les BPP, notamment en ce qui concerne la protection du personnel qui peut différer en fonction du PA.

##### **4.2.1.3. Mode opératoire**

Description du mode opératoire permettant la réalisation de la préparation.

##### **4.2.1.4. Article de conditionnement**

Les articles de conditionnement sont listés ainsi que leur correspondance aux monographies de la pharmacopée.

##### **4.2.1.5. Etiquetage**

L'étiquetage doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques. Un modèle d'étiquette tel que celui utilisé pour la préparation en question est présenté.

#### **4.2.2. Caractères organoleptiques**

Les propriétés organoleptiques de la préparation sont décrites, notamment l'aspect de celle-ci.

### **4.3. Contrôles**

#### **4.3.1. Teneur**

Cette partie liste l'ensemble des conditions analytiques mises en place afin d'évaluer la teneur de la préparation.

#### **4.3.2. Microbiologie**

##### **4.3.2.1. Dénombrement microbien de germes classiques**

Description du protocole opératoire à effectuer pour la réalisation du dénombrement microbien des germes classiques.

##### **4.3.2.2. Recherche de germes spécifiques**

Description du protocole opératoire à effectuer pour la réalisation de la recherche des germes spécifiques.

#### **4.3.3. pH**

Les valeurs normales de pH pour chaque préparation ont été déterminées.

### **4.4. Etude de stabilité**

Description des résultats des différentes études de stabilité qui ont été menées au LCQ du SCQIP.

---

**II - THESAURUS DES FORMULATIONS ORALES LIQUIDES  
DE PREPARATIONS HOSPITALIERES A L'AP-HM.**

---

	Type	Nom de la préparation	Dosage(s)
<b>1</b>	Suspension buvable	Acide Ursodésoxycholique	10 mg/mL
<b>2</b>	Suspension buvable	Azathioprine	10 mg/mL
<b>3</b>	Suspension buvable	Benzoate de sodium	200 mg/mL
<b>4</b>	Suspension buvable	Bétaxolol chlorhydrate	1 mg/mL
<b>5</b>	Suspension buvable	Bisoprolol hemifumarate	0,5 mg/mL
<b>6</b>	Suspension buvable	Caféine citrate	10 mg/mL
<b>7</b>	Suspension buvable	Clonidine chlorhydrate	0,01 mg/mL
<b>8</b>	Suspension buvable	Hydrochlorothiazide	5 mg/mL
<b>9</b>	Suspension buvable	Hydrocortisone	1 mg/mL
<b>10</b>	Suspension buvable	Mélatonine	1 mg/mL
<b>11</b>	Solution buvable	Morphine chlorhydrate trihydratée	0,2 mg/mL et 1 mg/mL
<b>12</b>	Suspension buvable	Sildénafil	5 mg/mL
<b>13</b>	Suspension buvable	Spironolactone	5 mg/mL
<b>14</b>	Suspension buvable	Topiramate	6 mg/mL

*Tableau 1 : Liste des préparations hospitalières orales liquides non stériles à usage oral réalisées au sein du préparatoire central de l'AP-HM*

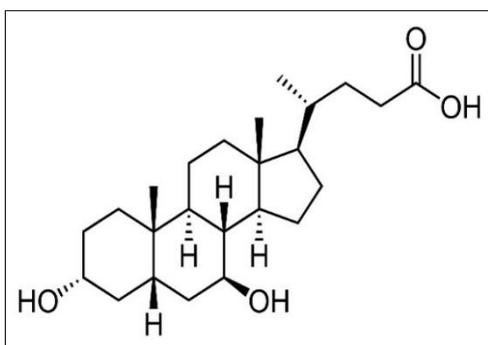
## **1. Préparation hospitalière de suspension buvable d'acide ursodésoxy-cholique 10 mg/mL**

L'Acide Ursodésoxycholique (AUCD) est un acide biliaire naturel, et exerce un effet sur la circulation entéro-hépatique des acides biliaires endogènes (24).

Commercialement, l'AUCD est disponible sur la dénomination de CHOLURSO<sup>®</sup> et DELURSAN<sup>®</sup> sous forme de comprimés pelliculés à 250 mg et sécables à 500 mg, et sous forme de gélules à 200 mg (URSOLVAN<sup>®</sup>), pour administration orale, dont le dosage et la forme galénique sont inappropriés pour les Nouveau-Nés (NN), nourrissons et enfants. L'URSOFALK<sup>®</sup> est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc), sous forme de suspension buvable à 250 mg/5 mL qui ne correspond pas à la posologie usuelle chez l'enfant et dont la composition n'est pas dénuée d'EEN (25). En raison de l'absence de médicaments homologués pour les enfants à base d'AUCD, une formulation a été mise au point afin de répondre aux besoins de la population pédiatrique.

### **1.1. Généralités**

#### **1.1.1. Propriétés physico-chimiques**



*Figure 5 : Structure chimique de l'AUCD*

Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub> (Ph. Eur. 1275) ;

Nom UICPA : acide 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholanoïque (Ph. Eur. 1275) ;

Numéro CAS : 128-13-2 (Ph. Eur. 1275) ;

Masse moléculaire : 392,6 g/mol (Ph. Eur. 1275) ;

Point de fusion : 202°C (Ph. Eur. 1275) ;

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche (Ph. Eur. 1275) ;

logP : 3,0 (26) ;

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau (Ph. Eur. 1275).

### 1.1.2. Classe thérapeutique

Usage oral : acide biliaire (25).

Classe ATC : A05AA02 (25).

### 1.1.3. Posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable d'AUCD

Age	Indication	Posologie	Prescription	Condition de prescription	Source
Dès la naissance	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Cholangite biliaire primitive (cholangite sclérosante primitive)</li> <li>· Cholestase génétique (déficits congénitaux)</li> <li>· Cholestase secondaire à une nutrition parentérale prolongée</li> <li>· Atrésie des voies biliaires (syndrome d'Alagille)</li> </ul>	<p><u>Dose habituellement utilisée:</u> 15 à 20 mg/kg/j (PO)</p> <p><u>Dose maximale utilisée :</u> 37 mg/kg/j (PO)</p> <p><i>≠ rythmes d'administration selon la littérature</i></p>	AUCD en préparation hospitalière	Hors AMM	(27) (28) (29)
Enfant de 6 à 18 ans	· Cholestase chronique de la mucoviscidose	<p><u>Dose recommandée :</u> 20 mg/kg/j en 2 ou 3 prises (PO)</p> <p><u>Dose maximale :</u> 30 mg/kg/j en 2 ou 3 prises (PO)</p>	<p>CHOLURSO® cp : 250, 500 mg</p> <p>DELURSAN®* cp : 250, 500 mg</p> <p>URSOLVAN® gélule : 200 mg</p>	Liste I Prescription médicale	(25)
			AUCD en préparation hospitalière	Hors AMM	
Enfant de 1 mois à 6 ans ou chez les patients qui ne peuvent avaler les formes solides d'AUCD		<p><u>Poids &lt; 10 kg :</u> 20 mg/kg/j soit 0,4 mL/kg/j répartis en 2 à 3 prises (PO)</p> <p><u>Poids &gt; 10 kg :</u> 20-25 mg/kg/j soit 0,4 mL-0,5 mL/kg/j répartis en 2 à 3 prises (PO)</p> <p><u>Dose maximale :</u> 30 mg/kg/j (PO)</p>	URSOFALK®* susp. buvable: 250 mg /5 mL	ATU de cohorte (Janvier 2018)	(30)

\*Contient au moins 1 EEN

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable d'acide ursodésoxycholique 10 mg/mL.

#### 1.1.4. Effets indésirables et contre-indications

Les effets secondaires fréquents de l'AUCD sont des troubles gastro-intestinaux doses-dépendants (selles pâteuses, diarrhées). De plus, il est fréquent d'observer une exacerbation du prurit en début de traitement (24).

L'AUCD est contre-indiqué en cas de cholécystite aiguë, d'angiocholite, d'obstruction complète des voies biliaires, de vésicule scléro-atrophique, d'échec de l'hépto-porto-entérostomie ou en cas d'absence de la restauration d'un flux biliaire chez l'enfant ayant une atrésie des voies biliaires (24).

### 1.2. Formulation

#### 1.2.1. Formule et dénomination

· Monographie acide ursodésoxycholique :

Ph. Eur. en vigueur : 1275.

USP 43 NF 38 page 4557.

· Monographie de la suspension buvable d'acide ursodésoxycholique :

Ph. Eur. en vigueur : inexistante.

USP 43 NF 38 page 4559 (Suspension buvable 50 mg/mL).

#### 1.2.2. Fabrication

##### 1.2.2.1. Matières premières

Formule pour 20 flacons teintés de 30 mL contenant 25 mL de suspension buvable d'AUCD à 10 mg/mL.

Composant	Quantité (pour 20 flacons)	Fonction	Référentiel	Laboratoires
<b>Acide ursodésoxycholique poudre</b>	5 g	Substance active	Ph. Eur. (1275)	INRESA
<b>SyrSpend® SF Liquide PH4*</b>	500 mL	Excipient	NA	FAGRON

\*Contient du benzoate de sodium (E211) utilisé comme conservateur (<0,1%).

### **1.2.2.2. Protection du personnel**

Selon les BPP, le manipulateur doit respecter les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, et le port de gants.

L'AUCD peut irriter les voies respiratoires et provoquer des somnolences ou vertiges :

· P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage.

### **1.2.2.3. Mode opératoire**

Les différentes étapes sont détaillées ci-dessous :

- Nettoyer les 20 flacons de 30 mL en verre brun et leurs bouchons au laveur désinfecteur et faire égoutter.
- Peser la matière première sur un papier de pesée et la déposer dans un mortier et imprimer le ticket de pesée.
- Mélanger par retournement le flacon de SyrSpend<sup>®</sup> SF Liquide PH4 avant chaque utilisation.
- Mesurer 500 mL de SyrSpend<sup>®</sup> SF Liquide PH4 dans une éprouvette.
- Triturer la poudre d'AUCD avec une faible quantité de SyrSpend<sup>®</sup> SF Liquide PH4 contenue dans l'éprouvette afin d'obtenir une pâte homogène. Ensuite, diluer petit à petit jusqu'à la moitié du SyrSpend<sup>®</sup> SF Liquide PH4 contenu dans l'éprouvette (soit 250 mL).
- Transférer le mélange dans le mélangeur.
- Rincer le mortier et le pilon avec les 250 mL de SyrSpend<sup>®</sup> SF Liquide PH4 restant de l'éprouvette.
- Mettre le mélangeur sur position 1 pendant 5 min minimum afin d'homogénéiser pour obtenir une suspension.
- Laisser reposer le mélange pendant 10 minutes.
- Re-mélanger pendant 5 minutes à vitesse 1.
- Conditionner par fraction de 25 mL dans les flacons en verre brun à l'aide de la seringue à gavage de 60 mL.

#### 1.2.2.4. Articles de conditionnement

Article	Référentiel	Laboratoire
<b>Flacon brun en verre de type III multidose</b>	Ph. Eur. En vigueur : 3.2 Récipient 01/2008	LGA
<b>Bouchon inviolable blanc PE/PP</b>	NA	LGA

#### 1.2.2.5. Etiquetage

Il doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques.

##### Etiquette : Liste I

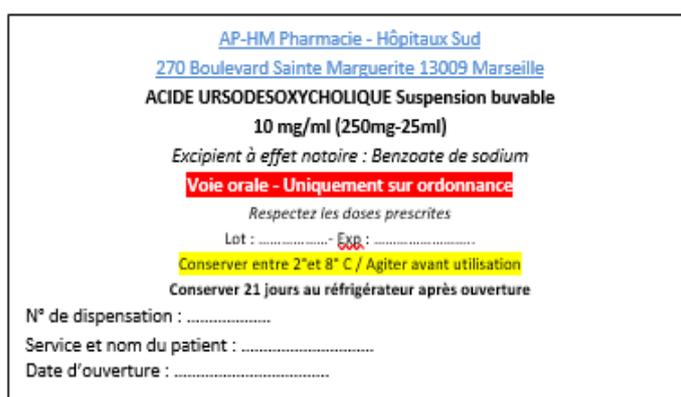


Figure 6 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable d'acide ursodésoxycholique 10 mg/mL à l'AP-HM.

#### 1.2.2.6. Conservation

A l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2°C et 8°C pendant 60 jours avant ouverture, et 21 jours après ouverture du flacon.

#### 1.2.3. Caractères organoleptiques

Aspect de la suspension : suspension blanchâtre caractérisée par la formation d'agrégats faciles à redisperser après agitation.

### 1.3. Contrôles

#### 1.3.1. Teneur

Teneur simple.

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29).

· **Colonne :**

- Phase stationnaire : Water XTERRA RP18.
- Dimensions : longueur = 250 mm, diamètre = 4,6 mm, taille des particules = 5 µm.

· **Phase mobile :**

- Tampon phosphate à 10 mM, méthanol (30:70).
- Ajuster le pH à 2,5 avec de l'acide orthophosphorique.

*Préparation tampon phosphate à 10 mM :*

- Peser 0,408 g de Phosphate monopotassique et les dissoudre dans 300 mL d'eau HPLC.

· **Détection :** Spectrophotomètre à la longueur d'onde 200 nm.

· **Débit :** 0,8 mL/min.

· **Température :** 60°C.

· **Volume d'injection :** 75 µL.

· **Temps :** 10 min.

· **Echantillon (solution à analyser) :**

- Agiter le flacon.
- Prélever 600 µL d'échantillon de concentration théorique 10 mg/mL, et ajouter 19,4 mL de phase mobile dans un tube à centrifuger.
- Agiter au vortex.
- Centrifuger.

Concentration théorique : 300 µg/mL.

· **Standard (solution témoin) :** Ursodiol Pharmaceutical Secondary Standard PHR1579

- Peser 20 mg d'AUCD standard, qsp 20 mL de méthanol dans une fiole jaugée.
- Prélever 150 µL et rajouter 350 µL de phase mobile.

Concentration théorique : 300 µg/mL.

· **Conformité du système :**

Paramètre	Critère de conformité	Absence de résultat	Non-conformité
<b>Facteur de rétention K' (= capacity factor)</b>	K' > 2 (FDA)	Possible (pas de front de solvant) = voir responsable technique	Refaire phase mobile et changer colonne, puis relancer
<b>Résolution Rs</b>	Rs > 3 (Ursodiol tablets USP)	Possible (1 pic) = voir responsable technique	
<b>Nombre de plateaux théoriques N</b>	N > 1600 (Ursodiol tablets USP)		
<b>Tailing Factor (a+b/2a) T</b>	T < 2 (Ursodiol tablets USP)		
<b>Répétabilité (RSD) des 6 injections</b>	2% (ursodiol compounded oral suspension USP)		

Pour être conformes, les résultats doivent être compris dans les limites de  $\pm 10\%$  de la concentration annoncée (USP 43 NF 38). Pour une suspension buvable à 10 mg/mL, les valeurs normales sont donc comprises entre 9 et 11 mg/mL.

### 1.3.2. pH

VN = 3,87 – 4,73.

### 1.3.3. Microbiologie

#### 1.3.3.1. Dénombrement microbien des germes classiques

Ph. Eur. en vigueur : 20612.

a) Protocole

Préparation des échantillons à analyser : 2 flacons par lot (à effectuer pour chaque flacon)

- Agiter le flacon.
- Mettre 1 mL de la solution dans 4 mL de tampon phosphate pH 7,2.
- Agiter au vortex.
- Ensemencer avec 500  $\mu$ L 1 gélose TSA et 1 gélose Sabouraud.

Préparation du témoin négatif :

- Ensemencer 1 gélose TSA avec 500  $\mu$ L de tampon phosphate pH 7,2.

Incubation : étuves à température contrôlée

Milieu	Lecture
<b>Gélose TSA (30-35°C)</b>	3 jours
<b>Gélose Sabouraud (25°C)</b>	5 jours

b) Résultats attendus

- DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Totaux (VN < 200 UFC/mL).
- DMLT : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales (VN < 20 UFC/mL).

**1.3.3.2. Dénombrement microbien de germes spécifiques**

Ph. Eur. en vigueur : 20613.

Dans le cadre de la suspension buvable, la recherche de germes spécifiques concerne *E.Coli*.

a) Protocole

Préparation de l'échantillon à analyser : 1 flacon par lot

- J1) Agiter le flacon. Mettre 1 mL de solution dans 9 mL de bouillon TCS.
  - Agiter au vortex.
  - Incuber 24h à 30-35°C.
- J2) Homogénéiser le bouillon et transférer 1 mL dans 100 mL de milieu liquide Mac Conkey.
  - Incuber 24h à 42-44°C.
- J3) Ensemencer avec 500 µL 1 gélose Mac Conkey.
  - Incuber à 30-35°C.

Incubation : étuve à température contrôlée

Milieu	Lecture
Gélose Mac Conkey (30-35°C)	72 heures

Préparation du témoin négatif : Non Réalisé (NR).

b) Résultats attendus

Le produit satisfait au contrôle si aucune colonie n'est observée ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

#### 1.4. Etude de stabilité

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux obtenus au cours de l'étude de stabilité de la suspension buvable d'AUCD formulée avec du SyrSpend<sup>®</sup> en poudre.

La limite de  $\pm 10\%$  de variation par rapport à la valeur à T0 a été choisie pour la teneur en AUCD, le pH et la viscosité.

La stabilité microbiologique (DGAT et DMLT) a aussi été étudiée.

- Stockage 25°C/60% HR, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 24h.
- Stockage +2/+8°C, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 60 jours.
- Stockage +2/+8°C, après ouverture : la suspension buvable est restée stable 21 jours, autorisant la fabrication d'un flacon multidose.

Une étude complémentaire pour valider l'équivalence de stabilité entre la formulation de cette préparation avec du SyrSpend<sup>®</sup> SF Liquid PH4 neutre comparativement au SyrSpend<sup>®</sup> en poudre est en cours.

Les données bibliographiques relatives à la stabilité d'une préparation d'AUCD sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 3).

Concentration	Excipient	Stockage	Stabilité	Référence
50 mg/mL	Inorpha <sup>®</sup>	Réfrigéré (+2/+8°C)	90 jours	(31)
50 mg/mL	Inorpha <sup>®</sup>	Ambiant (20/24°C)	60 jours	(31)
20 mg/mL	SyrSpend <sup>®</sup> Liquid PH4	Réfrigéré (+2/+8°C)	90 jours	(32)
50 mg/mL	Ora-Blend <sup>®</sup> SF	Réfrigéré (+3/+5°C)	90 jours	(33)
50 mg/mL	Ora-Blend <sup>®</sup> SF	Ambiant (23/25°C)	90 jours	(33)

*Tableau 3: Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation d'AUCD*

## 2. Préparation magistrale de suspension buvable d'azathioprine 10 mg/mL

L'azathioprine appartient à la classe des immunosuppresseurs. Elle est utilisée dans l'indication de prévention du rejet du greffon chez les transplantés, et dans les maladies dysimmunitaires. Commercialement, l'azathioprine est disponible sous la dénomination d'IMUREL<sup>®</sup> sous forme de comprimés à 25 et 50 mg pour administration orale, dont le dosage et la forme galénique sont inappropriés pour les enfants de moins de 6 ans. Cette spécialité existe également sous forme injectable à 50 mg, réservée à l'usage hospitalier et dont la concentration n'est pas adaptée à la population pédiatrique. Leurs compositions se sont pas dénuées d'EEN (24). En raison du manque de médicaments homologués pour les enfants à base d'azathioprine, une formulation a été mise au point afin de répondre aux besoins de la population pédiatrique.

### 2.1. Généralités

#### 2.1.1. Propriétés physico-chimiques

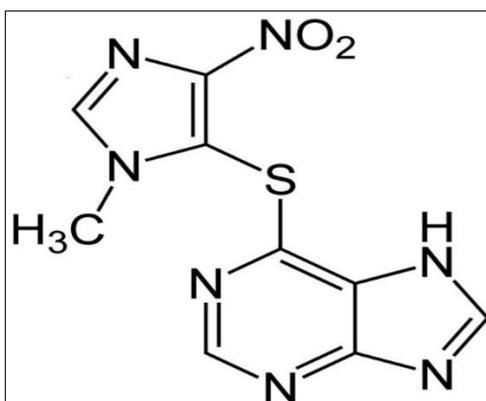


Figure 7 : Structure chimique de l'azathioprine

Formule brute : C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (Ph. Eur. 0369) ;

Nom UICPA : 6-(3-méthyl-5-nitroimidazol-4-yl)sulfanyl-7H-purine (Ph. Eur. 0369) ;

Numéro CAS : 446-86-6 (Ph. Eur. 0369) ;

Masse moléculaire : 277,3 g/mol (Ph. Eur. 0369) ;

Point de fusion : 243-244°C (34) ;

Aspect : cristaux jaune pâle ou poudre jaunâtre (Ph. Eur. 0369) ;

logP : 0,1 (35) ;

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau (Ph. Eur. 0369).

### 2.1.2. Classe thérapeutique

Usage oral : antinéoplasique et immunomodulateur – immunosuppresseur (25).

Classe ATC : L04AX01 (25).

### 2.1.3. Posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable d'azathioprine

Age	Indication	Posologie	Spécialité	Condition de prescription	Source
Population pédiatrique sans critère d'âge ou de poids	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Transplantation d'organe : prévention du rejet du greffon en association avec les corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs</li> <li>· Maladies dysimmunitaires<sup>(1)(2)</sup></li> </ul>	<u>Dose recommandée:</u> 1 à 3 mg/kg/j (PO et IV)	IMUREL®* cp : 25 et 50 mg IV <sup>(3)</sup> : 50 mg	Liste I Prescription médicale	(25)
		<u>Dose maximale:</u> 150 mg/j (PO et IV)	Azathioprine en préparation hospitalière	Hors AMM	

(1) Traitement du lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite auto-immune, (à l'exclusion des maladies virales), purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularites systémiques (à l'exception des maladies virales), pemphigus.

IMUREL® est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes.

(2) Traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire.

(3) La forme injectable doit être utilisée uniquement quand la voie orale est inutilisable, et doit être arrêtée dès que la voie orale est tolérée.

\*Contient au moins 1 EEN

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable d'azathioprine 10 mg/mL

### 2.1.4. Effets indésirables et contre-indications

Les effets secondaires sont dose-dépendants (hématologiques et gastro-intestinaux) réversibles à l'arrêt du traitement et non-dose dépendants (réactions allergiques ou idiosyncrasiques) (24).

L'azathioprine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la molécule, à la 6-mercaptopurin ainsi qu'en association avec les vaccins vivants atténués (pendant les 6 mois suivant l'arrêt de l'azathioprine) et avec les inhibiteurs de xanthine oxydase (24).

## 2.2. Formulation

### 2.2.1. Formule et dénomination

· Monographie azathioprine :

Ph. Eur. en vigueur : 0369.

USP 43 NF 38 page 438.

· Monographie de la suspension buvable d'azathioprine :

Ph. Eur. en vigueur : inexistante.

USP 43 NF 38 page 440 (Suspension buvable 50 mg/mL).

### 2.2.2. Fabrication

Il s'agit actuellement d'une préparation magistrale qui passera en préparation hospitalière dès que possible.

#### 2.2.2.1. Matières premières

Formule pour 1 flacon teinté de 60 mL contenant 50 mL de suspension buvable d'azathioprine à 10 mg/mL.

Composant	Quantité (pour 30 flacons)	Fonction	Référentiel	Laboratoire
<b>Azathioprine poudre</b>	500 mg	Substance active	Ph. Eur. (0369)	INRESA
<b>Inorpha®*</b>	50 mL	Excipient	NA	INRESA

\*Contient du glycérol, du sodium citrate, et du potassium sorbate.

#### 2.2.2.2. Protection du personnel

Selon les BPP, le manipulateur doit respecter les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, et le port de gants.

L'azathioprine est une substance Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique (CMR).

Catégorie 1A et 4 / classé GHS 07 et 08 / codifié :

· H302 : nocif en cas d'ingestion.

· H315 : provoque une irritation cutanée.

· H319 : provoque une sévère irritation des yeux.

- . H335 : peut irriter les voies respiratoires.
- . H340 : peut induire des anomalies génétiques.
- . H350 : peut provoquer le cancer.

#### Conseils de prudence :

- . P201 : Se procurer les instructions spéciales avant utilisation.
- . P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage.
- . P308 + P313 : En cas d'exposition prouvée ou suspectée : Consulter un médecin.

#### **2.2.2.3. Mode opératoire**

- Peser 500 mg d'azathioprine, imprimer un ticket de pesée. Faire vérifier par un interne/pharmacien (double contrôle) et transvaser dans un mortier.
- Triturer jusqu'à l'obtention d'une poudre fine.
- Mélanger par retournement le flacon d'Inorpha<sup>®</sup> avant chaque utilisation.
- Verser la quantité nécessaire d'Inorpha<sup>®</sup> dans un bécher. Ajouter une faible quantité d'Inorpha<sup>®</sup> à la poudre d'azathioprine pour former une pâte.
- Triturer tout en ajoutant progressivement l'Inorpha<sup>®</sup> jusqu'à ajouter la moitié de l'Inorpha<sup>®</sup> nécessaire.
- Transvaser le mélange obtenu dans l'éprouvette graduée. Rincer le mortier avec un peu d'Inorpha<sup>®</sup> et transférer le tout dans l'éprouvette. Répéter l'opération afin de faire 3 rinçages au total.
- Compléter à 50 mL avec l'Inorpha<sup>®</sup>. Faire contrôler le volume.
- Mettre un parafilm sur l'éprouvette et mélanger par retournement 10 fois. Faire contrôler l'homogénéité.
- Conditionner dans un flacon verre brun de 60 mL. Faire un échantillon de 2 mL. Fermer et étiqueter les flacons. Emballer chaque flacon individuellement dans un sachet avant la sortie de l'isolateur.

#### 2.2.2.4. Articles de conditionnement

Article	Référentiel	Laboratoire
<b>Flacon brun en verre de type III multidose</b>	Ph. Eur. En vigueur : 3.2. Récipient 01/2008	LGA
<b>Bouchon inviolable blanc PE/PP</b>	NA	LGA

#### 2.2.2.5. Etiquetage

Il doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques.

#### 2.2.2.6. Conservation

A l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2°C et 8°C, pendant 15 jours après ouverture.

#### 2.2.3. Caractères organoleptiques

Aspect de la suspension : suspension blanchâtre caractérisée par la formation d'agrégats faciles à redisperser après agitation.

### 2.3. Contrôles

#### 2.3.1. Teneur

Teneur simple.

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29).

• **Colonne :**

- Phase stationnaire : ACE-125-2546 (ACE 5 Phenyl).
- Dimensions : longueur = 250 mm, diamètre = 4,6 mm, taille des particules = 5 µm.

• **Phase mobile :**

- Phase mobile A : Méthanol/Solution A (5/95, v/v).
- Phase mobile B : Solution A/Méthanol (40/60, v/v).

Solution A = Solution phosphate monosodique à 2,76 g/L (ajuster pH à 2,5 avec de l'acide phosphorique).

• **Détection :** Spectrophotomètre à la longueur d'onde 240 nm.

• **Débit :** 1 mL/min.

· **Injection** : 20 µL.

· **Temps** : 30 min.

· **Echantillon** (solution à analyser) :

- Agiter le flacon.
- Prélever 1 mL d'échantillon de concentration théorique 10 mg/mL, les déposer dans une fiole jaugée de 100 mL.
- Rajouter 35 mL d'une solution de NaOH à 0,8 g/L.
- Compléter la fiole jaugée avec de la solution A.
- Mettre aux ultrasons 5 minutes, agiter, centrifuger.

Concentration théorique : 100 µg/mL.

· **Standard** (solution témoin) : Azathioprine Pharmaceutical Secondary Standard PHR1282

- Peser 20 mg d'azathioprine standard, les déposer dans une fiole jaugée de 200 mL.
- Rajouter 70 mL d'une solution de NaOH à 0,8 g/L.
- Compléter la fiole jaugée avec de la solution A.
- Agiter.

Concentration théorique : 100 µg/mL.

· **Conformité du système** :

Paramètre	Critère de conformité	Absence de résultat	Non- conformité
<b>Facteur de rétention K' (= capacity factor)</b>	$K' > 2$ (FDA)	Possible (pas de front de solvant) = voir responsable technique	Refaire phase mobile et changer colonne, puis relancer
<b>Résolution Rs</b>	$R_s > 2$ (FDA)	Possible (1 pic) = voir responsable technique	
<b>Nombre de plateaux théoriques N</b>	$N > 2000$ (FDA)		
<b>Tailing Factor (a+b/2a) T</b>	$T \leq 1,5$ (USP, azathiop tablets)		
<b>Répétabilité (RSD) des 6 injections</b>	1,3% (USP, azathioprine compd suspension)		

Pour être conformes, les résultats doivent être compris dans les limites de  $\pm 10\%$  de la concentration annoncée (USP 43 NF 38). Pour une suspension buvable à 10 mg/mL, les valeurs normales sont donc comprises entre 9 et 11 mg/mL.

### 2.3.2. pH

Compte tenu de la toxicité du PA, le pH n'a pas été mesuré pour cette préparation.

Les mesures du pH ne peuvent être réalisées en milieu protégé contrairement aux analyses HPLC et microbiologiques. Le LCQ ne réalise donc pas ces mesures pour les produits CMR.

### 2.3.3. Microbiologie

#### 2.3.3.1. Dénombrement microbien des germes classiques

Ph. Eur. en vigueur : 20612.

##### a) Protocole

Préparation des échantillons à analyser : 2 flacons par lot (à effectuer pour chaque flacon)

- Agiter le flacon
- Mettre 1 mL de la solution dans 4 mL de tampon phosphate pH 7,2 avec du Tween 80.
- Agiter au vortex.
- Ensemencer avec 500  $\mu$ L 1 gélose TSA et 1 gélose Sabouraud.

Préparation du témoin négatif :

- Ensemencer 1 gélose TSA avec 500  $\mu$ L de tampon phosphate pH 7,2.

Incubation : étuves à température contrôlée.

Milieu	Lecture
Gélose TSA (30-35°C)	3 jours
Gélose Sabouraud (25°C)	5 jours

##### b) Résultats attendus

- DGAT : Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux (VN < 200 UFC/mL).
- DMLT : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales (VN < 20 UFC/mL).

#### 2.3.3.2. Recherche de germes spécifiques

NR (méthode non validée à ce jour).

## 2.4. Etude de stabilité

La limite de  $\pm 10\%$  de variation par rapport à la valeur à T0 a été choisie pour la teneur en azathioprine.

La stabilité microbiologique (DGAT et DMLT) a aussi été étudiée.

Pour cette étude de stabilité seulement 10 flacons ont pu être préparés. En effet, il s'agit d'une préparation CMR, longue à la fabrication, nécessitant une préparation sous hotte, ainsi qu'une protection du personnel appropriée.

· Stockage 25°C/60% HR (réalisé sur 5 flacons): stable 1 jour.

· Stockage +2/+8°C, après ouverture (réalisé sur 5 flacons) : la suspension buvable est restée stable 120 jours, autorisant la fabrication d'un flacon multidose.

Les données bibliographiques relatives à la stabilité d'une préparation d'azathioprine sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 5).

Concentration	Excipient	Stockage	Stabilité	Référence
10 mg/mL	Inorpha <sup>®</sup>	Ambiant (25°C)	56 jours	(36)
50 mg/mL	SyrSpend <sup>®</sup> Liquid PH4	Réfrigéré (+2/+8°C)	14 jours	(37)
50 mg/mL	SyrSpend <sup>®</sup> Liquid PH4	Ambiant (20/25°C)	14 jours	(37)
50 mg/mL	Ora-Blend <sup>®</sup> SF	Réfrigéré (+5°C)	60 jours	(38)
50 mg/mL	Ora-Blend <sup>®</sup> SF	Ambiant (25°C)	60 jours	(38)

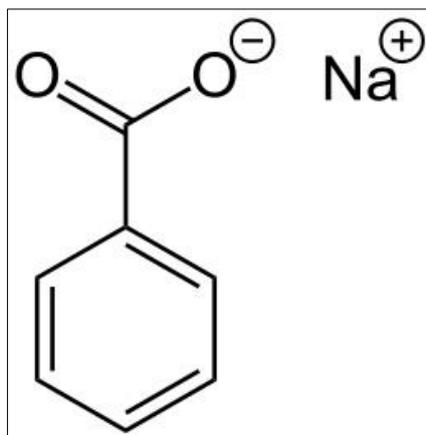
*Tableau 5: Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation d'azathioprine*

### **3. Préparation hospitalière de suspension buvable de benzoate de sodium** **200 mg/mL**

Le benzoate de sodium est le sel de l'acide benzoïque. Il est utilisé dans la prise en charge au long cours des hyperglycémie non cétosique, et des désordres du cycle de l'urée en tant qu'épurateur des déchets azotés (patients souffrant de troubles du cycle de l'urée) et de la glycine (patients atteints hyperglycémie non cétosique). En effet, le benzoate de sodium se lie à la glycine et forme l'hippurate, voie alternative partielle de l'élimination de l'azote (24). Commercialement, le benzoate de sodium était disponible sous la dénomination de PROHIPPUR® sous forme de granulés de 750 mg/g pour administration orale, dans le cadre d'une ATUc dont la demande d'AMM a été retirée en Avril 2018 (39). En raison du manque de médicaments homologués pour les enfants à base de benzoate de sodium, une formulation a été mise au point afin de répondre aux besoins de la population pédiatrique.

#### **3.1. Généralités**

##### **3.1.1. Propriétés physico-chimiques**



*Figure 8 : Structure chimique du benzoate de sodium*

Formule brute : C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>NaO<sub>2</sub> (Ph. Eur. 0123) ;

Nom UICPA : benzèncarboxylate de sodium (Ph. Eur. 0123) ;

Numéro CAS : 532-32-1 (Ph. Eur. 0123) ;

Masse moléculaire : 144,1 g/mol (Ph. Eur. 0123) ;

Point de fusion : 121,5 à 123,5°C (40) ;

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche (Ph. Eur. 0123) ;

logP : -2,27 (41) ;

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et l'éthanol (Ph. Eur. 0123).

### 3.1.2. Classe thérapeutique

Usage oral : agent hypoammonémiant (24).

Classe ATC : A16AX11 (24).

### 3.1.3. Posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de benzoate de sodium

Age	Indication	Posologie	Spécialité	Condition de prescription	Source
Enfant de 1 mois à 12 ans	Désordres du cycle de l'urée	<u>Dose recommandée</u> : 250 à 500 mg/kg/j en 3 ou 4 prises (PO)	PROHIPPUR®* granulés : 750mg/g	ATUc (arrêt commercialisation 2018)	(25) (42) (43)
Enfant de 13 à 18 ans		<u>Dose recommandée</u> : 5,5 g/m <sup>2</sup> /j en 3 ou 4 prises (PO)	Préparation hospitalière benzoate de sodium	Hors AMM	
Population pédiatrique sans critère d'âge ou de poids	Hyperglycinémie sans cétose	<u>Dose recommandée</u> : 200 à 500 mg/kg/j (PO)	PROHIPPUR®* granulés : 750mg/g	ATUc (arrêt commercialisation 2018)	(25) (42)
		Augmentation par paliers de 50 mg/kg/j  <u>Dose maximale</u> : 750 mg/kg/j (PO)	Préparation hospitalière benzoate de sodium	Hors AMM	

\*Contient au moins 1 EEN

Tableau 6: Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de benzoate de sodium 200 mg/mL

### 3.1.4. Effets indésirables et contre-indications

Les effets secondaires fréquents du benzoate de sodium sont des affections gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhées, gastrites, dysgueusie, saignement gastrique) (24).

Le benzoate de sodium est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance (24).

## 3.2. Formulation

### 3.2.1. Formule et dénomination

· Monographie benzoate de sodium:

Ph. Eur. en vigueur : 0123.

Acide benzoïque : USP 43 NF 38 page 520.

· Monographie de la suspension buvable d'acide benzoïque:

Ph. Eur. en vigueur : inexistante.

USP inexistante.

### 3.2.2. Fabrication

#### 3.2.2.1. Matières premières

Formule pour 20 flacons teintés de 30 mL contenant 25 mL de suspension buvable de benzoate de sodium à 200 mg/mL.

Composant	Quantité (pour 20 flacons)	Fonction	Référentiel	Laboratoire
<b>Sodium Benzoate poudre</b>	100 g	Substance active	Ph. Eur. (0123)	COOPER
<b>Syrspend® PH4 Liquid Cherry*</b>	458 mL	Excipient	NA	FAGRON

\*Contient du benzoate de sodium (E211) utilisé comme conservateur (<0,1%).

#### 3.2.2.2. Protection du personnel

Selon les BPP, le manipulateur doit respecter les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, et le port de gants.

#### 3.2.2.3. Mode opératoire

Les différentes étapes sont détaillées ci-dessous :

- Nettoyer les 20 flacons de 30 mL en verre brun et leurs bouchons au laveur désinfecteur et faire égoutter.
- Peser 100 grammes de benzoate de sodium en poudre, les transvaser dans un mortier.

- Mélanger par retournement le flacon de SyrSpend® SF Liquide PH4 avant chaque utilisation.
- Mesurer 458 mL de SyrSpend® Liquid Cherry dans une éprouvette.
- Triturer le sodium benzoate avec une faible quantité de SyrSpend® Liquid Cherry contenu dans l'éprouvette pendant 15 min minimum afin d'obtenir une pâte homogène.
- Ensuite, diluer petit à petit jusqu'à la moitié du SyrSpend® Liquid Cherry contenu dans l'éprouvette (soit 250 mL).
- Transférer le mélange dans le mélangeur COMBI LGA®. Verser le restant de SyrSpend® Liquid Cherry.
- Mettre le mélangeur sur position 2 pendant 10 min minimum afin d'homogénéiser pour obtenir une suspension.
- Laisser reposer le mélange 15 minutes puis homogénéiser à nouveau pendant 5 minutes.
- Conditionner par 25 mL à l'aide d'une seringue à gavage de 60 mL dans les flacons de 30 mL en aspirant/injectant de temps en temps pour ré-homogénéiser la suspension.

#### 3.2.2.4. Articles de conditionnement

Article	Référentiel	Laboratoire
<b>Flacon brun en verre de type III multidose</b>	Ph. Eur. En vigueur : 3.2. Récipient 01/2008	LGA
<b>Bouchon inviolable blanc PE/PP</b>	NA	LGA

#### 3.2.2.5. Etiquetage

Il doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques.

#### Etiquette : Liste I

<p>AP-HM Pharmacie hôpitaux Sud 270 Boulevard Sainte Marguerite 13009 Marseille</p> <p><b>BENZOATE DE SODIUM Suspension buvable 200 mg/mL</b> <b>(5000 mg- 25 mL)</b></p> <p>Excipient à effet notoire : benzoate de sodium</p> <p><b>Voie orale - Uniquement sur ordonnance</b></p> <p>Respecter les doses prescrites</p> <p>Lot : 03SJMMAA111 Exp : JJ/MM/AAAA</p> <p><b>Conserver entre 2° et 8°C / Agiter avant utilisation</b></p> <p>N° de dispensation : .....</p> <p>Service et nom du patient : .....</p>
--

Figure 9: Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de benzoate de sodium 200 mg/mL à l'AP-HM

### 3.2.2.6. Conservation

A l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2°C et 8°C, pendant 2 mois avant ouverture, et 30 jours après ouverture du flacon.

### 3.2.3. Caractères organoleptiques

Aspect de la suspension : suspension blanchâtre caractérisée par la formation d'agrégats faciles à redisperser après agitation.

## 3.3. Contrôles

### 3.3.1. Teneur

Teneur simple.

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29).

· **Colonne** :

- Phase stationnaire : Lichrospher 100RP18.
- Dimensions : longueur = 250 mm, diamètre = 4,6 mm, taille des particules = 5 µm.

· **Phase mobile** :

- Tampon phosphate, méthanol (40:60).

Tampon phosphate = mettre 1 mL d'acide phosphorique à 85% dans 1 L d'eau HPLC (ajuster le pH à 2,8 avec de la triéthylamine (TEA)).

· **Détection** : Spectrophotomètre à la longueur d'onde 247 nm.

· **Débit** : 1 mL/min.

· **Injection** : 20 µL.

· **Temps** : 25 min.

· **Echantillon** (*solution à analyser*) :

- Prélever 1 mL d'échantillon de concentration théorique 200 mg/mL, et ajouter 16,950 mL de phase mobile.
- Mettre aux ultrasons 5 minutes, agiter, centrifuger.
- Prélever 1,0 mL du surnageant, qsp 50 mL avec de la phase mobile.

Concentration théorique : 200 µg/mL.

· **Standard (solution témoin)** : Benzoic acid Pharmaceutical Secondary Standard PHR1050

- Peser 50 mg d'acide benzoïque standard, qsp 50 mL avec de la phase mobile dans une fiole jaugée.
- Appliquer des ultrasons 20 minutes.
- Prélever 200 µL de cette solution mère, rajouter 800 µL de phase mobile.

Concentration théorique : 200 µg/mL.

· **Conformité du système** :

Paramètre	Critère de conformité	Absence de résultat	Non-conformité
<b>Facteur de rétention K' (= capacity factor)</b>	$K' > 2$ (FDA)	Possible (pas de front de solvant) = voir responsable technique	Refaire phase mobile et changer colonne, puis relancer
<b>Résolution Rs</b>	$R_s > 2$ (FDA)	Possible (1 pic) = voir responsable technique	
<b>Nombre de plateaux théoriques N</b>	$N > 2000$ (FDA)		
<b>Tailing Factor (a+b/2a) T</b>	$T \leq 2$ (FDA)		
<b>Répétabilité (RSD) des 6 injections</b>	2% (FDA)		

Pour être conformes, les résultats doivent être compris dans les limites de  $\pm 10\%$  de la concentration annoncée (Ph. Eur. 0123). Pour une suspension buvable à 200 mg/mL, les valeurs normales sont donc comprises entre 180 et 220 mg/mL.

### 3.3.2. pH

VN = 5,81 – 7,11.

### 3.3.3. Microbiologie

#### 3.3.3.1. Dénombrement microbien des germes classiques

Ph. Eur. en vigueur : 20612.

##### a) Protocole

Préparation des échantillons à analyser : 2 flacons par lot (à effectuer pour chaque flacon) :

- Agiter le flacon
- Mettre 1 mL de la solution dans 4 mL de tampon phosphate pH 7,2 avec du Tween 80.
- Agiter au vortex.

- Ensemencer avec 500 µL 1 gélose TSA et 1 gélose Sabouraud.

Préparation du témoin négatif :

- Ensemencer 1 gélose TSA avec 500 µL de tampon phosphate pH 7,2.

Incubation : étuves à température contrôlée

Milieu	Lecture
<b>TSA (30-35°C)</b>	3 jours
<b>Sabouraud (25°C)</b>	5 jours

*b) Résultats attendus*

- DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Totaux (VN < 200 UFC/mL).
- DMLT : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales (VN < 20 UFC/mL).

### 3.3.3.2. Recherche de germes spécifiques

Ph. Eur. en vigueur : 20613.

Dans le cadre de la suspension buvable, la recherche de germes spécifiques concerne *E.Coli*.

*a) Protocole*

Préparation de l'échantillon à analyser : 1 flacon par lot

- J1) Agiter le flacon. Mettre 1 mL de solution dans 9 mL de bouillon TCS.
  - Incuber 24h à 30-35°C.
- J2) Homogénéiser le bouillon et transférer 1 mL dans 100 mL de milieu liquide Mac Conkey.
  - Incuber 24h à 42-44°C.
- J3) Ensemencer avec 500 µL 1 gélose Mac Conkey.
  - Incuber à 30-35°C.

Incubation : étuve à température contrôlée.

Milieu	Lecture
<b>Gélose Mac Conkey (30-35°C)</b>	72 heures

*b) Résultats attendus*

Le produit satisfait au contrôle si aucune colonie n'est observée ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

### 3.4. Etude de stabilité

La limite de  $\pm 10\%$  de variation par rapport à la valeur à T0 a été choisie pour la teneur en acide benzoïque, le pH et la viscosité.

La stabilité microbiologique (DGAT et DMLT) a aussi été étudiée.

- Stockage 25°C/60% HR, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 15 jours.
- Stockage +2/+8°C, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 120 jours.
- Stockage +2/+8°C, après ouverture : la suspension buvable est restée stable 30 jours, autorisant la fabrication d'un flacon multidose.

Les données bibliographiques relatives à la stabilité d'une préparation de benzoate de sodium présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 7).

Concentration	Excipient	Stockage	Stabilité	Référence
250 mg/mL	Ora-sweet®	Ambiant (25°C)	90 jours	(44)

*Tableau 7 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de benzoate de sodium*

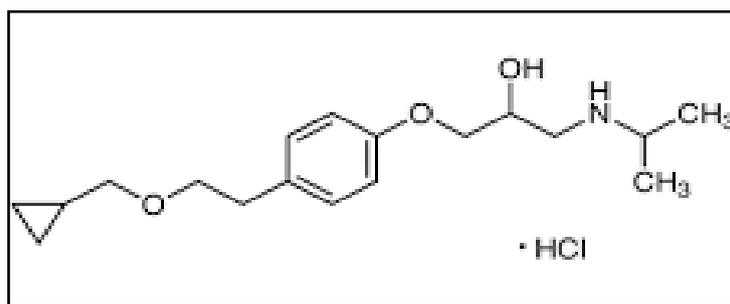
#### **4. Préparation hospitalière de suspension buvable de bétaxolol chlorhydrate** **1 mg/mL**

Le bétaxolol est un bêtabloquant. En milieu hospitalier il est associé au glucagon, hormone hyperglycémiant dans le but d'explorer la fonction somatotrope dans les retards de croissance par un test de stimulation de la sécrétion hypophysaire d'hormone de croissance (GH) et de cortisol (24).

La spécialité KERLONE® disponible sur le marché sous forme de comprimé de 20 mg ne possède pas l'AMM pour cette indication (25). Afin de faciliter l'administration chez l'enfant, une formulation galénique et à un dosage adapté a été mise au point afin de répondre aux besoins de la population pédiatrique.

#### **4.1. Généralités**

##### **4.1.1. Propriétés physico-chimiques**



*Figure 10: Structure chimique du bétaxolol chlorhydrate*

Formule brute :  $C_{18}H_{30}ClNO_3$  (Ph. Eur. 1072) ;

Nom UICPA : 1-[4-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]phenoxy]-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol, chlorhydrate) (Ph. Eur. 1072) ;

Numéro CAS : 63659-19-8 (Ph. Eur. 1072) ;

Masse moléculaire : 343,9 g/mol (Ph. Eur. 1072) ;

Point de fusion : 113 à 117°C (Ph. Eur. 1072) ;

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche (Ph. Eur. 1072) ;

Solubilité : très soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'éthanol 96% (Ph. Eur. 1072).

##### **4.1.2. Classe thérapeutique**

Usage oral : bêtabloquant - anti-angoreux et anti-hypertenseur (24).

Classe ATC : C07AB05 (24).

### 1.1.1. Posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de bétaxolol chlorhydrate

Age	Indication	Posologie	Spécialité	Condition de prescription	Source
Population pédiatrique sans critère d'âge ou de poids	Test de stimulation de la sécrétion hypophysaire d'hormone de croissance (GH) et de cortisol	<u>Protocole:</u> · Patient à jeun depuis 12h · <u>T<sub>-30 min</sub> :</u> BETAXOLOL : 0,25 mg/kg (PO) · <u>T<sub>0</sub> :</u> GLUCAGON : 1 mg (IM)	KERLONE® cp : 20 mg	Hors AMM	(45) (46) (47)
			Bétaxolol chlorhydrate en préparation hospitalière	Hors AMM	

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de bétaxolol chlorhydrate 1 mg/mL

### 1.1.2. Effets indésirables et contre-indications

Les effets secondaires fréquents du bétaxolol sont des affections du système nerveux (vertiges, céphalées), des affections cardiaques (bradycardie), des affections vasculaires (refroidissement des extrémités), des affections gastro-intestinales (gastralgies, diarrhée, nausées, vomissements), et des affections des organes de reproduction et du sein (impuissance) (24).

Le bétaxolol est contre-indiqué en cas d'asthme et de bronchite chronique (24).

## 4.2. Formulation

### 4.2.1. Formule et dénomination

· Monographie bétaxolol chlorhydrate:

Ph. Eur. en vigueur : 1072.

USP 43 NF 38 page 557.

· Monographie de la suspension buvable de bétaxolol chlorhydrate:

Ph. Eur. en vigueur : inexistante.

USP inexistante.

## 4.2.2. Fabrication

### 4.2.2.1. Matières premières

Formule pour 20 flacons teintés de 30 mL contenant 25 mL de suspension buvable de bétaxolol chlorhydrate à 1 mg/mL.

Composant	Quantité (pour 20 flacons)	Fonction	Référentiel	Laboratoire
<b>Bétaxolol 20 mg comprimé (Kerlone®)</b>	25 comprimés	Substance active	Ph. Eur. (1072)	CHEPLAPHARM FRANCE
<b>SyrSpend® SF Liquide PH4*</b>	500 mL	Excipient	NA	FAGRON

\*Contient du benzoate de sodium (E211) utilisé comme conservateur (<0,1%).

### 4.2.2.2. Protection du personnel

Selon les BPP, le manipulateur doit respecter les instructions générales et spécifiques d'habillement, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, et le port de gants.

### 4.2.2.3. Mode opératoire

Les différentes étapes sont détaillées ci-dessous :

- Nettoyer les 20 flacons de 30 mL en verre brun et leurs bouchons au laveur désinfecteur et faire égoutter.
- Peser les comprimés de bétaxolol sur un papier de pesée et la déposer dans un mortier. Imprimer le ticket de pesée.
- Mélanger par retournement le flacon de SyrSpend® SF Liquide PH4 avant chaque utilisation.
- Mesurer 500 mL de SyrSpend® SF Liquide PH4.
- Triturer les comprimés de bétaxolol au pilon puis utiliser le tamis pour ôter les pellicules.
- Retriturer avec une faible quantité de SyrSpend® SF Liquide PH4 contenue dans l'éprouvette afin d'obtenir une pâte homogène. Ensuite, diluer petit à petit jusqu'à la moitié du SyrSpend® contenu dans l'éprouvette (soit 250 mL).
- Transférer le mélange dans le mélangeur.
- Rincer le mortier et le pilon avec les 250 mL de SyrSpend® SF Liquide PH4 restant de l'éprouvette.

- Mettre le mélangeur sur position 1 pendant 5 min minimum afin d'homogénéiser pour obtenir une suspension.
- Laisser reposer le mélange 15 minutes puis homogénéiser à nouveau pendant 5 minutes à vitesse 1.
- Conditionner par fraction de 25 mL dans les flacons en verre brun à l'aide d'une seringue à gavage de 60 mL.

#### 4.2.2.4. Articles de conditionnement

Article	Référentiel	Laboratoire
<b>Flacon brun en verre de type III multidose</b>	Ph. Eur. En vigueur : 3.2. Récipient 01/2008	LGA
<b>Bouchon inviolable blanc PE/PP</b>	NA	LGA

#### 4.2.2.5. Etiquetage

Il doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques.

#### Etiquette : Liste I.

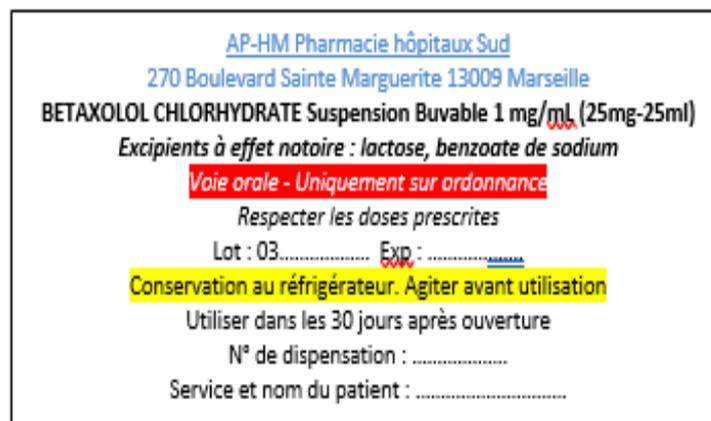


Figure 11: Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de bétaxolol chlorhydrate 1 mg/mL à l'AP-HM.

#### 4.2.2.6. Conservation

A l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2°C et 8°C pendant 90 jours avant ouverture, et 30 jours après ouverture du flacon.

### 4.2.3. Caractères organoleptiques

Aspect de la suspension : suspension blanchâtre caractérisée par la formation d'agrégats faciles à redisperser après agitation.

## 4.3. Contrôles

### 4.3.1. Teneur

Teneur simple.

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29).

· **Colonne :**

- Phase stationnaire : Stability 100-5 C18.
- Dimensions : longueur = 150 mm, diamètre = 4,6 mm, taille des particules = 5 µm.

· **Phase mobile :**

- Solution de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,02 M, méthanol (45:55).
- Ajuster pH à 3 avec l'acide ortho phosphorique.

*Préparation de la solution de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,02 M :*

- Mélanger 1,226 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  dans 450 mL d'eau HPLC.

· **Détection :** Spectrophotomètre à la longueur d'onde 220 nm.

· **Débit :** 1 mL/min.

· **Température :** 22°C

· **Injection :** 20 µL.

· **Temps :** 14 min

· **Echantillon (solution à analyser) :**

- Agiter le flacon.
- Prélever 1,0 mL d'échantillon de concentration théorique 1 mg/mL, qsp 10 mL de phase mobile dans une fiole jaugée.
- Agiter au vortex
- Centrifuger.

Concentration théorique : 100 µg/mL.

· **Standard (solution témoin)** : Betaxolol Hydrochloride Pharmaceutical Secondary Standard MM0436-00

- Peser 25 mg de bétaxolol standard, les déposer dans une fiole jaugée de 25 mL, et les dissoudre dans 10 mL d'eau HPLC.
- Mettre aux ultrasons 10 minutes, agiter.
- Compléter au trait de jauge avec de l'eau HPLC.
- Agiter au vortex.
- Prélever 1,0 mL dans une fiole jaugée, qsp 10 mL de phase mobile.

Concentration théorique : 100 µg/mL.

· **Conformité du système :**

Paramètre	Critère de conformité	Absence de résultat	Non-conformité
<b>Facteur de rétention K' (= capacity factor)</b>	K' > 2 (FDA)	Possible (pas de front de solvant) = voir responsable technique	Refaire phase mobile et changer colonne, puis relancer
<b>Résolution Rs</b>	Rs > 2 (FDA)	Possible (1 pic) = voir responsable technique	
<b>Nombre de plateaux théoriques N</b>	N > 2000 (FDA)		
<b>Tailing Factor (a+b/2a) T</b>	T ≤ 3 (Betaxolol tablets USP)		
<b>Répétabilité (RSD) des 6 injections</b>	1% (Betaxolol tablets USP)		

Pour être conformes, les résultats doivent être compris dans les limites de ± 10% de la concentration annoncée (Ph. Eur. 1072). Pour une suspension buvable à 1 mg/mL, les valeurs normales sont donc comprises entre 0,9 et 1,1 mg/mL.

#### 4.3.2. pH

VN = 3,96 – 4,84.

### 4.3.3. Microbiologie

#### 4.3.3.1. Dénombrement microbien des germes classiques

Ph. Eur. en vigueur : 20612.

##### a) Protocole

Préparation des échantillons à analyser : 2 flacons par lot (à effectuer pour chaque flacon)

- Agiter le flacon.
- Mettre 1 mL de la solution dans 4 mL de tampon phosphate pH 7,2 avec du Tween 80.
- Agiter au vortex.
- Effectuer une dilution au 1/10 dans du tampon phosphate pH 7,2 avec du Tween 80.
- Agiter au vortex.
- Ensemencer avec 500 µL 1 gélose TSA et 1 gélose Sabouraud.

Préparation du témoin négatif :

- Ensemencer 1 gélose TSA avec 500 µL de tampon phosphate pH 7,2.

Incubation : étuves à température contrôlée

Milieu	Lecture
Gélose TSA (30-35°C)	3 jours
Gélose Sabouraud (25°C)	5 jours

##### b) Résultats attendus

- DGAT : Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux (VN < 200 UFC/mL).
- DMLT : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales (VN < 20 UFC/mL).

#### 4.3.3.2. Recherche de germes spécifiques

Ph. Eur. en vigueur : 20613.

Dans le cadre de la suspension buvable, la recherche de germes spécifiques concerne *E.Coli*.

##### a) Protocole

Préparation de l'échantillon à analyser : 1 flacon par lot

- J1) Agiter le flacon. Mettre 1 mL de solution dans 9 mL de bouillon TCS + Tween 80.
  - Agiter au vortex.
  - Effectuer une dilution au 1/10.

- Incuber 24h à 30-35°C.
- J2) Homogénéiser le bouillon et transférer 1 mL dans 100 mL de milieu liquide Mac Conkey.
  - Incuber 24h à 42-44°C.
- J3) Ensemencer avec 500 µL 1 gélose Mac Conkey.
  - Incuber à 30-35°C.

Incubation : étuve à température contrôlée

Milieu	Lecture
Gélose Mac Conkey (30-35°C)	72 heures

Préparation du témoin négatif : NR

*b) Résultats attendus*

Le produit satisfait au contrôle si aucune colonie n'est observée ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

#### 4.4. Etude de stabilité

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux obtenus au cours de l'étude de stabilité de la suspension buvable de chlorhydrate de bétaxolol formulée avec du SyrSpend® en poudre.

La limite de  $\pm 10\%$  de variation par rapport à la valeur à T0 a été choisie pour la teneur en acide ursodésoxycholique, le pH et la viscosité.

La stabilité microbiologique (DGAT et DMLT) a aussi été étudiée.

- Stockage 25°C/60% HR, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable moins de 24h.
- Stockage +2/+8°C, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 90 jours.
- Stockage +2/+8°C, après ouverture : la suspension buvable est restée stable 30 jours, autorisant la fabrication d'un flacon multidose.

Une étude complémentaire pour valider l'équivalence de stabilité entre la formulation de cette préparation avec du SyrSpend® SF Liquid PH4 neutre comparativement au SyrSpend® en poudre est en cours.

Les données bibliographiques relatives à la stabilité d'une préparation de chlorhydrate de bétaxolol sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 9).

Concentration	Excipient	Stockage	Stabilité	Référence
1 mg/mL	Inorpha®	Réfrigéré (+4°C)	14 jours	(48)
1 mg/mL	Inorpha®	Ambiant (20°C)	14 jours	(48)
1 mg/mL	Ora-Blend® SF	Réfrigéré (+3/+5°C)	90 jours	(48)
1 mg/mL	Ora-Blend® SF	Ambiant (23/25°C)	90 jours	(48)

*Tableau 9 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de chlorhydrate de bétaxolol*

## 5. Préparation hospitalière de suspension buvable de bisoprolol hémifumarate 0,5 mg/mL

Le bisoprolol est un bêtabloquant. En milieu hospitalier, il est utilisé dans le traitement de Dysfonction ventriculaires stables en absence de signes congestifs.

La spécialité CARDENSIEL<sup>®</sup> disponible sur le marché sous forme de comprimés pelliculés (1,25 mg) et sécables (2,5, 5, 7,5 et 10 mg) ne possède pas l'AMM pour cette indication chez l'enfant (25). Afin de faciliter l'administration chez l'enfant, une formulation galénique et à un dosage adapté a été mise au point afin de répondre aux besoins de la population pédiatrique.

### 5.1. Généralités

#### 5.1.1. Propriétés physico-chimiques

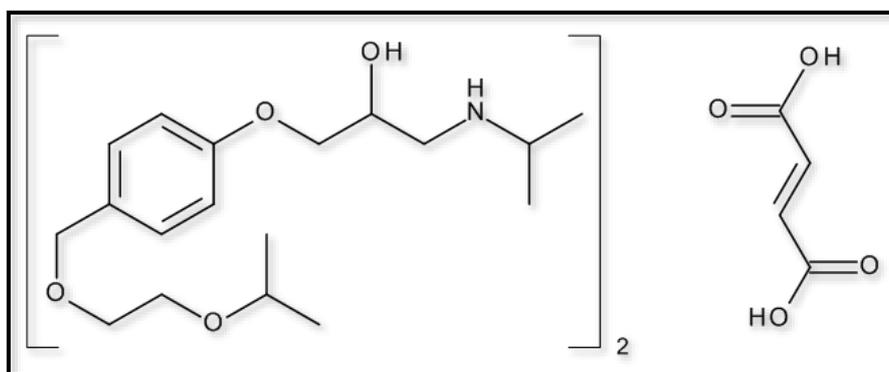


Figure 12: Structure chimique du bisoprolol hémifumarate

Formule brute :  $C_{22}H_{35}NO_8$  (49) ;

Nom UICPA : acide but-2-ènedioïque;1-(propan-2-ylamino)-3-[4-(2-propan-2-yloxyéthoxy méthyl)phénoxy]propan-2-ol (49) ;

Numéro CAS : 104344-23-2 (49) ;

Masse moléculaire : 441,5 g/mol (49) ;

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ;

Point de fusion : 102°C (50) ;

#### 5.1.2. Classe thérapeutique

Usage oral : bêtabloquant sélectif (24).

Classe ATC : C07AB07 (24).

### 5.1.3. Posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de bisoprolol hémi-fumarate

Age	Indication	Posologie	Spécialité	Condition de prescription	Source
Population pédiatrique sans critère d'âge ou de poids	Dysfonction ventriculaires stables en absence de signe congestifs.	<u>Posologie à calculer selon la formule :</u> [(dose adulte x surface corporelle de l'enfant) / 1,73 m <sup>2</sup> ) en 2 prises pendant les repas (PO)  Doses adultes de référence à utiliser dans la formule sont : .semaine 1 et 2 : 1,25 mg .semaine 3 et 4 : 2,5 mg .semaine 5 et 6 : 5 mg .semaine 7 et 8 : 10 mg	CARDENSIEL® cp pelliculé : 1,25 mg cp sécable : 2,5, 3,75, 5, 7,5 et 10 mg	Hors AMM	(43)
			Bisoprolol chlorhydrate en préparation hospitalière	Hors AMM	

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de bisoprolol 0,5 mg/mL

### 5.1.4. Effets indésirables et contre-indications

Les effets secondaires fréquents sont : douleurs d'estomac, nausées, vomissements, diarrhée-constipation, fatigue en début de traitement, sensation de mains et de pieds froids, ou d'engourdissement des extrémités, bradycardie modérée, insomnie, vertiges et céphalées (24).

Le bisoprolol est contre-indiqué en cas de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de haut degré non appareillé, de bradycardie majeure, et d'asthme (24).

## 5.2. Formulation

### 5.2.1. Formule et dénomination

· Monographie bisoprolol fumarate:

Ph. Eur. en vigueur : 1072

USP 43 NF 38 page 585.

· Monographie de la suspension buvable de bisoprolol hémi-fumarate:

Ph. Eur. en vigueur : inexistante.

USP inexistante.

## 5.2.2. Fabrication

### 5.2.2.1. Matières premières

Formule pour 20 flacons teintés de 30 mL contenant 25 mL de suspension buvable de bisoprolol à 0,5 mg/mL.

Composant	Quantité (pour 20 flacons)	Fonction	Référentiel	Laboratoire
<b>Bisoprolol 10 mg comprimé (BISOCE®)</b>	25 comprimés	Substance active	Ph. Eur. (1072)	MYLAN
<b>SyrSpend® SF Liquide PH4*</b>	500 mL	Excipient	NA	FAGRON

\*Contient du benzoate de sodium (E211) utilisé comme conservateur (<0,1%).

### 5.2.2.2. Protection du personnel

Selon les BPP, le manipulateur doit respecter les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, et le port de gants.

### 5.2.2.3. Mode opératoire

Les différentes étapes sont détaillées ci-dessous :

- Nettoyer les 20 flacons de 30 mL en verre brun et leurs bouchons au laveur désinfecteur et faire égoutter.
- Peser la matière première sur un papier de pesée et la déposer dans un mortier. Imprimer le ticket de pesée.
- Mélanger par retournement le flacon de SyrSpend® SF Liquide PH4 avant chaque utilisation.
- Mesurer 500 mL de SyrSpend® SF Liquide PH4 dans une éprouvette.
- Triturer les comprimés de bisoprolol au pilon puis utiliser le tamis pour ôter les pellicules.
- Retriturer avec une faible quantité de SyrSpend® SF Liquide PH4 contenue dans l'éprouvette afin d'obtenir une pâte homogène. Ensuite, diluer petit à petit jusqu'à la moitié du SyrSpend® SF Liquide PH4 contenu dans l'éprouvette (soit 250 mL).
- Transférer le mélange dans le mélangeur.

- Rincer le mortier et le pilon avec les 250 mL de SyrSpend® SF Liquide PH4 restant de l'éprouvette.
- Mettre le mélangeur sur position 1 pendant 5 min minimum afin d'homogénéiser pour obtenir une suspension.
- Laisser reposer le mélange 15 minutes puis homogénéiser à nouveau pendant 5 minutes à vitesse 1.
- Conditionner par fraction de 25 mL dans les 20 flacons en verre brun à l'aide d'une seringue à gavage de 60 mL.

#### 5.2.2.4. Articles de conditionnement

Article	Référentiel	Laboratoire
<b>Flacon brun en verre de type III multidose</b>	Ph. Eur. En vigueur : 3.2. Récipient 01/2008	LGA
<b>Bouchon inviolable blanc PE/PP</b>	NA	LGA

#### 5.2.2.5. Etiquetage

Il doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques.

#### Etiquette : Liste I.

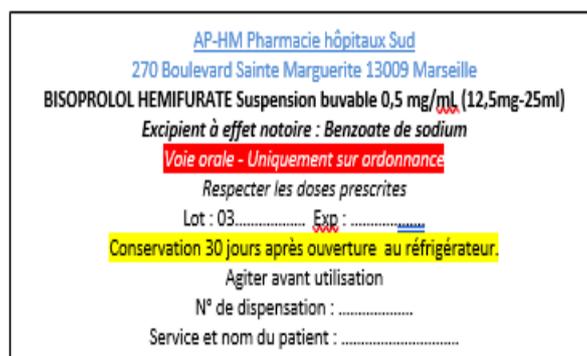


Figure 13: Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de bisoprolol hemifumarate 0,5 mg/mL à l'AP-HM

#### 5.2.2.6. Conservation

A l'abri de la lumière et à température comprise entre 2°C et 8°C pendant 4 mois avant ouverture, et 30 jours après ouverture du flacon.

### 5.2.3. Caractères organoleptiques

Aspect de la suspension : suspension blanchâtre caractérisée par la formation d'agrégats faciles à redisperser après agitation.

## 5.3. Contrôles

### 5.3.1. Teneur

Teneur simple.

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29).

· **Colonne :**

- Phase stationnaire : Stability 100-5 C18.
- Dimensions : longueur = 150 mm, diamètre = 4,6 mm, taille des particules = 5 µm.

· **Phase mobile :**

- Solution de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,02 M, méthanol (45:55).
- Ajuster pH à 3 avec l'acide orthophosphorique.

*Préparation de la solution de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,02 M :*

- Mélanger 1,226 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  dans 450 mL d'eau HPLC.

· **Détection :** Spectrophotomètre à la longueur d'onde 220 nm.

· **Débit :** 1 mL/min.

· **Température :** 22°C.

· **Injection :** 20 µL.

· **Temps :** 14 min.

· **Echantillon (solution à analyser) :**

- Agiter le flacon.
- Prélever 1,18 mL d'échantillon de concentration théorique 0,5 mg/mL + 3,82 mL de phase mobile.
- Agiter au vortex.
- Centrifuger.

Concentration théorique : 100 µg/mL en bisoprolol base soit 118 µg/mL en bisoprolol fumarate.

· **Standard (solution témoin)** : Bisoprolol Fumarate Pharmaceutical Secondary Standard LGCAMP046008-01

- Prélever 50 µL de standard de bisoprolol, rajouter 450 µL de phase mobile.

Concentration théorique : 100 µg/mL en bisoprolol base soit 118 µg/mL en bisoprolol fumarate.

· **Conformité du système** :

Paramètre	Critère de conformité	Absence de résultat	Non-conformité
<b>Facteur de rétention K' (= capacity factor)</b>	K' > 2 (FDA)	Possible (pas de front de solvant) = voir responsable technique	Refaire phase mobile et changer colonne, puis relancer
<b>Résolution Rs</b>	Rs > 7 (Bisoprolol fumarate tablets USP)	Possible (1 pic) = voir responsable technique	
<b>Nombre de plateaux théoriques N</b>	N > 2000 (FDA)		
<b>Tailing Factor (a+b/2a) T</b>	T ≤ 2 (Bisoprolol fumarate tablets USP)		
<b>Répétabilité (RSD) des 6 injections</b>	2% (Bisoprolol fumarate tablets USP)		

Pour être conformes, les résultats doivent être compris dans les limites de ± 10% de la concentration annoncée (Ph. Eur.). Pour une suspension buvable à 0,5 mg/mL, les valeurs normales sont donc comprises entre 0,45 et 0,55 mg/mL.

### 5.3.2. pH

VN = 4,22 – 5,15.

### 5.3.3. Microbiologie

#### 5.3.3.1. Dénombrement microbien des germes classiques

Ph. Eur. en vigueur : 20612.

##### a) Protocole

Préparation des échantillons à analyser : 2 flacons par lot (à effectuer pour chaque flacon)

- Agiter le flacon.
- Mettre 1 mL de la solution dans 4 mL de tampon phosphate pH 7,2 avec du Tween 80.
- Agiter au vortex.
- Effectuer une dilution au 1/10 dans du tampon phosphate pH 7,2 avec du Tween 80.
- Agiter au vortex.
- Ensemencer avec 500 µL 1 gélose TSA et 1 gélose Sabouraud.

Préparation du témoin négatif :

- Ensemencer 1 gélose TSA avec 500 µL de de tampon phosphate pH 7,2.

Incubation : étuves à température contrôlée

Milieu	Lecture
TSA (30-35°C)	3 jours
Sabouraud (25°C)	5 jours

##### b) Résultats attendus

- DGAT : Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux (VN < 200 UFC/mL).
- DMLT : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales (VN < 20 UFC/mL).

#### 5.3.3.2. Recherche de germes spécifiques

NR (méthode non validée à ce jour et en cours de validation).

### 5.4. Etude de stabilité

Les résultats de l'étude de stabilité présentés ci-dessous correspondent à la préparation de suspension buvable de bisoprolol réalisée avec du SyrSpend® en poudre.

La limite de  $\pm 10\%$  de variation par rapport à la valeur à T0 a été choisie pour la teneur en spironolactone, le pH et la viscosité.

La stabilité microbiologique (DGAT et DMLT) a aussi été étudiée.

· Stockage 25°C/60% HR, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 7 jours.

· Stockage +2/+8°C, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 4 mois.

· Stockage +2/+8°C, après ouverture : la suspension buvable est restée stable 30 jours, autorisant la fabrication d'un flacon multidose.

Une étude complémentaire pour valider l'équivalence de stabilité entre la formulation de cette préparation avec du SyrSpend® SF Liquid PH4 neutre comparativement au SyrSpend® en poudre est en cours.

## 6. Préparation hospitalière de suspension buvable de caféine citrate 10 mg/mL

La caféine est une méthylxanthine stimulante le système nerveux central et les centres respiratoires (24). La préparation hospitalière de caféine est destinée à une population pédiatrique, dans la prise en charge de l'apnée du NN prématuré (moins de 37 semaines de gestation). Commercialement, la caféine est disponible sous la dénomination de citrate de caféine COOPER<sup>®</sup> sous forme de solution buvable et injectable à 25 mg/mL, concentration inadaptée à la population pédiatrique (25). Afin de sécuriser l'administration chez l'enfant, une formulation galénique et à un dosage adapté a été mise au point afin de répondre aux besoins de la population pédiatrique

### 6.1. Généralités

#### 6.1.1. Propriétés physico-chimiques

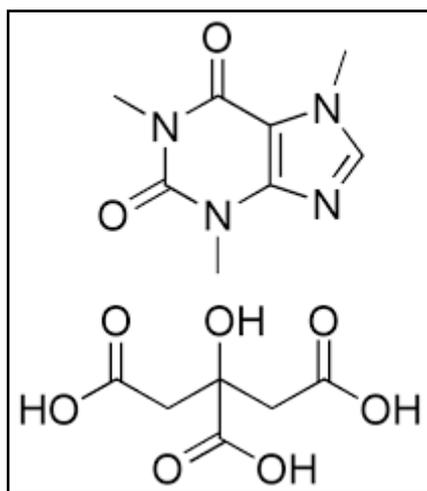


Figure 14: Structure chimique de la caféine citrate

Formule brute : C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> (51);

Numéro CAS : 69-22-7 (51);

Nom UICPA : acide 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylique (51);

Masse moléculaire : 380,27 g/mol (51);

Point de fusion : 159 à 161°C (52) ;

logP : -1,7 (51) ;

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ;

Solubilité de la caféine : soluble dans l'eau et légèrement soluble dans les solvants organiques (52).

### 6.1.2. Classe thérapeutique

Usage oral : stimulant respiratoire central – psychostimulant (24).

Classe ATC : R07AB (24).

### 6.1.3. Posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de citrate de caféine

Age	Indication	Posologie	Spécialité	Condition de prescription	Source
Nouveau-nés prématurés (< 37 semaines de gestation)	Apnée du prématuré	<u>Dose de Charge (DC):</u> 20 mg/kg/j (IV lente)	Citrate de caféine COOPER® sol buv/inj : 25 mg/mL	Liste I Prescription médicale	(23) (53)
		<u>DC cumulée maximale :</u> (patient réfractaire) 80 mg/kg/j (IV lente)			
		<u>Dose d'Entretien (DE):</u> (24 heures plus tard) 5 mg/kg/j (PO et IV)			
		<u>DE maximale :</u> (patient réfractaire) 20 mg/kg/j (PO et IV)	Caféine citrate en préparation hospitalière	Hors AMM	
		<i>Adapter la dose d'entretien en fonction de la réponse clinique et de la caféinémie.</i>			

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de caféine citrate 10 mg/mL

#### Remarques :

- S'assurer lors de l'administration que la prescription est exprimée en milligrammes de citrate de caféine ou adapter selon l'équivalence si elle est exprimée en caféine base (2 mg de caféine citrate correspondent à 1 mg de caféine base) (24).
- Une surveillance de la caféinémie est indispensable afin de maintenir une concentration plasmatique thérapeutique comprise entre 8 et 15 mg/L (24).

#### 6.1.4. Effets indésirables et contre-indications

Les effets secondaires fréquents de la caféine sont liés aux propriétés pharmacologiques de la molécule. Ce sont des affections gastro-intestinales (vomissements, diarrhées), tremblements, trémulations, agitation, anxiété, hyperexcitabilité, tachycardie, polyurie. De plus du fait de son effet relaxant au niveau de la jonction œsogastrique, la caféine peut aggraver un reflux gastro-œsophagien (24).

La caféine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la caféine ou à des dérivés xanthiques (24).

### 6.2. Formulation

#### 6.2.1. Formule et dénomination

· Monographie de la caféine :

Ph. Eur. en vigueur : 0267.

USP 43 NF 38 page 661.

· Monographie de la suspension buvable de caféine citrate :

Ph. Eur. en vigueur : inexistante.

USP 43 NF 38 page 663.

#### 6.2.2. Fabrication

##### 6.2.2.1. Matières premières

Formule pour 20 flacons teintés de 30 mL contenant 25 mL de suspension buvable de citrate de caféine à 10 mg/mL.

Composant	Quantité (pour 20 flacons)	Fonction	Référentiel	Laboratoire
<b>Ampoule de citrate de caféine de 2 mL solution buvable et injectable (50 mg/2mL)</b>	200 mL (soit 100 ampoules)	Substance active	Ph. Eur. (0267)	COOPER
<b>SyrSpend® SF Liquide PH4*</b>	500 mL	Excipient	NA	FAGRON

\*Contient du benzoate de sodium (E211) utilisé comme conservateur (<0,1%).

### 6.2.2.2. Protection du personnel

Selon les BPP, le manipulateur doit respecter les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, et le port de gants.

### 6.2.2.3. Mode opératoire

Les différentes étapes sont détaillées ci-dessous :

- Nettoyer les 20 flacons de 30 mL en verre brun et leurs bouchons au laveur désinfecteur et faire égoutter.
- Avec une seringue de 60 mL munie d'une aiguille 18G, prélever exactement 50 mL de citrate de Caféine. Adapter un filtre stérile antibactérien 0,2 µm et filtrer la solution dans l'éprouvette de 500 mL.
- Répéter l'opération 3 fois afin d'obtenir un volume exact de 200 mL de citrate de caféine filtré.
- Mélanger par retournement le flacon de SyrSpend® SF Liquide PH4 avant chaque utilisation.
- Compléter avec le SyrSpend® SF Liquide PH4 jusqu'au trait de jauge de l'éprouvette à 500 mL.
- Transvaser l'éprouvette dans le robot mélangeur.
- Mélanger pendant 5 minutes à vitesse 1.
- Laisser reposer 10 minutes.
- Re-mélanger à nouveau pendant 5 minutes à vitesse 1.
- Conditionner par fraction de 25 mL dans les 20 flacons en verre brun à l'aide d'une seringue à gavage de 60 mL.

### 6.2.2.4. Articles de conditionnement

Article	Référentiel	Laboratoire
<b>Flacon brun en verre de type III multidose</b>	Ph. Eur. En vigueur : 3.2. Récipient 01/2008	LGA
<b>Bouchon inviolable blanc PE/PP</b>	NA	LGA

### 6.2.2.5. Etiquetage

Il doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques.

#### Etiquette : Liste I.

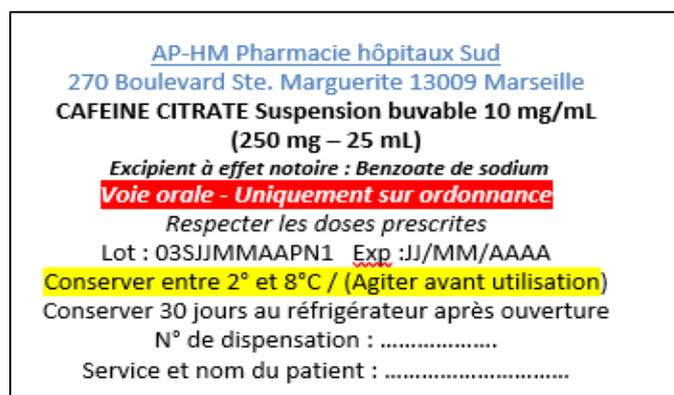


Figure 15: Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de caféine citrate 10 mg/mL à l'AP-HM

### 6.2.2.6. Conservation

A l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2°C et 8°C pendant 4 mois avant ouverture, et 30 jours après ouverture du flacon.

### 6.2.3. Caractères organoleptiques

Aspect de la suspension : suspension blanchâtre caractérisée par la formation d'agrégats faciles à redisperser après agitation.

## 6.3. Contrôles

### 6.3.1. Teneur

Teneur simple.

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29).

· *Colonne* :

- Phase stationnaire : Lichrospher RP18.
- Dimensions : longueur = 250 mm, diamètre = 4 mm, taille des particules = 5 µm.

· *Phase mobile* :

- Solution d'acétate d'ammonium 50 mM, ACN (88:12).

*Préparation de la solution d'acétate d'ammonium 50 mM :*

- Mettre 3,85 g d'acétate d'ammonium dans 1 L d'eau HPLC (Ajuster le pH à 4 avec de l'acide acétique).

· **Détection** : Spectrophotomètre à la longueur d'onde 274 nm.

· **Débit** : 1 mL/min.

· **Injection** : 10 µL.

· **Temps** : 25 min

· **Echantillon** (solution à analyser) :

- Agiter le flacon.
- Prélever 200 µL d'échantillon de concentration théorique 10 mg/mL, compléter avec de la phase mobile dans une fiole jaugée de 25 mL.
- Agiter, centrifuger.

Concentration théorique : 80 µg/mL en citrate de caféine soit environ 40 µg/mL de caféine base.

· **Standard** (solution témoin) : Caffeine Pharmaceutical Secondary Standard PHR1095

- Peser 50 mg de caféine standard, qsp 50 mL de méthanol dans une fiole jaugée.
- Agiter au vortex.
- Mettre sous agitation magnétique
- Prélever 160 µL, rajouter 3840 µL d'eau HPLC.

Concentration théorique : 40 µg/mL de caféine base.

· **Conformité du système** :

Paramètre	Critère de conformité	Absence de résultat	Non-conformité
<b>Facteur de rétention K' (= capacity factor)</b>	$K' > 2$ (FDA)	Possible (pas de front de solvant) = voir responsable technique	Refaire phase mobile et changer colonne, puis relancer
<b>Résolution Rs</b>	$R_s > 6$ (USP, caffeine citrate oral)	Possible (1 pic) = voir responsable technique	
<b>Nombre de plateaux théoriques N</b>	$N > 2000$ (FDA)		
<b>Tailing Factor (a+b/2a) T</b>	$T \leq 2,0$ (USP, caffeine citrate oral)		
<b>Répétabilité (RSD) des 6 injections</b>	2 % (USP, caffeine citrate oral)		

Pour être conformes, les résultats doivent être compris dans les limites de  $\pm 5\%$  de la concentration annoncée (USP 43 NF 38). Pour une suspension buvable à 10 mg/mL, les valeurs normales sont donc comprises entre 9,5 et 10,5 mg/mL.

### 6.3.2. pH

VN = 2,83 – 3,45.

### 6.3.3. Microbiologie

#### 6.3.3.1. Dénombrement microbien des germes classiques

Ph. Eur. en vigueur : 20612.

##### a) Protocole

Préparation des échantillons à analyser : 2 flacons par lot (à effectuer pour chaque flacon)

- Agiter le flacon.
- Mettre 1 mL de la solution dans 4 mL de tampon phosphate pH 7,2 + Tween 80.
- Agiter au vortex.
- Ensemencer avec 500  $\mu$ L 1 gélose TSA et 1 gélose Sabouraud.

Préparation du témoin négatif :

- Ensemencer 1 gélose TSA avec 500  $\mu$ L de tampon phosphate 7,2.

Incubation : étuves à température contrôlée

Milieu	Lecture
<b>Gélose TSA (30-35°C)</b>	3 jours
<b>Gélose Sabouraud (25C)</b>	5 jours

##### b) Résultats attendus

- DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Total (VN < 200 UFC/mL).
- DMLT : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales (VN < 20 UFC/mL).

### 6.3.3.2. Recherche de germes spécifiques

Ph. Eur. en vigueur : 20613

Dans le cadre de la suspension buvable, la recherche de germes spécifiques concerne *E.Coli*.

#### a) Protocole

Préparation de l'échantillon à analyser : 1 flacon par lot

- J1) Agiter le flacon. Mettre 1 mL de solution dans 9 mL de bouillon TCS.
  - Incuber 24h à 30-35°C.
- J2) Homogénéiser le bouillon et transférer 1 mL dans 100 mL de milieu liquide Mac Conkey.
  - Incuber 24h à 42-44°C.
- J3) Ensemencer avec 500 µL 1 gélose Mac Conkey.
  - Incuber à 30-35°C.

Incubation : étuve à température contrôlée

Milieu	Lecture
Gélose Mac Conkey (30-35°C)	72 heures

Préparation du témoin : NR.

#### b) Résultats attendus

Le produit satisfait au contrôle si aucune colonie n'est observée ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

### 6.4. Etude de stabilité

Les résultats de l'étude de stabilité présentés ci-dessous correspondent à la préparation de suspension buvable de caféine réalisée avec du SyrSpend® en poudre.

La limite de  $\pm 10\%$  de variation par rapport à la valeur à T0 a été choisie pour la teneur en caféine, le pH et la viscosité.

La stabilité microbiologique (DGAT et DMLT) a aussi été étudiée.

- Stockage 25°C/60% HR, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 7 jours.
- Stockage +2/+8°C, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 4 mois.

· Stockage +2/+8°C, après ouverture : la suspension buvable est restée stable 30 jours, autorisant la fabrication d'un flacon multidose.

Une étude complémentaire pour valider l'équivalence de stabilité entre la formulation de cette préparation avec du SyrSpend® SF Liquid PH4 neutre comparativement au SyrSpend® en poudre est en cours.

Les données bibliographiques relatives à la stabilité d'une préparation de caféine sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 12).

Concentration	Excipient	Stockage	Stabilité	Référence
10 mg/mL	SyrSpend® Liquid PH4	Réfrigéré (+2/8°C)	90 jours	(32)
10 mg/mL	SyrSpend® Liquid PH4	Ambiant (20/25°C)	90 jours	(32)

*Tableau 12 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de citrate de caféine*

## 7. Préparation hospitalière de suspension buvable de clonidine chlorhydrate 10 µg/mL

Dans la littérature, la clonidine est utilisée dès la naissance dans le sevrage morphinique, l'Hypertension Artérielle (HTA), le Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH), et dans la sédation des NN et nourrissons ventilés. La clonidine ne possède pas d'AMM pour la population pédiatrique dans ces différentes indications.

Commercialement, la clonidine est disponible sur la dénomination de CATAPRESSAN® sous forme de comprimés à 0,15 mg pour administration orale et sous forme de solution injectable par voie intraveineuse ou intramusculaire à 0,15 mg/mL, dont le dosage et la forme galénique sont inadaptés pour les NN, nourrissons et enfants. En raison de l'absence de médicaments homologués pour la population cible, une formulation a été mise au point afin de répondre aux besoins de la population pédiatrique.

### 7.1. Généralités

#### 7.1.1. Propriétés physico-chimiques

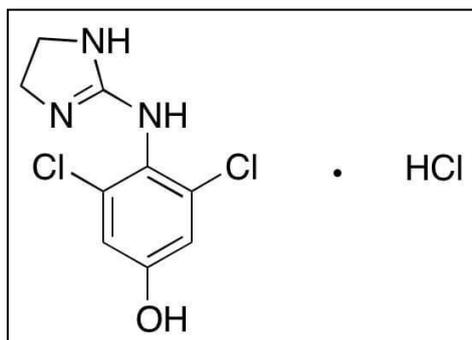


Figure 16 : Structure chimique de la clonidine chlorhydrate

Formule brute :  $C_9H_{10}Cl_2N_3$  (Ph. Eur. 0477) ;

Nom UICPA : chlorhydrate de 2,6-dichloro-N-(imidazolidin-2-ylidène)aniline (Ph. Eur. 0477) ;

Numéro CAS : 4205-91-8 (Ph. Eur. 0477) ;

Masse moléculaire : 266,6 g/mol (Ph. Eur. 0477) ;

Point de fusion : 130°C (54) ;

logP : 1,59 (55)

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche (Ph. Eur. 0477) ;

Solubilité : soluble dans l'eau et l'éthanol anhydre (Ph. Eur. 0477).

### 7.1.2. Classe thérapeutique

Usage oral : antihypertenseur – adrénolytique à action centrale – agoniste des récepteurs à l'imidazoline (24).

Code ATC : C02AC01 (24).

### 7.1.3. Posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de clonidine chlorhydrate

Age	Indication	Posologie	Prescription	Condition de prescription	Source
Dès la naissance	Traitement du syndrome de sevrage néonatale aux opiacés morphiniques	<u>DC recommandée :</u> 0,5-1 µg/kg (PO)	CATAPRESSAN® · cp 0,15 mg · IV : 0,15 mg/mL	Hors AMM	(53) (56) (57) (58)
		<u>DE recommandée :</u> 3 à 5 µg/kg/j divisée toutes les 4 à 6 heures <sup>(1)</sup> (PO)	Clonidine en préparation hospitalière	Hors AMM	
Enfant et adolescent de 1 à 18 ans.	HTA	<u>Dose recommandée :</u> 5 à 25 µg/kg/j en 2 ou 4 prises (PO)	CATAPRESSAN® · cp 0,15 mg · IV : 0,15 mg/mL	Hors AMM	(43) (53)
		<u>Dose maximale :</u> 0,9 mg/j (PO).	Clonidine en préparation hospitalière	Hors AMM	
Enfant à partir de 6 ans	Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH)	<u>Dose recommandée :</u> 3 à 5 µg/kg/j en 3 ou 4 prises (PO).	CATAPRESSAN® · cp 0,15 mg · IV : 0,15 mg/mL	Hors AMM	(43)
		<u>Dose maximale :</u> 8 µg/kg/jour ou 0,5 mg/j (PO).	Clonidine en préparation hospitalière	Hors AMM	
Nouveau-nés et nourrissons ventilés	Analgésie et sédation du patient ventilé [X][X]	<u>Dose recommandée :</u> 1 µg/kg/h (PO)	CATAPRESSAN® · cp 0,15 mg · IV : 0,15 mg/mL	Hors AMM	(59)
			Clonidine en préparation hospitalière	Hors AMM	

(1) Sevrage : 25% de la dose quotidienne totale tous les deux jours toutes les 4 à 4 à 6 heures pendant 48 heures, puis toutes les 8 heures pendant 48 heures, puis toutes les 12 heures pendant 48 heures, puis au coucher, puis arrêt de la médication.

Tableau 13: Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de clonidine 0,01 mg/mL

#### 7.1.4. Effets indésirables et contre-indications

Les effets secondaires de la clonidine fréquents et généralement transitoires sont : une sécheresse de la bouche et une somnolence.

Les effets secondaires comme l'hypotension orthostatique, les céphalées, les sensations vertigineuses, la bradycardie et les états dépressifs sont plus rares (24).

La clonidine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance (24).

### 7.2. Formulation

#### 7.2.1. Formule et dénomination

· Monographie clonidine chlorhydrate :

Ph. Eur. en vigueur : 0477.

USP 43 NF 38 page 1101.

· Monographie de la suspension buvable de clonidine chlorhydrate :

Ph. Eur. en vigueur : inexistante.

USP 43 NF 38 page 1103 (Suspension buvable 0,01 mg/mL).

#### 7.2.2. Fabrication

##### 7.2.2.1. Matières premières

Formule pour 40 flacons teintés de 30 mL contenant 25 mL de suspension buvable de clonidine chlorhydrate à 0,01 mg/mL.

Composant	Quantité (pour 40 flacons)	Fonction	Référentiel	Laboratoire
<b>Clonidine chlorhydrate poudre</b>	100 mg	Substance active	Ph. Eur. (0477)	FAGRON
<b>SyrSpend® SF Liquide PH4*</b>	990 mL	Excipient	NA	FAGRON
<b>Eau stérile Versylène®</b>	100 mL	Excipient	Ph. Eur. (1927)	FRESENIUS KABI

\*Contient du benzoate de sodium (E211) utilisé comme conservateur (<0,1%).

### 7.2.2.2. Protection du personnel

Selon les BPP, le manipulateur doit respecter les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, et le port de gants.

La clonidine est un produit chimique nocif.

Catégorie 1 et 3 / classé GHS 06 / codifié :

. H301 : toxique en cas d'ingestion

. H330 : mortel par inhalation

Conseils de prudence :

. P201 : Se procurer les instructions spéciales avant utilisation

. P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage

. P301 + P310 : En cas d'ingestion : appeler immédiatement un centre antipoison ou médecin

. P308 + P313 : En cas d'exposition prouvée ou suspectée : consulter un médecin.

### 7.2.2.3. Mode opératoire

Les différentes étapes sont détaillées ci-dessous :

Rincer les 40 flacons de 30 mL en verre brun et leurs bouchons avec de l'eau stérile (afin d'éliminer un éventuel résidu de verre à l'intérieur) et laisser égoutter.

#### 1/ Préparation de la solution mère à 1 mg/mL

- Peser 100 mg de poudre de chlorhydrate de clonidine.
- Transvaser la poudre dans une fiole jaugée de 100 mL.
- Compléter jusqu'au trait de jauge avec l'Eau stérile Versylène, mettre un film plastique sur l'ouverture de la fiole et mélanger par retournement.

#### 2/ Préparation de la solution fille à 0,01 mg/mL

- Prélever exactement 10 mL de la solution mère avec une seringue de 10 mL.
- Transvaser les 10 mL dans le mélangeur. Faire vérifier par un interne/pharmacien (double contrôle).

- Mélanger par retournement le flacon de SyrSpend® SF Liquide PH4 avant chaque utilisation.
- Verser les 990 mL de SyrSpend® SF Liquide PH4 dans le mélangeur et vérifier qu'il ne reste aucun reliquat de volume au fond de l'éprouvette.
- Mélanger à vitesse 2 pendant 15 min.
- Laisser reposer 10 min.
- Mélanger à nouveau à vitesse 2 pendant 15 min. Stopper.
- Conditionner par 25 mL à l'aide d'une seringue à gavage de 60 mL dans les flacons de 30 mL.

#### 7.2.2.4. Articles de conditionnement

Article	Référentiel	Laboratoire
<b>Flacon brun en verre de type III multidose</b>	Ph. Eur. En vigueur : 3.2. Récipient 01/2008	LGA
<b>Bouchon inviolable blanc PE/PP</b>	NA	LGA

#### 7.2.2.5. Etiquetage

Il doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques.

#### Etiquette : Liste I

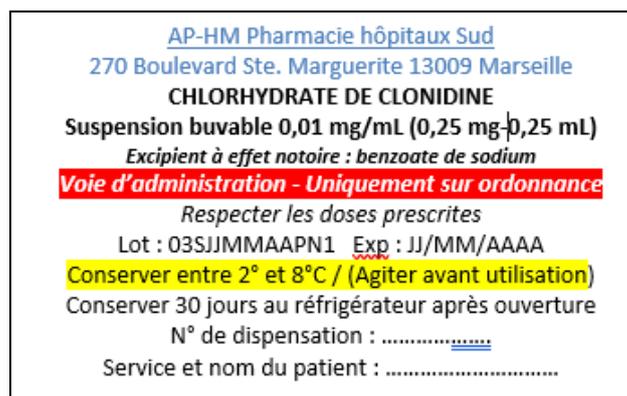


Figure 17 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de clonidine chlorhydrate 0,01 mg/mL à l'AP-HM

#### 7.2.2.6. Conservation

A l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2°C et 8°C pendant 2 mois avant ouverture, et 30 jours après ouverture du flacon.

### 7.2.3. Caractères organoleptiques

Aspect de la suspension : suspension blanchâtre caractérisée par la formation d'agrégats faciles à redisperser après agitation.

## 7.3. Contrôles

### 7.3.1. Teneur

Teneur simple.

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29).

· *Colonne* :

- Phase stationnaire : Kromasil 100-5-C18.
- Dimensions : longueur = 250 mm, diamètre = 4,6 mm, taille des particules = 5 µm.

· *Phase mobile* : Tampon phosphate (pH à 4 avec de l'acide phosphorique), méthanol (70:30).

· *Détection* : Spectrophotomètre à la longueur d'onde 210 nm.

· *Débit* : 1 mL/min.

· *Injection* : 10 µL.

· *Temps* : 10 min

· *Echantillon* (*solution à analyser*) :

- Agiter le flacon.
- Prélever 1,0 mL d'échantillon de concentration théorique à 10 µg/mL, et ajouter 3,0 mL de phase mobile.
- Agiter, centrifuger.
- Prélever le surnageant, filtrer sur filtre millipore.

Concentration théorique : 2,5 µg/mL.

· *Standard* (*solution témoin*) : Chlorhydrate de Clonidine Pharmaceutical Secondary Standard MM0983 00-0250

- Peser 25 mg de clonidine standard, qsp 100 mL méthanol dans une fiole jaugée.
- Prélever 100 µL, qsp 10 mL de phase mobile. Filtrer.

Concentration théorique : 2,5 µg/mL.

· **Conformité du système :**

Paramètre	Critère de conformité	Absence de résultat	Non-conformité
<b>Facteur de rétention K' (= capacity factor)</b>	K' > 2 (FDA)	Possible (pas de front de solvant) = voir responsable technique	Refaire phase mobile et changer colonne, puis relancer
<b>Résolution Rs</b>	Rs > 3 (USP, clonidine / chlorthalidone tablets)	Possible (1 pic) = voir responsable technique	
<b>Nombre de plateaux théoriques N</b>	N > 3500 (USP, clonidine tablets)		
<b>Tailing Factor (a+b/2a) T</b>	T ≤ 3 (USP, clonidine oral sol)		
<b>Répétabilité (RSD) des 6 injections</b>	2% (USP, clonidine oral sol)		

Pour être conformes, les résultats doivent être compris dans les limites de  $\pm 10\%$  de la concentration annoncée (Ph. Eur. 0477). Pour une suspension buvable à 10  $\mu\text{g/mL}$ , les valeurs normales sont donc comprises entre 9 et 11  $\mu\text{g/mL}$

### 7.3.2. pH

VN = 4,10 – 5,01.

### 7.3.3. Microbiologie

#### 7.3.3.1. Dénombrement microbien des germes classiques

Ph. Eur. en vigueur : 20612.

##### a) Protocole

Préparation des échantillons à analyser : 2 flacons par lot (à effectuer pour chaque flacon)

- Agiter le flacon.
- Mettre 1 mL de la solution dans 4 mL de tampon phosphate pH 7,2.
- Agiter au vortex.
- Ensemencer avec 500  $\mu\text{L}$  1 gélose TSA et 1 gélose Sabouraud.

Préparation du témoin négatif :

- Ensemencer 1 gélose TSA avec 500  $\mu\text{L}$  avec du tampon phosphate pH 7,2.

Incubation : étuves à température contrôlée

Milieu	Lecture
<b>Gélose TSA (30-35°C)</b>	3 jours
<b>Gélose Sabouraud (25°C)</b>	5 jours

b) Résultats attendus

- DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Total (VN < 200 UFC/mL).
- DMLT : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales (VN < 20 UFC/mL).

### 7.3.3.2. Recherche des germes spécifiques

Ph. Eur. en vigueur : 20613.

Dans le cadre de la suspension buvable, la recherche de germes spécifiques concerne *E.Coli*.

a) Protocole

Préparation de l'échantillon à analyser : 1 flacon par lot

- J1) Agiter le flacon. Mettre 1 mL de solution dans 9 mL de bouillon TCS.
  - Agiter au vortex.
  - Incuber 24h à 30-35°C.
- J2) Homogénéiser le bouillon et transférer 1 mL dans 100 mL de milieu liquide Mac Conkey.
  - Incuber 24h à 42-44°C
- J3) Ensemencer avec 500 µL 1 gélose Mac Conkey.
  - Incuber à 30-35°C.

Incubation : étuve à température contrôlée

Milieu	Lecture
<b>Gélose Mac Conkey (30-35°C)</b>	72 heures

Préparation du témoin : NR

b) Résultats attendus

Le produit satisfait au contrôle si aucune colonie n'est observée ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

#### 7.4. Etude de stabilité

Les résultats présentés ci-dessous sont à ceux obtenus au cours de l'étude de stabilité de la suspension buvable de clonidine formulée avec du SyrSpend® SF Liquid PH4 Cherry.

La limite de  $\pm 10\%$  de variation par rapport à la valeur à T0 a été choisie pour la teneur en clonidine, le pH et la viscosité.

La stabilité microbiologique (DGAT et DMLT) a aussi été étudiée.

- Stockage 25°C/60% HR, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 24h.
- Stockage +2/+8°C, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 2 mois.
- Stockage +2/+8°C, après ouverture : la suspension buvable est restée stable 30 jours, autorisant la fabrication d'un flacon multidose.

Les données bibliographiques relatives à la stabilité d'une préparation de clonidine sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 14).

Concentration	Excipient	Stockage	Stabilité	Référence
0,1 mg/mL	SyrSpend® Liquid PH4	Réfrigéré (+2/8°C)	90 jours	(37)
0,1 mg/mL	SyrSpend® Liquid PH4	Ambiant (20/25°C)	90 jours	(37)
0,01 mg/mL	Inorpha®	Réfrigéré (+2/8°C)	60 jours	(60)

*Tableau 14 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de chlorhydrate de clonidine*

## **8. Préparation hospitalière de suspension buvable d'hydrochlorothiazide** **5 mg/mL**

L'Hydrochlorothiazide (HCTZ) est un diurétique thiazidique (24). Il est utilisé dans la prise en charge thérapeutique de la Dysplasie Broncho-Pulmonaire (DBP), de l'Hypertension Artérielle (HTA), l'hypercalciurie, et des œdèmes chez les NN, nourrissons, enfants et adolescents et ne possède pas d'AMM dans ces différentes indications.

Commercialement, l'HCTZ est disponible sous la dénomination d'ESIDREX<sup>®</sup> sous forme de comprimés sécables à 25 mg, dont le dosage et la forme galénique sont inadaptés à la population pédiatrique. De plus, la formulation de cette spécialité n'est pas dénuée d'EEN. C'est pour toutes ces raisons qu'une préparation hospitalière a été mise en place.

### **8.1. Généralités**

#### **8.1.1. Propriétés physico-chimiques**

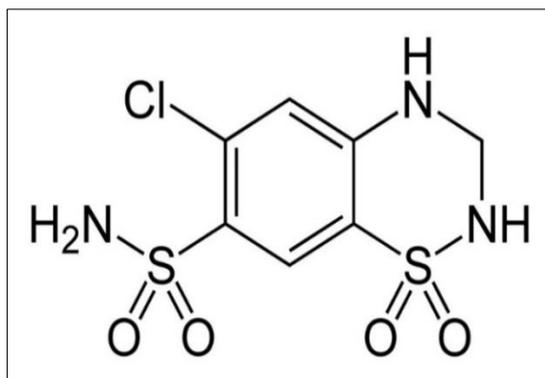


Tableau 15 : Structure chimique de l'HCTZ

Formule brute :  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  (Ph. Eur. 0394) ;

Nom UICPA : 6-chloro-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide (Ph. Eur. 0394) ;

Numéro CAS : 58-93-5 (Ph. Eur. 0394) ;

Masse moléculaire : 297,7 g/mol (Ph. Eur. 0394) ;

Point de fusion : 273 à 275°C (34) ;

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche (Ph. Eur. 0394) ;

logP : -0,07 (61) ;

Solubilité dans l'eau : 722 mg/L à 25 °C (Ph. Eur. 0394) ;

Soluble dans la plupart des solvants organiques (Ph. Eur. 0394).

### 8.1.2. Classe thérapeutique

Usage oral : diurétique du segment cortical de dilution (24).

Classe ATC : C03AA03 (24).

### 8.1.3. Posologies et indications thérapeutiques de la SB d'HCTZ

Age	Indication	Posologie	Prescription	Condition de prescription	Source
Population pédiatrique sans critère d'âge ou de poids	DBP	<u>Dose recommandée:</u> 3 à 4 mg/kg/j divisée en 2 prises (PO)	ESIDREX <sup>®</sup> · cp sécable : 25 mg	Hors AMM	(53)
			HCTZ en préparation hospitalière	Hors AMM	
NN et enfant < 2 ans	HTA	<u>Dose recommandée :</u> 1-3 mg/kg/j (PO)	ESIDREX <sup>®</sup> · cp sécable : 25 mg	Hors AMM	(53)
		<u>Dose maximale :</u> . 50 mg/j (PO)			
Enfants de 2 à 12 ans		<u>Dose recommandée :</u> 100 mg/j (PO)	HCTZ en préparation hospitalière	Hors AMM	
Adolescents à partir de 12 ans	<u>Dose recommandée :</u> 200 mg/j (PO).				
NN et enfants < 6 mois	Œdèmes	<u>Dose recommandée :</u> 2 à 3.3 mg/kg/j (PO).	ESIDREX <sup>®</sup> · cp sécable : 25 mg	Hors AMM	(53)
		<u>Dose maximale:</u> 37.5 mg/j (PO).			
Enfants > 6 mois		<u>Dose recommandée :</u> 2 mg/kg/jour en 2 prises (PO)	HCTZ en préparation hospitalière	Hors AMM	
	<u>Dose maximale:</u> 200 mg/j (PO)				
Population pédiatrique sans critère d'âge ou de poids	Hypercalcémie	<u>Dose recommandée :</u> 1-2 mg/kg/j (PO)	ESIDREX <sup>®</sup> · cp sécable : 25 mg	Hors AMM	(53)
		<u>Dose maximale:</u> 100 mg/j (PO)			

Tableau 16 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable d'hydrochlorothiazide 5 mg/mL

#### 8.1.4. Effets indésirables et contre-indications

Les effets secondaires fréquents de l'HCTZ sont des troubles du métabolisme (hypokaliémie, hyperlipidémie, hyperuricémie, hypomagnésémie, hyponatrémie), une hypotension orthostatique, et des affections gastro-intestinales (diarrhées, nausées, vomissements) (24).

L'HCTZ est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance, d'anurie, et d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) (24).

### 8.2. Formulation

#### 8.2.1. Formule et dénomination

· Monographie hydrochlorothiazide:

Ph. Eur. en vigueur : 0394.

USP 43 NF 38 page 2217.

· Monographie de la suspension buvable d'hydrochlorothiazide:

Ph. Eur. en vigueur : inexistante.

USP 43 NF 38 page 2221 (Suspension buvable 2,5 mg/mL et 10 mg/mL).

#### 8.2.2. Fabrication

##### 8.2.2.1. Matières premières

Formule pour 10 flacons teintés de 30 mL contenant 25 mL de suspension buvable d'HCTZ à 5 mg/mL.

Composant	Quantité (pour 10 flacons)	Fonction	Référentiel	Laboratoire
<b>Hydrochlorothiazide poudre</b>	1,25 g	Substance active	Ph.Eur. (0394)	INRESA
<b>SyrSpend® SF Liquide PH4*</b>	250 mL	Excipient	NA	FAGRON

\*Contient du benzoate de sodium (E211) utilisé comme conservateur (<0,1%).

##### 8.2.2.2. Protection du personnel

Selon les BPP, le manipulateur doit respecter les instructions générales et spécifiques d'habillement, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, et le port de gants.

L'hydrochlorothiazide est un produit chimique nocif.

Catégorie 1 et sous-catégorie 1A et 1B / classé GHS 07 et 08 / codifié :

. H302, H317 et H334. : nocif en cas d'ingestion, peut provoquer des symptômes allergiques ou des difficultés respiratoires par inhalation et des allergies cutanées :

· P201 : Se procurer les instructions spéciales avant utilisation

· P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage

· P308 + P313 : En cas d'exposition prouvée ou suspectée : Consulter un médecin

### 8.2.2.3. Mode opératoire

Les différentes étapes sont détaillées ci-dessous :

- Nettoyer les 10 flacons de 30 mL en verre brun et leurs bouchons au laveur désinfecteur et faire égoutter.
- Peser la matière première sur un papier de pesée et la déposer dans un mortier. Imprimer le ticket de pesée.
- Mélanger par retournement le flacon de SyrSpend<sup>®</sup> SF Liquide PH4 avant chaque utilisation.
- Mesurer 250 mL de SyrSpend<sup>®</sup> SF Liquide PH4 dans une éprouvette.
- Triturer la poudre d'hydrochlorothiazide avec une faible quantité de SyrSpend<sup>®</sup> SF Liquide PH4 contenue dans l'éprouvette afin d'obtenir une pâte homogène. Ensuite, diluer petit à petit jusqu'à la moitié du SyrSpend<sup>®</sup> SF Liquide PH4 contenu dans l'éprouvette (soit 125 mL).
- Transférer le mélange dans le mélangeur.
- Rincer le mortier et le pilon avec les 125 mL de SyrSpend<sup>®</sup> SF Liquide PH4 restant de l'éprouvette.
- Mettre le mélangeur sur position 1 pendant 5 min minimum afin d'homogénéiser pour obtenir une suspension.
- Puis laisser reposer 15 minutes. Re-mélanger à nouveau à vitesse 1.
- Conditionner par 25 mL à l'aide de la seringue à gavage de 60 mL dans les flacons de 30 mL.

#### 8.2.2.4. Articles de conditionnement

Article	Référentiel	Laboratoire
<b>Flacon brun en verre de type III multidosé</b>	Ph. Eur. En vigueur : 3.2. Récipient 01/2008	LGA
<b>Bouchon inviolable blanc PE/PP</b>	NA	LGA

#### 8.2.2.5. Etiquetage

Il doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques.

##### Etiquette : Liste I

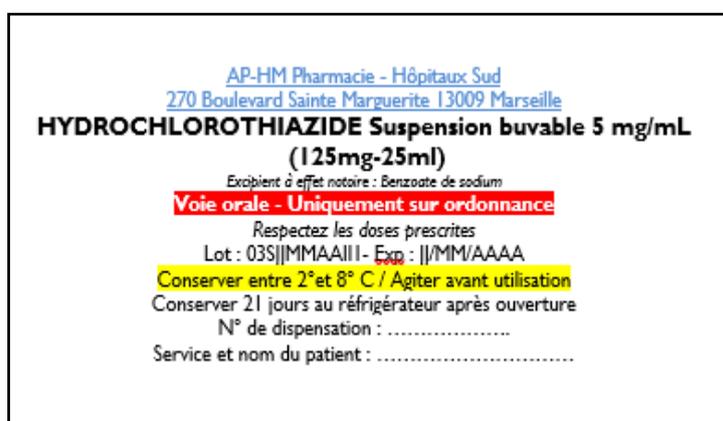


Figure 18 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable d'hydrochlorothiazide 5 mg/mL à l'AP-HM.

#### 8.2.2.6. Conservation

A l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2°C et 8°C pendant 60 jours avant ouverture, et 21 jours après ouverture du flacon.

#### 8.2.3. Caractères organoleptiques

Aspect de la suspension : suspension blanchâtre caractérisée par la formation d'agrégats faciles à redisperser après agitation.

### 8.3. Contrôles

#### 8.3.1. Teneur

Teneur simple.

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29).

· **Colonne :**

- Phase stationnaire : Agilent Eclipse Plus C18.
- Dimensions : longueur = 100 mm, diamètre = 4,6 mm, taille des particules = 3,5 µm.

· **Phase mobile :**

- Phase mobile A :
  - 940 mL de solution tampon phosphate pH 3,2 R1,
  - 60 mL de méthanol R,
  - 10 mL de tétrahydrofurane R.
- Phase mobile B :
  - 500 mL de solution tampon phosphate pH 3,2 R1,
  - 500 mL de méthanol R,
  - 50 mL de tétrahydrofurane R.

*Préparation de la solution tampon phosphate pH 3,2 R1 :*

- Peser 3,58 g de phosphate disodique et ajouter 100 mL d'eau HPLC (ajuster à pH 3,2 avec de l'acide phosphorique dilué), qsp 2 L avec de l'eau HPLC.

Gradient de phase mobile :

Intervalle (min)	Phase mobile A (% v/v)	Phase mobile B (% v/v)
0 – 17	100 → 55	0 → 45
17 – 30	55	45

· **Détection :** Spectrophotomètre à la longueur d'onde 224 nm.

· **Débit :** 0,8 mL/min.

· **Température :** 25°C.

· **Injection :** 10 µL.

· **Temps :** 30 min.

· **Echantillon** (solution à analyser) :

- Agiter le flacon.
- Prélever 1,0 mL d'échantillon de concentration théorique 5 mg/mL, qsp 50 mL d'eau HPLC dans une fiole jaugée.
- Agiter.

Concentration théorique : 100 µg/mL.

· **Standard** (solution témoin) : Hydrochlorothiazide Pharmaceutical Secondary Standard PHR1032

- Peser 50 mg de standard d'hydrochlorothiazide.
- Rajouter 2,5 mL de méthanol + 2,5 mL d'acétonitrile + 5,0 mL de *solution tampon phosphate pH 3,2 RI*, on obtient une solution S0 à 5000 µg/mL (5 mg/mL).
- Ajouter 1,0 mL de S0 dans une fiole jaugée de 50 mL, qsp 50 mL d'eau HPLC dans une fiole jaugée.

Concentration théorique : 100 µg/mL.

· **Conformité du système** :

Paramètre	Critère de conformité	Absence de résultat	Non-conformité
<b>Facteur de rétention K' (= capacity factor)</b>	$K' > 2$ (FDA)	Possible (pas de front de solvant) = voir responsable technique	Refaire phase mobile et changer colonne, puis relancer
<b>Résolution Rs</b>	$R_s > 2$ (HCTZ tablets USP)	Possible (1 pic) = voir responsable technique	
<b>Nombre de plateaux théoriques N</b>	$N > 2000$ (FDA)		
<b>Tailing Factor (a+b/2a) T</b>	$T \leq 2$ (HCTZ compd oral suspension USP)		
<b>Répétabilité (RSD) des 6 injections</b>	2% (HCTZ compd oral suspension USP)		

Pour être conformes, les résultats doivent être compris dans les limites de  $\pm 10\%$  de la concentration annoncée (Ph. Eur. 0394). Pour une suspension buvable à 5 mg/mL, les valeurs normales sont donc comprises entre 4,5 et 5,5 mg/mL.

### 8.3.2. pH

VN = 3,91 – 4,77.

### 8.3.3. Microbiologie

#### 8.3.3.1. Dénombrement microbien des germes classiques

Ph. Eur. en vigueur : 20612.

##### a) Protocole

Préparation des échantillons à analyser : 2 flacons par lot (à effectuer pour chaque flacon)

- Mettre 1 mL de la solution dans 4 mL de tampon phosphate pH 7,2.
- Agiter au vortex.
- Ensemencer avec 500 µL 1 gélose TSA et 1 gélose Sabouraud.

Préparation du témoin négatif :

- Ensemencer 1 gélose TSA avec 500 µL de tampon phosphate pH 7,2.

Incubation : étuves à température contrôlée

Milieu	Lecture
Gélose TSA (30-35°C)	3 jours
Gélose Sabouraud (25°C)	5 jours

##### b) Résultats attendus

- DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Total (VN < 200 UFC/mL).
- DMLT : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales (VN < 20 UFC/mL).

#### 8.3.3.2. Recherche de germes spécifiques

Ph. Eur. en vigueur : (20613).

Dans le cadre de la suspension buvable, la recherche de germes spécifiques concerne *E.Coli*.

##### a) Protocole

Préparation de l'échantillon à analyser : 1 flacon par lot

- J1) Agiter le flacon. Mettre 1 mL de solution dans 9 mL de bouillon TCS.
  - Agiter au vortex.
  - Incuber 24h à 30-35°C

- J2) Homogénéiser le bouillon et transférer 1 mL dans 100 mL de milieu liquide Mac Conkey
  - Incuber 24h à 42-44°C
- J3) Ensemencer avec 500 µL 1 gélose Mac Conkey
  - Incuber à 30-35°C

Incubation : étuve à température contrôlée

Milieu	Lecture
Gélose Mac Conkey (30-35°C)	72 heures

Préparation du témoin négatif : NR.

*b) Résultats attendus*

Le produit satisfait au contrôle si aucune colonie n'est observée ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

**8.4. Etude de stabilité**

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux obtenus au cours de l'étude de stabilité de la suspension buvable d'HCTZ formulée avec du SyrSpend® en poudre.

La limite de  $\pm 10\%$  de variation par rapport à la valeur à T0 a été choisie pour la teneur en spironolactone, le pH et la viscosité.

La stabilité microbiologique (DGAT et DMLT) a aussi été étudiée.

- Stockage 25°C/60% HR, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 24h.
- Stockage +2/+8°C, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 60 jours.
- Stockage +2/+8°C, après ouverture : la suspension buvable est restée stable 21 jours, autorisant la fabrication d'un flacon multidose.

Une étude complémentaire pour valider l'équivalence de stabilité entre la formulation de cette préparation avec du SyrSpend® SF Liquid PH4 neutre comparativement au SyrSpend® en poudre est en cours.

Les données bibliographiques relatives à la stabilité d'une préparation d'hydrochlorothiazide sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 17).

Concentration	Excipient	Stockage	Stabilité	Source
5 mg/mL	SyrSpend <sup>®</sup> Liquid PH4	Réfrigéré (+2/8°C)	90 jours	(62)
5 mg/mL	SyrSpend <sup>®</sup> Liquid PH4	Ambiant (20/25°C)	90 jours	(62)

*Tableau 17 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation d'hydrochlorothiazide*

## 9. Préparation hospitalière de suspension buvable d'hydrocortisone

### 1 mg/mL

L'hydrocortisone est une hormone stéroïde présente naturellement dans l'organisme. Elle est utilisée comme traitement substitutif au cours de l'Insuffisance Surrénalienne (IS), l'hyperplasie surrénalienne, et également comme traitement anti-inflammatoire et immunosuppresseur chez l'enfant et l'adolescent. Il est décrit dans la littérature que l'hydrocortisone possède un effet bénéfique dans la prévention de la DBP chez les NN extrêmement prématurés.

Commercialement, l'hydrocortisone est disponible sous forme de comprimés sécable à 10 mg (HYDROCORTISONE®) pour administration orale, forme galénique inappropriée pour les NN, prématurés, nourrissons et enfants et dont la formulation n'est pas dénuée d'EEN. Aucune formulation orale liquide n'est disponible ou décrite dans la littérature. Afin de pallier ce manque, une suspension buvable d'hydrocortisone a été mise au point.

### 9.1. Généralités

#### 9.1.1. Propriétés physico-chimiques

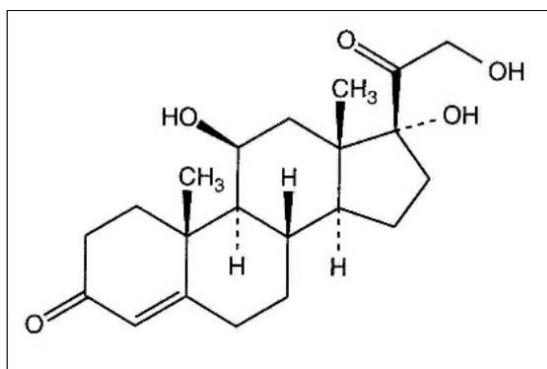


Figure 19 : Structure chimique de l'hydrocortisone

Formule brute:  $C_{21}H_{30}O_5$  (Ph. Eur. 0335) ;

Nom UICPA: (8*S*,9*S*,10*R*,11*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-11,17-dihydroxy-17-(2-hydroxyacétyl)-10,13-diméthyl-2,6,7,8,9,11,12,14,15,16-décahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phénanthrène-3-one ;

Numéro CAS : 50-23-7 (Ph. Eur. 0335) ;

Masse moléculaire : 362,5 g/mol (Ph. Eur. 0335) ;

Point de fusion : 217-220°C (34) ;

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche (Ph. Eur. 0335) ;

logP : 1,6 (63) ;

Solubilité : peu soluble dans l'eau et la plupart des solvants organiques (Ph. Eur. 0335).

### 9.1.2. Classe thérapeutique

Usage oral : glucocorticoïde (24).

Classe ATC : H02AB09 (24).

### 9.1.3. Posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable d'hydrocortisone

Age	Indication	Posologie	Spécialité	Condition de prescription	Source
Population pédiatrique sans critère d'âge ou de poids	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Traitement de substitution :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- IS primitive (maladie d'Addison, surrénalectomie),</li> <li>- IS hypophysaire (syndrome de Sheehan), insuffisances, hypophysaires de causes diverses,</li> <li>- hyperplasie congénitale des surrénales</li> </ul> </li> </ul>	<u>Dose d'entretien :</u> · 12-20 mg/m <sup>2</sup> /j en 2 ou 3 prises (à répartir matin, midi et entre 16 et 18h00).	HYDRO-CORTISONE®* : · cp : 10 mg	Lise I Prescription médicale	(25)
			Hydrocortisone en préparation hospitalière	Hors AMM	
Population pédiatrique sans critère d'âge ou de poids	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Traitement anti-inflammatoire et immunosuppresseurs</li> </ul>	Dose usuelle : · 2,5-15 mg/kg/j en 3 ou 4 prises.	HYDRO-CORTISONE®* : · cp : 10 mg	Hors AMM	(53)
			Hydrocortisone en préparation hospitalière	Hors AMM	
Nourrissons extrêmement prématurés	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Prévention de la DBP</li> </ul>	<u>Dose usuelle :</u> · 1 mg/kg/12h pendant 9-12 jours Puis, · 0,5 mg/kg/j pendant 3 jours	HYDRO-CORTISONE®* : · cp 10 mg	Hors AMM	(53)
			Hydrocortisone en préparation hospitalière	Hors AMM	

\*Contient 1 EEN

*Tableau 18 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable d'hydrocortisone 1 mg/mL*

### 9.1.4. Effets indésirables et contre-indications

A dose physiologique substitutive, aucun effet effets secondaire de l'hydrocortisone n'est à décrire (si arrêt brutal du traitement substitutif risque de décompensation aigue) (24).

L'hydrocortisone est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance (24).

## 9.2. Formulation

### 9.2.1. Formule et dénomination

· Monographie hydrocortisone:

Ph. Eur. en vigueur : 0335.

USP 43 NF 38 page 2228.

· Monographie de la suspension buvable d'hydrocortisone:

Ph. Eur. en vigueur : inexistante.

USP inexistante.

### 9.2.2. Fabrication

#### 9.2.2.1. Matières premières

Formule pour 20 flacons teintés de 30 mL contenant 25 mL de suspension buvable d'hydrocortisone

Composant	Quantité (pour 20 flacons)	Fonction	Référentiel	Laboratoire
<b>Hydrocortisone poudre micronisée</b>	500 mg	Substance active	Ph. Eur. (0335)	INRESA
<b>SyrSpend® SF Liquide PH4*</b>	500 mL	Excipient	NA	FAGRON

Pour la fabrication de la SB d'hydrocortisone, nous utilisons systématiquement de la poudre d'hydrocortisone micronisée. En effet, la solubilité et la vitesse de dissolution sont des facteurs limitants de la biodisponibilité. L'absorption digestive dépend de ces deux paramètres. Pour les médicaments peu solubles, comme l'hydrocortisone, la diminution de la taille des particules de ces médicaments améliore leur vitesse de dissolution ainsi que l'absorption digestive et par conséquent une meilleure biodisponibilité et efficacité clinique (64).

\*Contient du benzoate de sodium (E211) utilisé comme conservateur (<0,1%).

#### 9.2.2.2. Protection du personnel

Selon les BPP, le manipulateur doit respecter les instructions générales et spécifiques d'habillement, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, et le port de gants.

L'hydrocortisone est un produit chimique nocif.

Catégorie 3 : classé CMR GHS 08 : nocif en cas d'ingestion, peut provoquer des symptômes allergiques ou des difficultés respiratoires par inhalation et des allergies cutanées. Ne pas inhaler les poussières, porter un masque, une sur-blouse et des gants appropriés.

### 9.2.2.3. Mode opératoire

Les différentes étapes sont détaillées ci-dessous :

- Nettoyer les 20 flacons de 30 mL en verre brun et leurs bouchons au laveur désinfecteur et faire égoutter.
- Peser 500 mg de poudre d'hydrocortisone. Les transvaser dans un mortier.
- Mélanger par retournement le flacon de SyrSpend® SF Liquide PH4 avant chaque utilisation.
- Mesurer 500 mL de SyrSpend® SF Liquide PH4 dans une éprouvette.
- Triturer l'hydrocortisone micronisée avec une faible quantité de SyrSpend® SF Liquide PH4 contenue dans l'éprouvette afin d'obtenir une pâte homogène. Ensuite, diluer petit à petit jusqu'à la moitié du SyrSpend® SF Liquide PH4 contenu dans l'éprouvette (soit 250 mL).
- Transférer le mélange dans le Robot Mélangeur.
- Rincer le mortier et le pilon avec les 250 mL de SyrSpend® SF Liquide PH4 restant de l'éprouvette Mélanger à vitesse 1 pendant 5 minutes.
- Puis laisser reposer 15 minutes. Ré-mélanger à nouveau rapidement pendant 5 minutes à vitesse 1.
- Conditionner par 25 mL à l'aide d'une seringue à gavage de 60 mL dans les flacons de 30 mL.

### 9.2.2.4. Articles de conditionnement

Article	Référentiel	Laboratoire
<b>Flacon brun en verre de type III multidose</b>	Ph. Eur. En vigueur : 3.2. Récipient 01/2008	LGA
<b>Bouchon inviolable blanc PE/PP</b>	NA	LGA

### 9.2.2.5. Etiquetage

Il doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques.

#### Etiquette : Liste I.

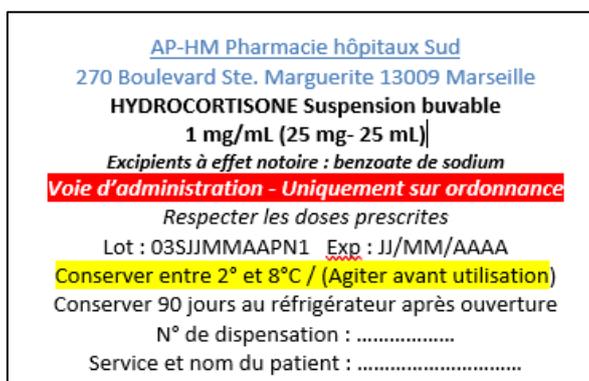


Figure 20 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable d'hydrocortisone 1 mg/mL à l'AP-HM

### 9.2.2.6. Conservation

A l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2°C et 8°C pendant 90 jours après ouverture du flacon.

### 9.2.3. Caractères organoleptiques

Aspect de la suspension : suspension blanchâtre caractérisée par la formation d'agrégats faciles à redisperser après agitation.

## 9.3. Contrôles

### 9.3.1. Teneur

Teneur simple.

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29).

• **Colonne :**

- Phase stationnaire : Colonne STABILY 100 Basic-C18.
- Dimensions : longueur = 250 mm, diamètre = 4,6 mm, taille des particules = 5 µm.

• **Phase mobile :**

- ACN, eau HPLC (40:60).

• **Détection :** Spectrophotomètre à la longueur d'onde 245 nm.

· **Débit** : 1 mL/min.

· **Injection** : 20 µL.

· **Temps** : 25 min

· **Echantillon** (*solution à analyser*) :

- Agiter le flacon.
- Prélever 1 mL d'échantillon de concentration théorique 1 mg/mL, rajouter 9 mL de mélange de solvant M1.
- Mettre aux ultrasons 5 minutes.
- Agiter, centrifuger.

Concentration théorique : 0,1 mg/mL.

· **Standard** (*solution témoin*) : Hydrocortisone Pharmaceutical Secondary Standard PHR1014-500MG

- Peser 20 mg d'hydrocortisone standard, qsp 5 mL de DMSO dans une fiole jaugée.
- Agiter au vortex jusqu'à solubilisation complète de la poudre.
- Prélever 100 µL, rajouter 3,9 mL de mélange de solvant M1.

Concentration théorique : 0,1 mg/mL.

Préparation du mélange de solvant M1:

- Mettre 90 mL de méthanol, ajouter 10 mL d'eau HPLC et 1 mL d'acide acétique glacial.
- Agiter.

· **Conformité du système :**

Paramètre	Critère de conformité	Absence de résultat	Non-conformité
<b>Facteur de rétention K' (= capacity factor)</b>	K' > 2 (FDA)	Possible (pas de front de solvant) = voir responsable technique	Refaire phase mobile et changer colonne, puis relancer
<b>Résolution Rs</b>	Rs > 3 (Hydrocortisone tablets USP)	Possible (1 pic) = voir responsable technique	
<b>Nombre de plateaux théoriques N</b>	N > 3000 (Hydrocortisone API USP)		
<b>Tailing Factor (a+b/2a) T</b>	T ≤ 1,2 (Hydrocortisone API USP)		
<b>Répétabilité (RSD) des 6 injections</b>	2% (Hydrocortisone tablets, USP)		

Pour être conformes, les résultats doivent être compris dans les limites de  $\pm 10\%$  de la concentration annoncée (Ph. Eur. 0335). Pour une suspension buvable à 1 mg/mL, les valeurs normales sont donc comprises entre 0,9 et 1,1 mg/mL.

### 9.3.2. pH

VN = 3,88 – 4,74.

### 9.3.3. Microbiologie

#### 9.3.3.1. Dénombrement microbien des germes classiques

Ph. Eur. en vigueur : 20612.

##### a) Protocole

Préparation des échantillons à analyser : 2 flacons par lot (à effectuer pour chaque flacon)

- Agiter le flacon.
- Mettre 1 mL de la solution dans 4 mL de tampon phosphate pH 7,2 avec du Tween 80.
- Agiter au vortex.
- Ensemencer avec 500  $\mu$ L 1 gélose TSA et 1 gélose Sabouraud.

Préparation du témoin négatif :

- Ensemencer 1 gélose TSA avec 500  $\mu$ L de tampon phosphate pH 7,2.

Incubation : étuves à température contrôlée

Milieu	Lecture
Gélose TSA (30-35°C)	3 jours
Gélose Sabouraud (25°C)	5 jours

b) Résultats attendus

- DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Total (VN < 200 UFC/mL).
- DMLT : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales (VN < 20 UFC/mL).

### 9.3.3.2. Recherche de germes spécifiques

Ph. Eur. en vigueur : 20613.

Dans le cadre de la suspension buvable, la recherche de germes spécifiques concerne *E.Coli*.

a) Protocole

Préparation de l'échantillon : 1 flacon par lot

- J1) Agiter le flacon. Mettre 1 mL de solution dans 9 mL de bouillon TCS avec du Tween 80.
  - Agiter au vortex.
  - Incuber 24h à 30-35°C.
- J2) Homogénéiser le bouillon et transférer 1 mL dans 100 mL de milieu liquide Mac Conkey.
  - Incuber 24h à 42-44°C.
- J3) Ensemencer avec 500 µL 1 gélose Mac Conkey.
  - Incuber à 30-35°C.

Incubation : étuve à température contrôlée

Milieu	Lecture
Gélose Mac Conkey (30-35°C)	72 heures

Préparation du témoin : NR.

b) Résultats attendus

Le produit satisfait au contrôle si aucune colonie n'est observée ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

#### 9.4. Etude de stabilité

Les résultats présentés ci-dessous sont à ceux obtenus au cours de l'étude de stabilité de la suspension buvable d'hydrocortisone formulée avec du SyrSpend® en poudre.

La limite de  $\pm 10\%$  de variation par rapport à la valeur à T0 a été choisie pour la teneur en hydrocortisone, le pH et la viscosité.

La stabilité microbiologique (DGAT et DMLT) a aussi été étudiée.

- Stockage 25°C/60% HR, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 90 jours.
- Stockage +2/+8°C, avant ouverture : NR.
- Stockage +2/+8°C, après ouverture : la suspension buvable est restée stable 90 jours, autorisant la fabrication d'un flacon multidose.

Une étude complémentaire pour valider l'équivalence de stabilité entre la formulation de cette préparation avec du SyrSpend® SF Liquid PH4 neutre comparativement au SyrSpend® en poudre est en cours.

Les données bibliographiques relatives à la stabilité d'une préparation de d'hydrocortisone sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 19).

Concentration	Excipient	Stockage	Stabilité	Référence
2 mg/mL	Inorpha®	Réfrigéré (+2/+8°C)	28 jours	(65)
2 mg/mL	Inorpha®	Ambiant (25°C)	28 jours	(65)
1 mg/mL	SyrSpend® Liquid	Réfrigéré (+4°C)	90 jours	(66)
1 mg/mL	SyrSpend® Liquid	Ambiant (25°C)	90 jours	(66)
2 mg/mL	SyrSpend® Liquid PH4	Réfrigéré (+4°C)	60 jours	(67)
2 mg/mL	SyrSpend® Liquid PH4	Ambiant (23/25°C)	60 jours	(67)
1 mg/mL	Ora-Blend®	Réfrigéré (+4°C)	90 jours	(68)
1 mg/mL	Ora-Blend®	Ambiant (25°C)	90 jours	(68)

*Tableau 19 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation d'hydrocortisone*

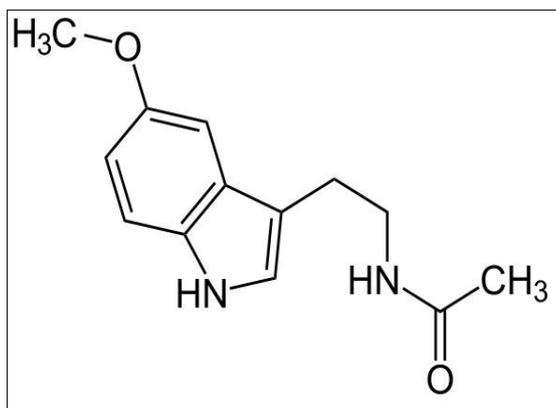
## **10. Préparation hospitalière de suspension buvable de mélatonine 1 mg/mL**

La mélatonine est une hormone naturelle produite par l'organisme. Elle joue un rôle dans le contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme jour – nuit.

La mélatonine est disponible dans le commerce sous la forme de comprimés à Libération Prolongée (LP) à 1 et 5 mg (SLENYTO<sup>®</sup>) et à 2 mg (CIRCADIN<sup>®</sup>) dont la formulation n'est pas dénuée d'EEN. Certaines indications possèdent une AMM chez l'enfant et l'adolescent. Aucune formulation orale liquide n'est disponible sur le marché pharmaceutique. En raison de l'absence de médicaments homologués pour les enfants à base de mélatonine, une formulation a été mise au point afin de répondre aux besoins de la population pédiatrique.

### **10.1. Généralités**

#### **10.1.1. Propriétés physico-chimiques**



*Figure 21: Structure chimique de la mélatonine*

Formule brute : C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (69) ;

Nom UICPA : N-[2-(5-méthoxy-1 H -indol-3-yl)éthyl]acétamide (69) ;

Numéro CAS : 73-31-4 (69) ;

Masse moléculaire : 232.3 g/mol (69) ;

Point de fusion : 116-118°C (69) ;

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ;

logP : 1,6 (69) ;

Solubilité dans l'eau : 2 g/L à 20 °C (69).

#### **10.1.2. Classe thérapeutique**

Usage oral : agoniste des récepteurs de la mélatonine (24).

Classe ATC : N05CH01 (24).

### 10.1.3. Posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de mélatonine

Age	Indication	Posologie	Spécialité	Condition de prescription	Source
Enfant de 6 à 18 ans	Troubles du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neuro-génétiques <sup>(1)</sup>	<p>Dose recommandée :            . 4 à 6 mg/j (PO)  <i>1h avant le coucher et après le repas.</i></p> <p><i>Conseil : procéder à une titration progressive en fonction de l'efficacité et la tolérance :</i>            . 2 mg/j pendant une semaine,            . puis 4 mg/j pendant une semaine,            . puis 6 mg/j.</p>	CIRCADIN® . cp LP: 2 mg	RTU (juillet 2015) ·Prescription initiale par un spécialiste en Neurologie, Pédiatrie, Psychiatrie. ·Renouvellement par tout médecin. ·Ordonnance avec mention « prescription dans le cadre de la RTU ».	(70)
			Mélatonine en préparation hospitalière	Hors AMM	(71)
Enfant de 2 à 18 ans	Insomnies associées au Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis	<p><u>Dose initiale recommandée :</u>            . 2 mg/j</p> <p><u>Si réponse inadéquate :</u>            . 5 mg/j</p> <p><u>Dose maximale:</u>            . 10 mg/j</p> <p><i>En une seule prise par jour, 30 minutes à 1 heure avant le coucher, pendant ou après le repas.</i></p>	SLENYTO® . cp LP: 1 et 5 mg	Liste I Prescription médicale	(25)
			Mélatonine en préparation hospitalière	Hors AMM	
	Trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques <sup>(2)</sup>		SLENYTO® . cp LP: 1 ou 5 mg	RTU (mars 2021) ·Prescription initiale par un spécialiste en Neurologie, Pédiatrie et Psychiatrie. et psychiatres. ·Renouvellement par tout médecin. ·Ordonnance avec mention « prescription dans le cadre de la RTU ».	(72)
			Mélatonine en préparation hospitalière	Hors AMM	

(1) Syndrome de Rett, syndrome de Smith-Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse, troubles du spectre autistique

(2) Syndrome de Rett, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse

Tableau 20 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de mélatonine 1 mg/mL

#### 10.1.4. Effets indésirables et contre-indications

Les effets secondaires de la mélatonine sont peu fréquents et correspondent principalement à des affections du système nerveux (céphalées, sensations vertigineuses, somnolence, migraine, léthargie, hyperactivité psychomotrice), des affections psychiatriques (irritabilité, nervosité, impatience, insomnie, cauchemars, anxiété) ou bien gastro-intestinales (sécheresse et ulcérations buccales, nausées, douleurs abdominales) ou d'autres effets secondaires comme la prise de poids, l'hyperbilirubinémie et HTA (24).

La mélatonine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance (24).

### 10.2. Formulation

#### 10.2.1. Formule et dénomination

· Monographie mélatonine:

Ph. Eur. en vigueur : inexistante.

USP 43 NF 38 page 5143.

· Monographie de la suspension buvable de mélatonine:

Ph. Eur. en vigueur : inexistante.

USP inexistante.

#### 10.2.2. Fabrication

##### 10.2.2.1. Matières premières

Formule pour 60 flacons teintés de 30 mL contenant 25 mL de suspension buvable de mélatonine à 1 mg/mL.

Composant	Quantité (pour 60 flacons)	Fonction	Référentiel	Laboratoire
<b>Mélatonine poudre</b>	1500 mg	Substance active	USP 43 NF 38 (page 5143)	INRESA
<b>SyrSpend® SF Liquide PH4*</b>	1500 mL	Excipient	NA	FAGRON

\*Contient du benzoate de sodium (E211) utilisé comme conservateur (<0,1%).

### 10.2.2.2. Protection du personnel

Selon les BPP, le manipulateur doit respecter les instructions générales et spécifiques d'habillement, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, et le port de gants.

### 10.2.2.3. Mode opératoire

Les différentes étapes sont détaillées ci-dessous :

- Nettoyer les 60 flacons de 30 mL en verre brun et leurs bouchons au laveur désinfecteur et faire égoutter.
- Sur un papier de pesée, peser la quantité de mélatonine nécessaire et imprimer le ticket de pesée. Transférer la poudre dans un mortier.
- Mélanger par retournement le flacon de SyrSpend® SF Liquide PH4 avant chaque utilisation.
- Mesurer dans l'éprouvette 1000 mL SyrSpend® SF Liquide PH4.
- Ajouter une faible quantité du SyrSpend® SF Liquide PH4 dans le mortier (pour éviter la formation de grumeaux) et triturer au pilon pendant 5 minutes jusqu'à obtenir une pâte homogène. Continuer à diluer avec du SyrSpend® SF Liquide PH4 jusqu'à obtenir une suspension concentrée liquide.
- Transvaser la suspension concentrée dans le mélangeur et rincer le mortier avec du SyrSpend® SF Liquide PH4 contenu dans l'éprouvette.
- Dans le mélangeur, verser le reste de SyrSpend® SF Liquide PH4 contenu dans l'éprouvette puis rajouter les 500 mL restants.
- Mettre sur position 1 le mélangeur pendant 5 min afin de mélanger et d'homogénéiser jusqu'à obtenir une suspension homogène.
- Laisser reposer le mélange 15 minutes puis homogénéiser à nouveau pendant 5 minutes.
- Conditionner par fraction de 25 mL dans les flacons en verre brun à l'aide de la seringue à gavage de 60 mL en laissant le robot mélangeur tourner à vitesse minimum.

### 10.2.2.4. Articles de conditionnement

Article	Référentiel	Laboratoire
<b>Flacon brun en verre de type III multidose</b>	Ph. Eur. En vigueur : 3.2. Récipient 01/2008	LGA
<b>Bouchon inviolable blanc PE/PP</b>	NA	LGA

### 10.2.2.5. Etiquetage

Il doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques.

#### Etiquette : Liste I

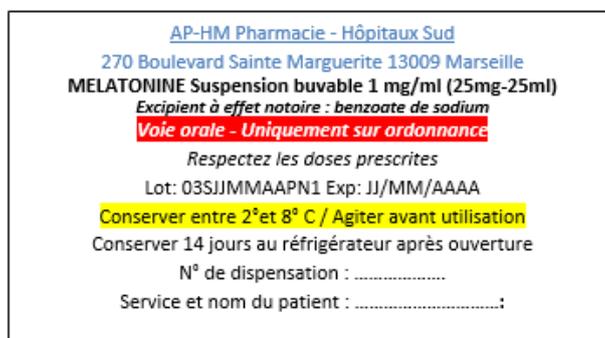


Figure 22 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de mélatonine 1 mg/mL à l'AP-HM

### 10.2.2.6. Conservation

A l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2°C et 8°C pendant 14 jours après ouverture.

### 10.2.3. Caractères organoleptiques

Aspect de la suspension : suspension blanchâtre caractérisée par la formation d'agrégats faciles à redisperser après agitation.

## 10.3. Contrôles

### 10.3.1. Teneur

Teneur simple.

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29).

• **Colonne :**

- Phase stationnaire : Lichrospher 100 RP 18.
- Dimensions : longueur = 250 mm, diamètre = 4,6 mm, taille des particules = 5 µm.

• **Phase mobile :**

- Eau HPLC, méthanol, ACN (50:40:10).

• **Détection :** Spectrophotomètre à la longueur d'onde 230 nm.

• **Débit :** 0,9 mL/min.

· **Température** : 50°C.

· **Injection** : 20 µL.

· **Temps** : 15 min.

· **Echantillon** (solution à analyser) :

- Agiter le flacon.
- Prélever 200 µL d'échantillon de concentration théorique 1 mg/mL, et ajouter 3800 µL de phase mobile.
- Agiter, centrifuger.
- Prélever le surnageant, et le filtrer sur filtre millipore.

Concentration théorique : 50 µg/mL.

· **Standard** (solution témoin) : Melatonine Pharmaceutical Secondary Standard PHR1767-500MG

- Peser 10 mg de mélatonine standard, qsp 200 mL avec de la phase mobile dans une fiole jaugée.

Concentration théorique : 50 µg/mL.

· **Conformité du système** :

Paramètre	Critère de conformité	Absence de résultat	Non-conformité
<b>Facteur de rétention K' (= capacity factor)</b>	$K' > 2$ (FDA)	Possible (pas de front de solvant) = voir responsable technique	Refaire phase mobile et changer colonne, puis relancer
<b>Résolution Rs</b>	$R_s > 4$ (Melatonin Tablets USP)	Possible (1 pic) = voir responsable technique	
<b>Nombre de plateaux théoriques N</b>	$N > 2000$ (FDA)		
<b>Tailing Factor (a+b/2a) T</b>	$T \leq 2$ (FDA)		
<b>Répétabilité (RSD) des 6 injections</b>	2% (Melatonin Tablets USP)		

Pour être conformes, les résultats doivent être compris dans les limites de  $\pm 10\%$  de la concentration annoncée (USP 43 NF 38) Pour une suspension buvable à 1 mg/mL, les valeurs normales sont donc comprises entre 0,9 et 1,1 mg/mL.

### 10.3.2. pH

VN = 4,11 – 5,03.

### 10.3.3. Microbiologie

Le contrôle microbiologique n'est pas effectué sur les suspensions buvables de mélatonine car la méthode n'a pas été validée.

#### 10.3.3.1. Dénombrement microbien des germes classiques

La méthode de dénombrement microbien en surface ne fonctionne pas, un matériel de filtration a été acquis par le LCQ. Une fois les méthodes valides avec cet appareil, les contrôles microbiologiques pourront être réalisés en routine.

De plus, une étude de stabilité pourra être initiée.

#### 10.3.3.2. Recherche de germes spécifiques

NR.

### 10.4. Etude de stabilité

A ce jour aucune étude de stabilité n'a été réalisée pour la suspension buvable de mélatonine. La DLU a été établie sur les données bibliographiques disponibles dans la littérature.

Les données bibliographiques relatives à la stabilité d'une préparation de mélatonine sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 21).

Concentration	Excipient	Stockage	Stabilité	Référence
2 mg/mL	Inorpha <sup>®</sup>	Réfrigéré (+4°C)	126 jours	(73)
2 mg/mL	Inorpha <sup>®</sup>	Ambiant (25°C)	126 jours	(73)
3 mg/mL	SyrSpend <sup>®</sup> SF Liquide	Réfrigéré (+4°C)	90 jours	(66)
3 mg/mL	SyrSpend <sup>®</sup> SF Liquide	Ambiant (25°C)	90 jours	(66)
1 mg/mL	Ora-Blend <sup>®</sup>	Ambiant (23/25°C)	90 jours	(74)
1 mg/mL	Ora-Blend <sup>®</sup> SF	Ambiant (23/25°C)	90 jours	(74)

*Tableau 21 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de mélatonine*

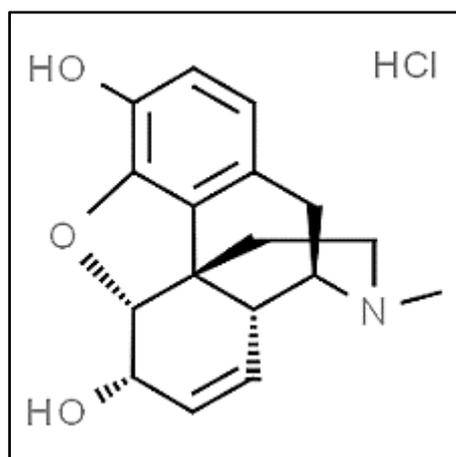
## **11. Préparation hospitalière de solution buvable de morphine chlorhydrate trihydraté 0,2 et 1 mg/mL**

La morphine est un opioïde dont l'action analgésique est dose-dépendante au niveau du Système Nerveux Central (SNC). La morphine possède l'AMM dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible chez l'enfant de plus de 6 mois. Elle est également utilisée dans la prise en charge du syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes.

Commercialement, la morphine est disponible sous différentes formes galéniques et à différents dosages non adaptés à l'utilisation chez les NN. Au sein de l'AP-HM, la morphine est disponible sous forme de préparation hospitalière.

### **11.1. Généralités**

#### **11.1.1. Propriétés physico-chimiques**



*Figure 23 : Structure chimique du chlorhydrate de morphine*

Formule brute : C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub> (75) ;

Nom UICPA : (4R,4aR,7S,7aR,12bS)-3-méthyl-2,4,4a,7,7a,13-hexahydro-1H-4,12-méthanobenzofuro[3,2-e]isoquinoléine-7,9-diol (75) ;

Numéro CAS : 52-26-6 (75) ;

Masse moléculaire : 321,8 g/mol (75) ;

Point de fusion : 200°C (76) ;

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ;

Solubilité dans l'eau de la morphine : 149 mg/L à 20 °C (77).

### 11.1.2. Classe thérapeutique

Usage oral : analgésique opioïde (24).

Classe ATC : N02AA01 (24).

### 11.1.3. Posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de morphine chlorhydrate trihydraté

Age	Indication	Posologie	Prescription	Condition de prescription	Source
Dès la naissance	Traitement du syndrome de sevrage néonatal	<u>Dose initiale recommandée</u> : · 0,04 mg/kg/dose toutes les 3-4 heures (PO)	ORAMORPH® · sol. buv : 10 mg/5mL	Hors AMM	
		<i>Augmentation de 0,04 mg/kg/dose si symptômes non contrôlés</i>	Préparation hospitalière de chlorhydrate trihydraté de morphine	Hors AMM	
Enfant > 6 mois	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	<u>Dose initiale recommandée</u> : · 1,0 mg/kg/j (PO)	ORAMORPH® · sol. buv : 10 mg/5mL	Stupéfiants Durée de prescription limitée à 28 jours Prescription sur ordonnance sécurisée	(25)
		Adapter en fonction des symptômes et signes cliniques	Préparation hospitalière de chlorhydrate trihydraté de morphine	Hors AMM	

Tableau 22 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la solution buvable de chlorhydrate de morphine trihydraté 0,2 et 1 mg/mL

Remarque : 1 mg de sulfate de morphine équivaut à 1 mg de chlorhydrate de morphine.

### 11.1.4. Effets indésirables et contre-indications

Les effets secondaires les plus fréquents lors de l'initiation d'un traitement par une morphine sont : la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements. Ils peuvent être transitoires

mais leur persistance doit faire rechercher une cause associée ou un surdosage. La constipation en revanche ne cède pas à la poursuite du traitement. Tous ces effets sont prévisibles et nécessitent d'être traités (24).

La morphine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la morphine, d'insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle), d'insuffisance hépatocellulaire sévère, d'épilepsie non contrôlée, en association avec la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine (24).

## 11.2. Formulation

### 11.2.1. Formule et dénomination

· Monographie morphine:

Ph. Eur. en vigueur : 0097.

USP 43 NF 38 page 3023.

· Monographie de la solution buvable de morphine:

Ph. Eur. en vigueur : inexistante

USP inexistante.

### 11.2.2. Fabrication

#### 11.2.2.1. Matières premières

· Solution buvable de morphine chlorhydrate trihydraté 0,2 mg/mL

Formule pour 100 flacons teintés de 10 mL contenant 5 mL de solution buvable de morphine.

Composants	Quantité (pour 100 flacons)	Fonction	Référentiels	Laboratoires
<b>Ampoule de chlorhydrate de morphine (100 mg/10 mL)</b>	1 ampoule	Substance active	Ph. Eur. (0097)	AGUETTANT
<b>Eau stérile Versylène®</b>	500 mL	Excipient	Ph. Eur. (1927)	FRESENIUS KABI

- Solution buvable de morphine chlorhydrate trihydraté 1 mg/mL

Formule pour 80 flacons teintés de 10 mL contenant 5 mL de solution buvable de morphine.

Composants	Quantité (pour 80 flacons)	Fonction	Référentiels	Laboratoires
<b>Ampoule de chlorhydrate de morphine (100 mg/10 mL)</b>	1 ampoule	Substance active	Ph. Eur. (0097)	AGUETTANT
<b>Eau stérile Versylène®</b>	100 mL	Excipient	Ph. Eur. (1927)	FRESENIUS KABI

### 11.2.2.2. Protection du personnel

Selon les BPP, le manipulateur doit respecter les instructions générales et spécifiques d'habillement, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, et le port de gants.

### 11.2.2.3. Mode opératoire

- Solution buvable de morphine 0,2 mg/mL

Les différentes étapes sont détaillées ci-dessous :

- Après s'être habillé et muni de gants non stériles, commencer à rincer la verrerie (bêcher + fiole jaugée) avec l'alcool pharméthyl à 96°. Rincer l'ensemble du matériel et des flacons avec de l'eau stérile et laisser sécher. Rincer les gants à l'alcool modifié à 70°.
- Préparer le champ de travail : après avoir disposé les 2 champs stériles sur la paillasse, y déposer la verrerie préalablement désinfectée et procéder au nettoyage des flacons (encolure) à l'aide de compresses stériles imbibées d'alcool modifié à 70° et les déposer à l'envers sur le champ par rangée de 12. Procéder ensuite à la décontamination du reste du matériel : bouchons, aiguilles, seringues, et filtres stériles. Rincer les gants à l'alcool modifié à 70°.
- Verser environ 250 mL d'eau stérile dans la fiole jaugée de 500 mL.
- Casser l'ampoule de Chlorhydrate de Morphine, puis prélever à l'aide d'une seringue de 10 mL munie d'une aiguille 18G rose précisément 10 mL de Chlorhydrate de Morphine. Vider le contenu de la seringue dans la fiole jaugée de 250 mL. Rincer les gants à l'alcool modifié à 70°.
- Compléter précisément la fiole jaugée de 500 mL jusqu'au trait de jauge avec de l'eau stérile.

- Boucher la fiole jaugée avec un papier parafilm et homogénéiser la solution par retournement 10 fois. S'assurer de l'absence de particules en suspension dans la fiole. Rincer les gants à l'alcool modifié à 70°.
- Transvaser la fiole dans le bécher de 500 mL.
- Préparer 9 seringues de 60 mL.
- Prélever ensuite la totalité de la solution avec les 9 seringues, les munir d'un filtre 0,2 µm pour seringue, filtrer et transvaser le tout dans le 2<sup>ème</sup> bécher de 500 mL préalablement rincé à l'alcool pharméthyl à 96°. ne pas oublier de vider chaque filtre en mettant de l'air dans la seringue.
- Prendre la micropipette calibrée au volume de 5 mL montée de sa pipette de 25 mL. Faire 1 ou 2 jets dans le bécher pour préparer la répartition. Ensuite conditionner la solution dans les flacons.
- Boucher les flacons au fur et à mesure et rincer fréquemment les gants à l'alcool modifié à 70°.

· Solution buvable de morphine 1 mg/mL

Les différentes étapes sont détaillées ci-dessous :

- Après s'être habillé et muni de gants non stériles, commencer à rincer la verrerie (bécher + fiole jaugée) avec l'alcool pharméthyl à 96°. Rincer l'ensemble du matériel et des flacons avec de l'eau stérile et laisser sécher. Rincer les gants à l'alcool modifié à 70°.
- Préparer le champ de travail : après avoir disposé les 2 champs stériles sur la paillasse, y déposer la verrerie préalablement désinfectée et procéder au nettoyage des flacons (encolure) à l'aide de compresses stériles imbibées d'alcool modifié à 70° et les déposer à l'envers sur le champ par rangée de 12. Procéder ensuite à la décontamination du reste du matériel : bouchons, aiguilles, seringues, et filtres stériles. Rincer les gants à l'alcool modifié à 70°.
- Verser environ 50 mL d'eau stérile dans la fiole jaugée de 100 mL.
- Casser l'ampoule de Chlorhydrate de Morphine, puis prélever à l'aide d'une seringue de 10 mL munie d'une aiguille 18G rose précisément 10 mL de Chlorhydrate de Morphine. Vider le contenu de la seringue dans la fiole jaugée de 100 mL.
- Se rincer les gants à l'alcool modifié à 70°.
- Compléter précisément la fiole jaugée de 100 mL jusqu'au trait de jauge avec de l'eau stérile.

- Boucher la fiole jaugée à l'aide de papier Parafilm et homogénéiser la solution par retournement 10 fois. S'assurer de l'absence de particules en suspension dans la fiole.
- Se rincer les gants à l'alcool modifié à 70°.
- Transvaser la fiole dans le bécher de 500 mL préalablement nettoyé à l'alcool pharméthyl à 96°.
- Préparer 2 seringues de 60 mL.
- Prélever ensuite la totalité de la solution avec les 2 seringues, les munir du filtre pour seringue, filtrer et transvaser le tout dans le 2<sup>ème</sup> bécher de 500 mL préalablement nettoyé à l'alcool pharméthyl à 96° ne pas oublier de vider chaque filtre 0,2 µm en mettant de l'air dans la seringue .
- Prendre la micropipette calibrée au volume de 1,25 mL montée de sa pipette de 25 ml. Faire 1 ou 2 jets dans le bécher.
- 

#### 11.2.2.4. Article de conditionnement

Articles	Référentiels	Laboratoires
<b>Flacon brun en verre de type III multidoses</b>	Ph. Eur. En vigueur : 3.3 Récipient 01/2008	LGA
<b>Bouchon inviolable blanc PE/PP</b>	NA	LGA

### 11.2.2.5. Etiquetage

Il doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques.

- Solution buvable de morphine 0,2 mg/mL

Etiquette : « **STUPÉFIANTS** »

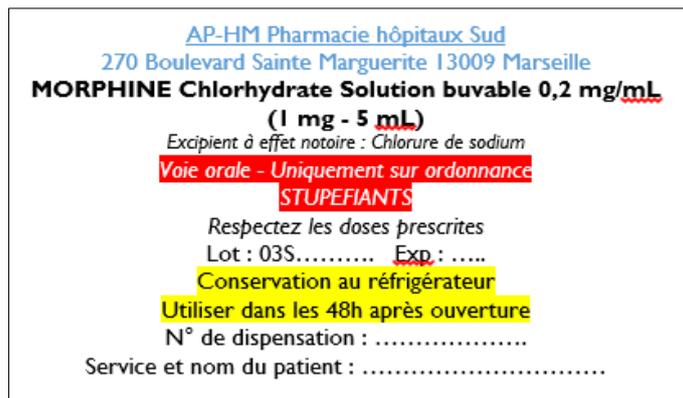


Figure 24: Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de chlorhydrate de morphine 0,2 mg/mL à l'AP-HM

- Solution buvable de morphine 1 mg/mL

Etiquette : « **STUPÉFIANTS** »

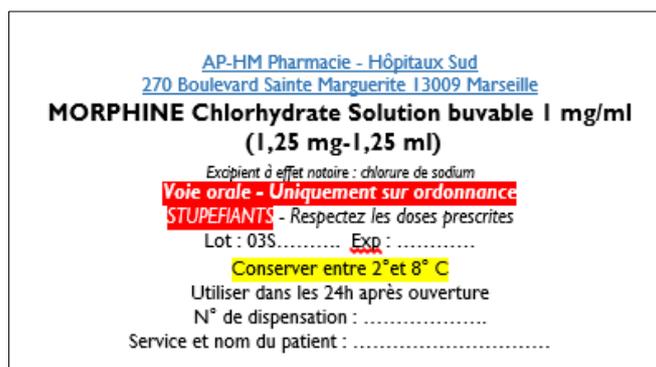


Figure 25 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de chlorhydrate de morphine 1 mg/mL à l'AP-HM

### 11.2.2.6. Conservation

A l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2°C et 8°C :

- Solution buvable 1 mg/mL : à utiliser dans les 24h après ouverture.
- Solution buvable 0,2 mg/mL : à utiliser dans les 48h après ouverture.

### 11.2.3. Caractères organoleptiques

Aspect de la solution : solution limpide incolore.

## 11.3. Contrôles

### 11.3.1. Teneur

Teneur simple.

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29).

• **Colonne :**

- Phase stationnaire : Stability 100-C18.
- Dimensions : longueur = 150 mm, diamètre = 4,6 mm, taille des particules = 5 µm.

• **Phase mobile :**

- Eau (avec du laurylsulfate et du sulfate de sodium), méthanol et ACN (65:20:15).

*Préparation de la solution d'eau avec du laurylsulfate et du sulfate de sodium :*

- . Peser 0,65 g de laurylsulfate + 1,625 g de sulfate de sodium
- . Ajouter 650 mL d'eau pour HPLC (on obtient une solution laurylé à 0,1 % et à 0,25 % de sulfate de sodium)
- . Mélanger à l'agitateur magnétique.
- . Equilibrer le pH de cette solution à 2,5 avec de l'acide sulfurique 0,1M.

• **Détection :** Spectrophotomètre à la longueur d'onde 284 nm.

• **Débit :** 1,5 mL/min.

• **Injection :** 20 µL.

• **Temps :** 25 min.

• **Echantillon (solution à analyser) :**

Solution buvable 0,2 mg/mL	Solution buvable 1 mg/mL
. Prélever 500 µl de solution	. Prélever 200 µl de solution
. Ajouter 500 µl de NaCl 0,9 %.	. Ajouter 1800 µl de NaCl 0,9 %.
. Agiter au vortex	. Agiter au vortex

Concentration théorique : 100 µg/mL.

· **Standard** (solution témoin) : Morphine 0,1 mg/mL in methanol Pharmaceutical Standard LGCAMP0037-09-02

· Prélever 20 µL.

Concentration théorique : 100 µg/mL.

· **Conformité du système :**

Paramètre	Critère de conformité	Absence de résultat	Non- conformité
<b>Facteur de rétention K' (= capacity factor)</b>	$K' > 2$ (FDA)	Possible (pas de front de solvant) = voir responsable technique	Refaire phase mobile et changer colonne, puis relancer
<b>Résolution Rs</b>	$R_s > 2$ (FDA)	Possible (1 pic) = voir responsable technique	
<b>Nombre de plateaux théoriques N</b>	$N > 2000$ (FDA)		
<b>Tailing Factor (a+b/2a) T</b>	$T \leq 2$ (Morphine sulfate USP)		
<b>Répétabilité (RSD) des 6 injections</b>	2% (Morphine sulfate compounded injection USP)		

Pour être conformes, les résultats doivent être compris dans les limites de  $\pm 10\%$  de la concentration annoncée (Ph. Eur. 209006). Pour une suspension buvable à 10 mg/mL, les valeurs normales sont donc comprises entre 9 et 11 mg/mL.

### 11.3.2. pH

VN = 6,0 – 7,4.

### 11.3.3. Microbiologie

#### 11.3.3.1. Dénombrement microbien des germes classiques

Ph. Eur. en vigueur : 20612.

##### a) Protocole

Préparation des échantillons à analyser : 2 flacons par lot (à effectuer sur chaque flacon)

- Agiter le flacon.
- Mettre 1 mL de la solution dans 4 mL de tampon phosphate pH 7,2.
- Agiter au vortex.
- Ensemencer avec 500 µL 1 gélose TSA et 1 gélose Sabouraud.

Préparation du témoin négatif :

- Ensemencer 1 gélose TSA avec 500 µL de tampon phosphate pH 7,2.

Incubation : étuves à température contrôlée.

Milieu	Lecture
TSA (30-35°C)	3 jours
Sabouraud (25°C)	5 jours

b) Résultats attendus

- DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Totaux (VN < 200 UFC/mL).
- DMLT : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales (VN < 20 UFC/mL).

### 11.3.3.2. Recherche de germes spécifiques

Ph. Eur. en vigueur : 20613.

Dans le cadre de la solution buvable, la recherche de germes spécifiques concerne *E.Coli*.

a) Protocole

Préparation de l'échantillon à analyser : 1 flacon par lot

- J1) Agiter le flacon. Mettre 1 mL de solution dans 9 mL de bouillon TCS.
  - Agiter au vortex.
  - Incuber 24h à 30-35°C.
- J2) Homogénéiser le bouillon et transférer 1 mL dans 100 mL de milieu liquide Mac Conkey.
  - Incuber 24h à 42-44°C.
- J3) Ensemencer avec 500 µL 1 gélose Mac Conkey.
  - Incuber à 30-35°C.

Incubation : étuve à température contrôlée

Milieux	Lecture
Gélose Mac Conkey (30-35°C)	72 heures

b) Résultats attendus

Le produit satisfait au contrôle si aucune colonie n'est observée ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

#### 11.4. Etude de stabilité

La limite de  $\pm 10\%$  de variation par rapport à la valeur à T0 a été choisie pour la teneur en morphine, le pH et la viscosité.

La stabilité microbiologique (DGAT et DMLT) a aussi été étudiée.

· Solution buvable de morphine 0,2 mg/mL :

- Stockage 25°C/60% HR, avant ouverture : la solution buvable est restée stable 2 jours.
- Stockage +2/+8°C, avant ouverture : la solution buvable est restée stable 120 jours.

· Solution buvable de morphine 1 mg/mL :

- Stockage 25°C/60% HR, avant ouverture : la solution buvable est restée stable 1 jour.
- Stockage +2/+8°C, avant ouverture : la solution buvable est restée stable 90 jours.

Les données bibliographiques relatives à la stabilité d'une préparation de chlorhydrate de morphine sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 23).

Concentration	Excipient	Stockage	Stabilité	Référence
30 mg/mL	Eau PPI	Ambiant (22°C)	90 jours	(78)
2 mg/mL	Chlorure de sodium	Ambiant (25°C)	6 jours	(79)
0,33 mg/mL	Chlorure de sodium	Réfrigéré (+4°C)	730 jours	(80)
0,33 mg/mL	Chlorure de sodium	Ambiant (25°C)	730 jours	(80)

*Tableau 23 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de morphine*

## 12. Préparation hospitalière de suspension buvable de sildénafil 5 mg/mL

Le sildénafil est un puissant vasodilatateur pulmonaire qui augmente la concentration intracellulaire de guanosine monophosphate cyclique par inhibition sélective de la phosphodiesterase-5, enzyme dégradant le GMPc en GMP. Cette enzyme est présente principalement dans les parois vasculaires pulmonaires et dans les corps caverneux (24).

Chez l'enfant à partir de 1 an et l'adolescent, le sildénafil par voie orale possède une AMM pour le traitement de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP). Le sildénafil est disponible sur la dénomination de REVATIO® sous forme de comprimés à 20 mg et de solution buvable à 10 mg/mL dont la formulation n'est pas dénuée d'EEN (25).

Dans la littérature, l'utilisation du sildénafil hors AMM en pédiatrie dans le cas d'une HTAP post-chirurgicale, ou bien chez les nouveau-nés prématurés ayant une HTAP associée à une DBP semble prometteuse. Une préparation hospitalière a été mise au point afin de répondre aux besoins de la population pédiatrique.

### 12.1. Généralités

#### 12.1.1. Propriétés physico-chimiques

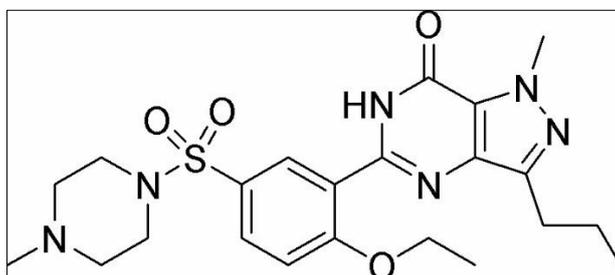


Figure 26 : Structure chimique du sildénafil

Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S (81) ;

Nom UICPA : 5-[2-éthoxy-5-(4-méthylpiperazin-1-yl)sulfonylphényl]-1-méthyl-3-propyl-6 H -pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one (81);

Numéro CAS : 139755-83-2 (81) ;

Masse moléculaire : 474,6 g/mol (81);

Point de fusion : 187-189°C (82) ;

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ;

logP : 1,9 (81)

Solubilité dans l'eau : 4,67 mg/L à 25 °C (81).

### 12.1.2. Classe thérapeutique

Usage oral : médicament utilisé dans les troubles de l'érection (24).

Classe ATC : G04BE03 (24).

### 12.1.3. Posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de citrate de sildénafil

Age	Indication	Posologie	Spécialité	Condition de prescription	Source
Enfant et adolescent de 1 à 17 ans	HTAP	<u>Poids corporel ≤ 20 kg :</u> · 10 mg/j 3 fois/j (PO) = 1 mL de suspension reconstituée	REVATIO®* · cp : 20 mg · solution buvable : 10 mg/mL	Liste I Prescription médicale hospitalière réservée aux spécialistes en cardiologie, médecine interne, et pneumologie.	(25)
		<u>Poids corporel ≥ 20 kg :</u> · 20 mg/j 3 fois/j (PO) = 2 mL de suspension reconstituée	Sildénafil citrate en préparation hospitalière	Hors AMM	
Population pédiatrique sans critère d'âge ou de poids	HTAP post-chirurgicale	<u>Dose initiale recommandée:</u> · 0,5 mg/kg <i>Augmentation toutes les 4 à 6h de 0,5 mg/kg</i>	REVATIO®* · cp : 20 mg · solution buvable : 10 mg/mL	Hors AMM	(83)
		<u>Dose maximale recommandée :</u> · 2 mg/kg /j	Sildénafil citrate en préparation hospitalière	Hors AMM	
Nouveau-nés prématurés	HTAP associée à la DPB	<u>Dose initiale recommandée :</u> · 1 mg/kg	REVATIO®* · cp : 20 mg · solution buvable : 10 mg/mL	Hors AMM	(84)
			Sildénafil citrate en préparation hospitalière	Hors AMM	

\*Contient au moins 1 EEN

Tableau 24 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de sildénafil 5 mg/mL

### 12.1.4. Effets indésirables et contre-indications

Les effets secondaires très fréquents du sildénafil sont : majoration de la toux, douleurs thoraciques, vasodilatation. D'autres fréquent comme, des affections du système nerveux

(céphalées, sensations vertigineuses), des affections vasculaires (rougeurs de la face, bouffées de chaleur), des troubles musculosquelettiques et systémiques (douleurs des membres), et des troubles gastro-intestinaux (nausées, dysepsie) (24).

Le sildénafil est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance, ainsi qu'en association avec les produits dits « donneurs de monoxyde d'azote », en association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, de même en cas de neuropathie optique ischémique antérieure, d'antécédent récent ( $\leq 6$  mois) d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'hypotension, de troubles du rythme non contrôlé, insuffisance hépatique sévère (24).

## 12.2. Formulation

### 12.2.1. Formule et dénomination

· Monographie sildénafil :

Ph. Eur. en vigueur : 2270

USP 43 NF 38 page 4039.

· Monographie de la suspension buvable de sildénafil :

Ph. Eur. en vigueur : inexistante.

USP 43 NF 38 page 4040 (Suspension buvable 2,5 mg/mL).

### 12.2.2. Fabrication

#### 12.2.2.1. Matières premières

Formule pour 30 flacons teintés de 30 mL contenant 25 mL de suspension buvable de sildénafil.

Composant	Quantité (pour 30 flacons)	Fonction	Référentiel	Laboratoire
<b>Sildénafil citrate poudre</b>	5 250 mg	Substance active	Ph. Eur. (2270)	INRESA
<b>SyrSpend® SF Liquide PH4</b>	750 mL	Excipient	NA	FAGRON

\*Contient du benzoate de sodium (E211) utilisé comme conservateur (<0,1%).

La suspension est donc à 7 mg/mL (sildénafil citrate) soit 4,983 mg/mL (sildénafil base).

### 12.2.2.2. Protection du personnel

Selon les BPP, le manipulateur doit respecter les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, et le port de gants.

Le sildénafil est un produit chimique nocif.

Catégorie 2 et 3 / classé GHS 07 / codifié :

- . H315 : provoque une irritation cutanée.
- . H319 : provoque des lésions oculaires graves.
- . H335 : peut irriter les voies respiratoires.

Conseils de prudence :

- . P201 : Se procurer les instructions spéciales avant utilisation.
- . P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage.
- . P308 + P313 : En cas d'exposition prouvée ou suspectée, consulter un médecin.

### 12.2.2.3. Mode opératoire

Les différentes étapes sont détaillées ci-dessous :

- Nettoyer les 30 flacons de 30 mL en verre brun et leurs bouchons au laveur désinfecteur et faire égoutter.
- Peser la matière première sur un papier de pesée et la déposer dans un mortier. Imprimer le ticket de pesée.
- Mélanger par retournement le flacon de SyrSpend<sup>®</sup> SF Liquide PH4 avant chaque utilisation.
- Mesurer 750 mL de SyrSpend<sup>®</sup> SF Liquide PH4<sup>®</sup>.
- Triturer la poudre de sildénafil avec une faible quantité SyrSpend<sup>®</sup> SF Liquide PH4 contenue dans l'éprouvette afin d'obtenir une pâte homogène. Ensuite, diluer petit à petit jusqu'à la moitié du SyrSpend<sup>®</sup> SF Liquide PH4 contenu dans l'éprouvette (soit 250 mL)
- Transférer le mélange dans le mélangeur.

- Rincer le mortier et le pilon avec les 500 mL de SyrSpend® SF Liquide PH4 restant de l'éprouvette. Mettre le mélangeur sur position 1 pendant 5 min minimum afin d'homogénéiser pour obtenir une suspension.
- Laisser reposer le mélange 15 minutes puis homogénéiser à nouveau pendant 5 minutes à vitesse 1.
- Conditionner par fraction de 25 mL dans les flacons en verre brun à l'aide de la seringue à gavage de 60 mL.

#### 12.2.2.4. Article de conditionnement

Article	Référentiel	Laboratoire
<b>Flacon brun en verre de type III multidoses</b>	Ph. Eur. En vigueur : 3.2. Récipient 01/2008	LGA
<b>Bouchon inviolable bakélite blanc</b>	NA	LGA

#### 12.2.2.5. Etiquetage

Il doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques.

#### Etiquette : Liste I.

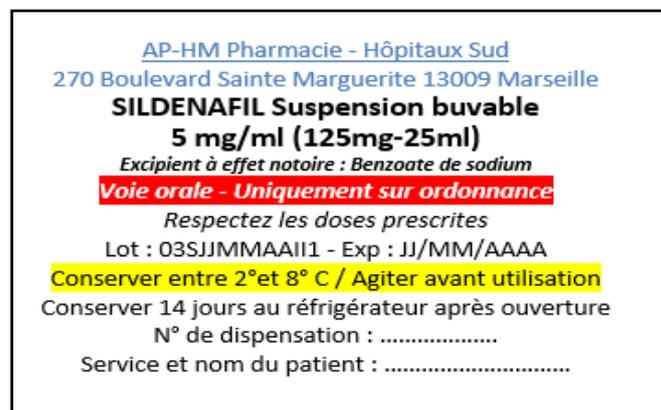


Figure 27 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de sildénafil 5 mg/mL à l'AP-HM

#### 12.2.2.6. Conservation

A l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2°C et 8°C, pendant 6 mois avant ouverture, et 14 jours après ouverture du flacon.

### 12.2.3. Caractères organoleptiques

Aspect de la suspension : suspension blanchâtre caractérisée par la formation d'agrégats faciles à redisperser après agitation.

## 12.3. Contrôles

### 12.3.1. Teneur

Teneur simple.

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29).

· **Colonne :**

- Phase stationnaire : Inertsil C18.
- Dimensions : longueur = 150 mm, diamètre = 4,6 mm, taille des particules = 5 µm.

· **Phase mobile :**

- Phosphate sodique monohydraté, ACN (30:70).

*Préparation de la solution de phosphate sodique monohydraté (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O) :*

- Peser 0,207 g de phosphate sodique monohydraté, ajouter 300 mL d'eau HPLC dans un bécher d'un litre.
- Ajuster le pH à 7 avec de la TEA.

· **Détection :** Spectrophotomètre à la longueur d'onde 228 nm.

· **Débit :** 0,8 mL/min.

· **Injection :** 10 µL.

· **Temps :** 4 min.

· **Echantillon (solution à analyser) :**

- Agiter le flacon.
- Prélever 500 µL d'échantillon de concentration théorique 5 mg/mL, qsp 50 mL de phase mobile dans une fiole jaugée.
- Prélever 500 µL, rajouter 500 µL de phase mobile.
- Agiter au vortex
- Centrifuger.

Concentration théorique : 35 µg/mL de sildénafil citrate.

· **Standard (solution témoin)** : Sildénafil Citrate Pharmaceutical Secondary Standard PHR1807-500MG

- Peser 80 mg de sildénafil standard, qsp 100 mL avec de la phase mobile dans une fiole jaugée.
- Prélever 500 µL, qsp 4,5 mL avec de la phase mobile dans une fiole jaugée.

Concentration théorique : 80 µg/mL de sildénafil citrate.

· **Conformité du système :**

Paramètre	Critère de conformité	Absence de résultat	Non-conformité
<b>Facteur de rétention K' (= capacity factor)</b>	$K' > 2$ (FDA)	Possible (pas de front de solvant) = voir responsable technique	Refaire phase mobile et changer colonne, puis relancer
<b>Résolution Rs</b>	$R_s > 2$ (FDA)	Possible (1 pic) = voir responsable technique	
<b>Nombre de plateaux théoriques N</b>	$N > 2000$ (FDA)		
<b>Tailing Factor (a+b/2a) T</b>	$T \leq 1,3$ (USP, sildenafil tablets)		
<b>Répétabilité (RSD) des 6 injections</b>	2% (USP, sildenafil compounded oral susp.)		

Pour être conformes, les résultats doivent être compris dans les limites de  $\pm 10\%$  de la concentration annoncée (Ph. Eur. 2270). Pour une suspension buvable à 5 mg/mL, les valeurs normales sont donc comprises entre 4,5 et 5,5 mg/mL.

### 12.3.2. pH

VN = 3,70 – 4,52.

### 12.3.3. Microbiologie

#### 12.3.3.1. Dénombrement microbien des germes classiques

Ph. Eur. en vigueur : 20612.

##### a) Protocole

Préparation des échantillons à analyser : 2 flacons par lot (à effectuer pour chaque flacon)

- Agiter le flacon.

- Mettre 1 mL de la solution dans 4 mL de tampon phosphate pH 7,2 avec du Tween 80.
- Agiter au vortex.
- Ensemencer avec 500 µL 1 gélose TSA et 1 gélose Sabouraud.

Préparation du témoin négatif :

- Ensemencer 1 gélose TSA avec 500 µL de tampon phosphate pH 7,2.

Incubation : étuve à température contrôlée

Milieux	Lecture
<b>Gélose TSA (30-35°C)</b>	3 jours
<b>Gélose Sabouraud (25°C)</b>	5 jours

b) Résultats attendus

- DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Totaux (VN < 200 UFC/mL).
- DMLT : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales (VN < 20 UFC/mL).

### 12.3.3.2. Recherche de germes spécifiques

Ph. Eur. en vigueur : 20613.

Dans le cadre de la suspension buvable, la recherche de germes spécifiques concerne *E.Coli*.

a) Protocole

Préparation de l'échantillon : 1 flacon par lot

- J1) Agiter le flacon. Mettre 1 mL de solution dans 9 mL de bouillon TCS avec du Tween 80.
  - Agiter au vortex.
  - Incuber 24h à 30-35°C
- J2) Homogénéiser le bouillon et transférer 1 mL dans 100 mL de milieu liquide Mac Conkey
  - Incuber 24h à 42-44°C
- J3) Ensemencer avec 500 µL 1 gélose Mac Conkey
  - Incuber à 30-35°C

Incubation : étuve à température contrôlée

Milieux	Lecture
<b>Gélose Mac Conkey (30-35°C)</b>	72 heures

Préparation du témoin : NR.

b) Résultats attendus

Le produit satisfait au contrôle si aucune colonie n'est observée ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

#### 12.4. Etude de stabilité

Les résultats présentés ci-dessous sont à ceux obtenus au cours de l'étude de stabilité de la suspension buvable de sildénafil formulée avec du SyrSpend en poudre.

La limite de  $\pm 10\%$  de variation par rapport à la valeur à T0 a été choisie pour la teneur en spironolactone, le pH et la viscosité.

La stabilité microbiologique (DGAT et DMLT) a aussi été étudiée.

- Stockage 25°C/60% HR, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 14 jours.
- Stockage +2/+8°C, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 6 mois.
- Stockage +2/+8°C, après ouverture : la suspension buvable est restée stable 14 jours, autorisant la fabrication d'un flacon multidose.

Une étude complémentaire pour valider l'équivalence de stabilité entre la formulation de cette préparation avec du SyrSpend® SF Liquid PH4 neutre comparativement au SyrSpend® en poudre est en cours.

Les données bibliographiques relatives à la stabilité d'une préparation de de sildénafil sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 25).

Concentration	Excipient	Stockage	Stabilité	Référence
2,5 mg/mL	Ora-Blend®	Réfrigéré (+4°C)	90 jours	(85)
2,5 mg/mL	Ora-Blend®	Ambiant (25°C)	90 jours	(85)

*Tableau 25 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de sildénafil*

## **13. Préparation hospitalière de suspension buvable de spironolactone**

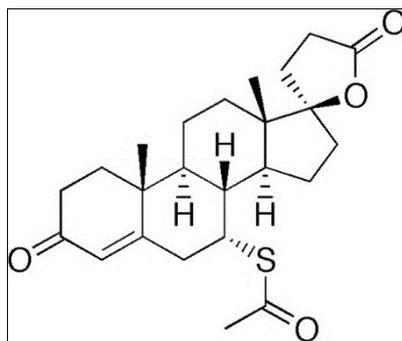
### **5 mg/mL**

La spironolactone est un épargneur de potassium, antagoniste compétitif de l'aldostérone. Ce diurétique est notamment utilisé chez les nouveau-nés, et enfants pour traiter l'HTA et hyperaldostéronisme primaire ou réactionnel (24) .

Commercialement, la spironolactone est disponible sur la dénomination d'ALDACTONE® sous forme de comprimés sécables à 25, 50, et 75 mg pour administration orale, dont le dosage et la forme galénique sont inappropriées chez l'enfant de moins de 6 ans, et pour laquelle la formulation n'est pas dénuée d'EEN (25). Une préparation hospitalière destinée à une population pédiatrique est réalisée afin de pallier le manque de formulation orale adaptée à l'enfant.

### **13.1. Généralités**

#### **13.1.1. Propriétés physico-chimiques**



*Figure 28 : Structure chimique de la spironolactone*

Formule brute :  $C_{24}H_{32}O_4S$  (86);

Nom UICPA : S-[(7*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-10,13-diméthyl-3,5'-dioxospiro[2,6,7,8,9,11,12,14,15,16-décahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phénanthrène-17,2'-oxolane]-7-yl]éthanethioate (86) ;

Numéro CAS : 52-01-7 (86) ;

Masse moléculaire : 416,6 g/mol (86) ;

Point de fusion : 134-135°C (34) ;

Aspect : poudre blanche ;

logP : 2,78 (87) ;

Solubilité dans l'eau : pratiquement insoluble (22 mg/L à 25 °C) (88) ;

Soluble dans la plupart des solvants organiques (89).

### 13.1.2. Classe thérapeutique

Usage oral : diurétique épargneur potassique, antagoniste de l'aldostérone (24).

Classe ATC : C03DA01 (24).

### 13.1.3. Posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de spironolactone

Age	Indication	Posologie	Spécialité	Condition de prescription	Source
Population pédiatrique sans critère d'âge ou de poids	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Hyperaldostéronisme primaire</li> <li>· Hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace</li> <li>· HTA essentielle</li> <li>· Traitement des œdèmes et ascite de l'IC</li> <li>· Traitement du syndrome néphrotique</li> <li>· Thérapeutique adjuvante de la myasthénie pour lutter contre les pertes de potassium</li> </ul>	<u>Dose initiale recommandée :</u> · 1,5 à 3 mg/kg/jour en 1 ou 2 prises (PO)  <u>Dose maximale :</u> · 100 mg/jour (PO)	ALDACTONE®*	Liste II Prescription médicale	(25)
			Spironolactone en préparation hospitalière	Hors AMM	

\*Contient au moins 1 EEN

Tableau 26 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de spironolactone 5 mg/mL

### 13.1.4. Effets indésirables et contre-indications

Les EI fréquents de la spironolactone sont : l'hyperkaliémie (risque majoré en cas de diabète ou d'association aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion), la tension mammaire voire gynécomastie dose-dépendante, les affections gastro-intestinales (intolérance digestive), les affections musculosquelettiques et systémiques (crampes), les affections du système nerveux (sommolence), et les affections de la peau et des tissus cutanés (éruption cutanée) (24).

Elle est contre-indiquée en cas d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale sévère ou aiguë (dysfonctionnement rénal à évolution rapide, anurie), d'insuffisance rénale modérée chez l'enfant, de maladie d'Addison, d'insuffisance hépatique (stade terminal), d'association à d'autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés), d'association au potassium (dehors d'une hypokaliémie) et d'hypersensibilité à la substance (24).

## 13.2. Formulation

### 13.2.1. Formule et dénomination

· Monographie spironolactone :

Ph. Eur. en vigueur : 0688.

USP 43 NF 38 page 4109.

· Monographie de la suspension buvable de spironolactone :

Ph. Eur. en vigueur : inexistante.

USP 43 NF 38 page 4111 (Suspension buvable 5 mg/mL).

### 13.2.2. Fabrication

#### 13.2.2.1. Matières premières

Formule pour 30 flacons teintés de 60 mL contenant 50 mL de suspension buvable de spironolactone.

Composants	Quantité (pour 30 flacons)	Fonction	Référentiels	Laboratoires
<b>Spironolactone poudre micronisée</b>	7,5 grammes	Substance active	Ph. Eur. (0688)	INRESA
<b>SyrSpend® SF Liquide PH4</b>	1500 mL	Excipient	NA	FAGRON

Pour la fabrication de la SB de spironolactone, nous utilisons systématiquement de la poudre de spironolactone micronisée. En effet, la solubilité et la vitesse de dissolution sont des facteurs limitants de la biodisponibilité. L'absorption digestive dépend de ces deux paramètres. Pour les médicaments peu solubles, comme l'hydrocortisone, la diminution de la taille des particules de ces médicaments améliore leur vitesse de dissolution ainsi que l'absorption digestive et par conséquent une meilleure biodisponibilité et efficacité clinique (64).

\*Contient du benzoate de sodium (E211) utilisé comme conservateur (<0,1%).

#### 13.2.2.2. Protection du personnel

Selon les BPP, le manipulateur doit respecter les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, et le port de gants.

La spironolactone est une substance CMR.

Catégorie 2 : classé GHS 08 : codifié :

. H351 : susceptible de provoquer le cancer.

. H360F : peut nuire à la fertilité ou au fœtus.

. H373 : risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.

Conseils de prudence :

. P201 : Se procurer les instructions spéciales avant utilisation

. P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage

. P308 + P313 : En cas d'exposition prouvée ou suspectée : consulter un médecin.

### **13.2.2.3. Mode opératoire**

Les différentes étapes sont détaillées ci-dessous :

- Nettoyer les 30 flacons de 60 mL en verre brun et leurs bouchons au laveur désinfecteur et faire égoutter.
- Peser et préparer la poudre de spironolactone dans un mortier.
- Mélanger par retournement le flacon de SyrSpend® SF Liquide PH4 avant chaque utilisation.
- Préparer une éprouvette avec 500 mL de SyrSpend® SF Liquide PH4.
- Dans un premier temps, la spironolactone est triturée avec une très faible quantité de SyrSpend® SF Liquide PH4 contenue dans l'éprouvette de 500 mL afin d'obtenir une pâte homogène, puis on y ajoute la moitié de l'éprouvette, soit 250 mL.
- Transférer le mélange dans un mélangeur COMBI LGA®.
- Rincer le mortier et le pilon avec les 250 mL de SyrSpend® SF Liquide PH4 restant de l'éprouvette.
- On mesure 1000 mL de SyrSpend® SF Liquide PH4 et on le verse dans le mélangeur.
- Après 10 minutes d'agitation pour homogénéisation on obtient une suspension.
- Le mélange est laissé reposer pendant 15 minutes puis homogénéiser à nouveau pendant 5 minutes.
- Le conditionnement se fait par fraction de 50 mL dans les flacons en verre brun à l'aide d'une seringue à gavage de 60 mL.

#### 13.2.2.4. Articles de conditionnement

Articles de conditionnement	Référentiels	Laboratoires
<b>Flacon brun en verre de type III multidose</b>	Ph. Eur. En vigueur : 3.2. Récipient 01/2008	LGA
<b>Bouchon inviolable blanc PE/PP</b>	NA	LGA

#### 13.2.2.5. Etiquetage

Il doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques.

##### **Etiquette : Liste I**

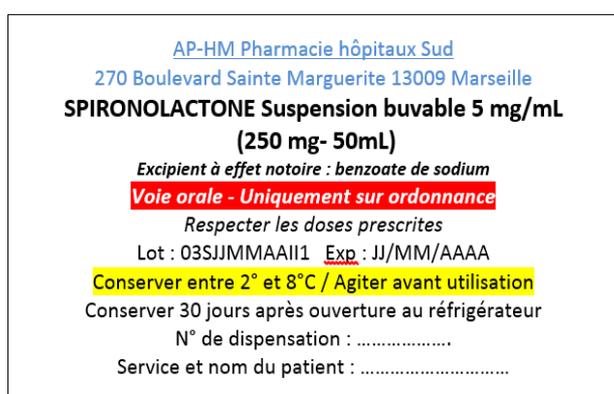


Figure 29 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de spironolactone 5 mg/mL à l'AP-HM

#### 13.2.2.6. Conservation

A l'abri de la lumière et à température comprise entre 2°C et 8°C pendant 90 jours avant ouverture, et 30 jours après ouverture du flacon.

#### 13.2.3. Caractères organoleptiques

Aspect de la suspension : suspension blanchâtre caractérisée par la formation d'agrégats faciles à redisperser après agitation.

### 13.3. Contrôles

#### 13.3.1. Teneur

Teneur simple.

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29).

• **Colonne :**

- Phase stationnaire : Lichrospher 100 RP 18.

- Dimensions : longueur = 250 mm, diamètre = 4,6 mm, taille des particules = 5 µm.
- **Phase mobile** : eau HPLC, méthanol (34:66).
- **Détection** : Spectrophotomètre à la longueur d'onde 254 nm.
- **Débit** : 1,6 mL/min.
- **Injection** : 20 µL .
- **Temps** : 14 min.
  
- **Echantillon** : solution à analyser :
  - Agiter le flacon.
  - Prélever 500 µL d'échantillon de concentration théorique 5 mg/mL et ajouter 9,5 mL de DMSO.
  - Agiter au vortex
  - Centrifuger.

Concentration théorique : 250 µg/mL.

- **Standard** : solution témoin : Spironolactone standard Pharmacopée Européenne S1200000
  - Peser 25 mg de spironolactone standard, qsp 100 mL de méthanol dans une fiole jaugée.
  - Mettre sous agitation magnétique 10 min.

Concentration théorique : 250 µg/mL.

· **Conformité du système** :

Paramètre	Critère de conformité	Absence de résultat	Non-conformité
<b>Facteur de rétention K' (= capacity factor)</b>	$K' > 2$ (FDA)	Possible (pas de front de solvant) = voir responsable technique	Refaire phase mobile et changer colonne, puis relancer
<b>Résolution Rs</b>	$R_s > 2$ (FDA)	Possible (1 pic) = voir responsable technique	
<b>Nombre de plateaux théoriques N</b>	$N > 2000$ (FDA)		
<b>Tailing Factor (a+b/2a) T</b>	$T \leq 2$ (USP, spiro tablets)		
<b>Répétabilité (RSD) des 6 injections</b>	1,5% (USP, spiro tablets)		

Pour être conformes, les résultats doivent être compris dans les limites de  $\pm 5\%$  de la concentration annoncée (USP 43 NF 38). Pour une suspension buvable à 5 mg/mL, les valeurs normales sont donc comprises entre 4,75 et 5,25 mg/mL.

### 13.3.2. pH

VN = 4,18 – 5,11.

### 13.3.3. Microbiologie

#### 13.3.3.1. Dénombrement microbien des germes classiques

Ph. Eur. en vigueur : 20612.

##### a) Protocole

Préparation des échantillons à analyser : 2 flacons par lot (à effectuer pour chaque flacon)

- Agiter le flacon
- Mettre 1 mL de la solution dans 4 mL de tampon phosphate pH 7,2 avec du Tween 80.
- Agiter au vortex.
- Ensemencer avec 500 µL 1 gélose TSA et 1 gélose Sabouraud.

Préparation du témoin négatif :

- Ensemencer 1 gélose TSA avec 500 µL de tampon phosphate pH 7,2.

Incubation : étuves à température contrôlée

Milieux	Lecture
Gélose TSA (30-35°C)	3 jours
Gélose Sabouraud (25°C)	5 jours

##### b) Résultats attendus

- DGAT : Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux (VN < 200 UFC/mL).
- DMLT : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales (VN < 20 UFC/mL).

#### 13.3.3.2. Recherche des germes spécifiques

NR (méthode non validée à ce jour et en cours de validation).

### 13.4. Etude de stabilité

Les résultats présentés ci-dessous sont à ceux obtenus au cours de l'étude de stabilité de la suspension buvable de spironolactone formulée avec du SyrSpend® SF Liquid Cherry.

La limite de ± 10% de variation par rapport à la valeur à T0 a été choisie pour la teneur en spironolactone, le pH et la viscosité.

La stabilité microbiologique (DGAT et DMLT) a aussi été étudiée.

- Stockage 25°C/60% HR, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable moins de 24h.
- Stockage +2/+8°C, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 90 jours.
- Stockage +2/+8°C, après ouverture : la suspension buvable est restée stable 30 jours, autorisant la fabrication d'un flacon multidose.

Les données bibliographiques relatives à la stabilité d'une préparation de spironolactone présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 27).

Concentration	Excipient	Stockage	Stabilité	Référence
5 mg/mL	SyrSpend <sup>®</sup> Liquid PH4	Réfrigéré (+2/+8°C)	60 jours	(62)
5 mg/mL	SyrSpend <sup>®</sup> Liquid PH4	Ambiant (18/26°C)	60 jours	(62)
2,5 mg/mL	SyrSpend <sup>®</sup> Liquid PH4	Réfrigéré (+2/+8°C)	90 jours	(32)
25 mg/mL	Ora-Blend <sup>®</sup>	Réfrigéré (+5°C)	60 jours	(90)
25 mg/mL	Ora-Blend <sup>®</sup>	Ambiant (25°C)	60 jours	(90)
25 mg/mL	Ora-Blend <sup>®</sup> SF	Réfrigéré (+5°C)	60 jours	(90)
25 mg/mL	Ora-Blend <sup>®</sup> SF	Ambiant (25°C)	60 jours	(90)

*Tableau 27 : Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de spironolactone*

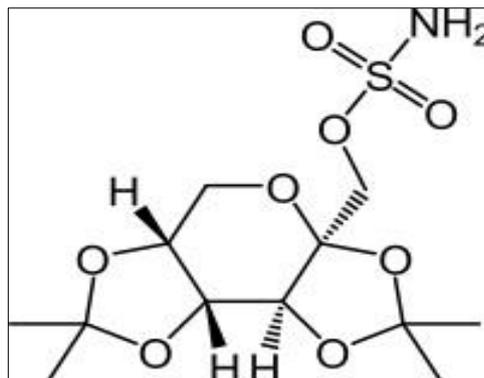
## **14. Préparation hospitalière de suspension buvable de topiramate 6 mg/mL**

Le topiramate est un monosaccharide sulfamate-substitué. Anti-épileptique de deuxième génération, il est utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antiépileptiques, et possède une AMM chez l'enfant dans certaines indications (24).

Commercialement, le topiramate est disponible sur la dénomination d'EPITOMAX® sous forme de comprimés (50, 100 et 200 mg) et de gélules (15, 25, 50 mg) pour administration orale, dont le dosage et la forme galénique sont inappropriés chez l'enfant de moins de 6 ans et pour lequel la formulation n'est pas dénuée d'EEN (25). Aucune formulation orale liquide n'est disponible ou décrite dans la littérature. En raison de l'absence de médicaments homologués pour les enfants à base de topiramate, une formulation a été mise au point afin de répondre aux besoins de la population pédiatrique.

### **14.1. Généralités**

#### **14.1.1. Propriétés physico-chimiques**



*Figure 30 : Structure chimique du topiramate*

Formule brute :  $C_{12}H_{21}NO_8S$  (91) ;

Nom UICPA : [(1R,2S,6S,9R)-4,4,11,11-tétraméthyl-3,5,7,10,12 pentaoxatricyclo  
[7.3.0.0<sup>2,6</sup>] dodécane-6-yle] sulfamate de méthyle (91);

Numéro CAS : 97240-79-4 (91) ;

Masse moléculaire : 339,36 g/mol (91) ;

Point de fusion : 125-126°C (34) ;

Aspect : poudre blanche ;

logP : 0,13 (92) ;

Solubilité dans l'eau : 9,8 mg/mL à 25 °C (93) ;

Soluble dans la plupart des solvants organiques (94).

### 14.1.2. Classe thérapeutique

Usage oral : antiépileptique (24).

Classe ATC : N03AX11 (24).

### 14.1.3. Posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de topiramate

Age	Indication	Posologie	Spécialité	Condition de prescription	Source
Enfant > 6 ans	<u>Monothérapie :</u> · Epilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire · Crises tonico-cloniques généralisées.	<u>Dose initiale recommandée :</u> · 0,5-1 mg/kg/j pendant la 1 <sup>ère</sup> semaine (PO)  Augmenter par palier de 0,5-1 mg/kg/j en 2 prises, par paliers d'1 à 2 semaines  Soit 100 mg/j en fonction de la réponse clinique	EPITOMAX®* · cp pelliculé : 50, 100 et 200 mg · gélule : 15, 25 et 50 mg	Liste I Prescription médicale	(25) (53)
			Topiramate en préparation hospitalière	Hors AMM	(95)
Enfant ≥ 2 ans	<u>Association à d'autres antiépileptiques :</u> · Epilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire · Crises tonico-cloniques généralisées · Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut	<u>Dose initiale recommandée :</u> · 0,5-1 mg/kg/j pendant la 1 <sup>ère</sup> semaine (PO)  Débuter à 25 mg puis par paliers de 0,5-1 mg/kg/semaine jusqu'à 3 à 9 mg/kg/j en 2 prises  <u>Dose maximale recommandée :</u> · 30 mg/kg/j (PO)	EPITOMAX®* · cp pelliculé : 50, 100 et 200 mg · gélule : 15, 25 et 50 mg	Liste I Prescription médicale	(25) (53)
			Topiramate en préparation hospitalière	Hors AMM	(95)
Enfant de 6 à 12 ans	Traitement prophylactique de la migraine	<u>Poids ≥ 20 kg : dose usuelle :</u> · 15 mg/kg/j pendant la 1 <sup>ère</sup> semaine (PO)  Augmenter à 15 mg 2 fois/j pendant 1 semaine ; puis augmenter à 25 mg 2 fois/j pendant 1 semaine ; jusqu'à atteindre la dose cible de 2 à 3 mg/kg/j.  <u>Dose maximale recommandée :</u> · 200 mg/j (PO)	EPITOMAX®* · cp pelliculé : 50, 100 et 200 mg · gélule : 15, 25 et 50 mg	Hors AMM	(53) (96)
			Topiramate en préparation hospitalière	Hors AMM	

Enfants ≥ 12 ans	Traitement prophylactique de la migraine	<u>Dose initiale recommandée :</u> . 25 mg/j en 1 prise le soir puis augmenter la dose de 25 mg/j par paliers de 1 semaine  <u>Dose usuelle :</u> . 100 mg/j en 2 prises (PO)			
---------------------	--	--	--	--	--

\*Contient au moins 1 EEN

*Tableau 28 : Tableau récapitulatif des posologies et indications thérapeutiques de la suspension buvable de topiramate 6 mg/mL*

#### **14.1.4. Effets indésirables et contre-indications**

Les effets secondaires du topiramate sont des affections du système nerveux (troubles cognitifs, paresthésies, céphalées, sensations vertigineuses, somnolence), des affections gastro-intestinales (nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales), des affections psychiatriques (dépression) et une perte ou gain de poids difficile (24).

Le topiramate est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement (24).

## **14.2. Formulation**

### **14.2.1. Formule et dénomination**

· Monographie topiramate :

Ph. Eur. en vigueur : inexistante.

USP 43 NF 38 page 4429.

· Monographie de la suspension buvable de topiramate :

Ph. Eur. en vigueur : inexistante.

USP 43 NF 38 page 4436 (Suspension buvable 20 mg/mL).

## 14.2.2. Fabrication

### 14.2.2.1. Matières premières et excipients

Formule pour 20 flacons teintés de 30 mL contenant 25 mL de suspension buvable de topiramate.

Composant	Quantité (pour 20 flacons)	Fonction	Référentiel	Laboratoire
<b>Topiramate poudre</b>	3 000 mg	Substance active	USP 43 NF 38 (page 4429)	INRESA
<b>SyrSpend® SF Liquide PH4*</b>	500 mL	Excipient	NA	FAGRON

\*Contient du benzoate de sodium (E211) utilisé comme conservateur (<0,1%).

### 14.2.2.2. Protection du personnel

Selon les BPP, le manipulateur doit respecter les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, et le port de gants.

### 14.2.2.3. Mode opératoire

Les différentes étapes sont détaillées ci-dessous :

- Nettoyer les 20 flacons de 30 mL en verre brun et leurs bouchons au laveur désinfecteur et faire égoutter.
- Peser la matière première sur un papier de pesée et la déposer dans un mortier. Imprimer le ticket de pesée.
- Mélanger par retournement le flacon de SyrSpend® SF Liquide PH4 avant chaque utilisation.
- Mesurer 500 mL de SyrSpend® SF Liquide PH4.
- Triturer la poudre de topiramate avec une faible quantité de SyrSpend® SF Liquide PH4 contenue dans l'éprouvette afin d'obtenir une pâte homogène. Ensuite, diluer petit à petit jusqu'à la moitié du SyrSpend® SF Liquide PH4 contenu dans l'éprouvette (soit 250 mL).
- Transférer le mélange dans le mélangeur.
- Rincer le mortier et le pilon avec les 250 mL de SyrSpend® SF Liquide PH4 restant de l'éprouvette.

- Mettre le mélangeur sur position 1 pendant 5 min minimum afin d'homogénéiser pour obtenir une suspension.
- Laisser reposer 10 minutes.
- Re-mélanger à nouveau à vitesse 1 pendant 5 minutes.
- Agiter de nouveau avec une seringue à gavage de 60 mL (prélever et vider plusieurs fois).
- Conditionner par fraction de 25 mL dans les flacons en verre brun à l'aide de la seringue à gavage de 60 mL.

#### 14.2.2.4. Articles de conditionnement

Articles	Référentiels	Laboratoires
<b>Flacon brun en verre de type III multidose</b>	Ph. Eur. En vigueur : 3.2 Récipient 01/2008	LGA
<b>Bouchon inviolable blanc PE/PP</b>	NA	LGA

#### 14.2.2.5. Etiquetage

Il doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques.

#### **Etiquette : Liste I**

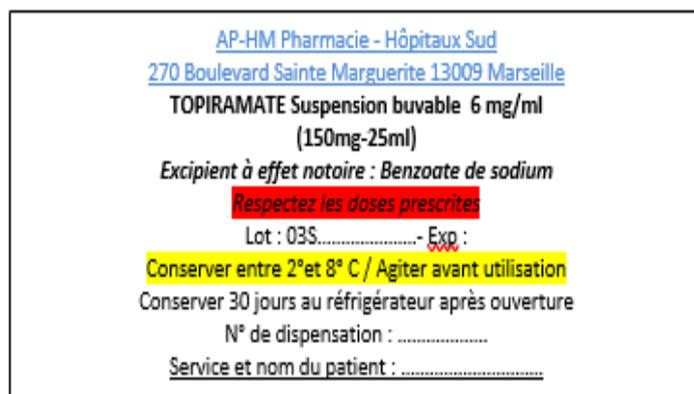


Figure 31 : Etiquette d'une préparation hospitalière de suspension buvable de topiramate 6 mg/mL à l'AP-HM

#### 14.2.2.6. Conservation

A l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2°C et 8°C, pendant 60 jours avant ouverture, et 30 jours après ouverture du flacon.

### 14.2.3. Caractères organoleptiques

Aspect de la suspension : suspension blanchâtre caractérisée par la formation d'agrégats faciles à redisperser après agitation.

## 14.3. Contrôles

### 14.3.1. Teneur

Teneur simple.

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29).

· **Colonne** :

- Phase stationnaire : XTerra.
- Dimensions : longueur = 250 mm, diamètre = 4,5 mm, taille des particules = 5 µm.

· **Phase mobile** : ACN, tampon phosphate (48:52).

· **Détection** : Spectrophotomètre à la longueur d'onde 264 nm.

· **Débit** : 1 mL/min.

· **Injection** : 50 µL.

· **Température** : 52°C.

· **Temps** : 12 min.

· **Echantillon** : solution à analyser :

- Agiter le flacon.
- Prélever 2 mL d'échantillon de concentration théorique 6 mg/mL.
- Ajouter 5 mL d'ACN. Agiter au vortex.
- Ajouter 5 mL d'eau HPLC. Agiter au vortex.
- Prélever 2,4 mL de cette solution, qsp 20 mL de tampon borate dans une fiole jaugée.

Concentration théorique : 0,120 mg/mL (effectuer une dérivatisation).

· **Standard** : solution témoin : Topiramate Pharmaceutical Secondary Standard LGC T540250

- Peser 20 mg de standard, qsp 20 mL d'ACN dans une fiole jaugée.
- Prélever 2,4 mL de cette solution, qsp 20 mL de tampon borate dans une fiole jaugée.

Concentration théorique : 0,120 mg/mL (effectuer une dérivatisation).

*Préparation du tampon borate :*

- Peser 6,25g d'acide borique + 7,50 g de chlorure de potassium, qsp 1 L d'eau HPLC.
- Ajuster le pH à 7,8 avec du NaOH à 1 M.

*Dérivatisation : pour la solution à analyser et la solution témoin (respecter l'ordre pour l'ajout des réactifs) :*

- 500 µl de solution à 0,120 mg/mL.
- 250 µl de TEA.
- Agiter au vortex 1 minute.
- 250 µl de solution de phénylisocyanate.
- Agiter au vortex 5 minutes.
- Mettre à 50°C (étuve) pendant 5 minutes.
- Sortir le tube de l'étuve, agiter au vortex 30 secondes.

Après dérivatisation la concentration théorique de topiramate est de 0,060 mg/mL.

*· Conformité du système :*

Paramètre	Critère de conformité	Absence de résultat	Non-conformité
<b>Facteur de rétention K' (= capacity factor)</b>	$K' > 2$ (FDA)	Possible (pas de front de solvant) = voir responsable technique	Refaire phase mobile et changer colonne, puis relancer
<b>Résolution Rs</b>	$R_s > 1$ (Topiramate API USP)	Possible (1 pic) = voir responsable technique	
<b>Nombre de plateaux théoriques N</b>	$N > 2000$ (FDA)		
<b>Tailing Factor (a+b/2a) T</b>	$T < 2$ (Topiramate compounded oral suspension USP)		
<b>Répétabilité (RSD) des 6 injections</b>	2% (Topiramate compounded oral suspension USP)		

Pour être conformes, les résultats doivent être compris dans les limites de  $\pm 10\%$  de la concentration annoncée (USP 43 NF 38). Pour une suspension buvable à 6 mg/mL, les valeurs normales sont donc comprises entre 5,4 et 6,6 mg/mL.

### 14.3.2. pH

VN = 3,77 – 4,61.

### 14.3.3. Microbiologie

#### 14.3.3.1. Dénombrement microbien des germes classiques

Ph. Eur. en vigueur : 20612.

##### a) Protocole

Préparation des échantillons à analyser : 2 flacons par lot (à effectuer sur chaque flacon)

- Agiter le flacon.
- Mettre 1 mL de la solution dans 4 mL de tampon phosphate pH 7,2 avec du Tween 80.
- Agiter au vortex.
- Ensemencer avec 500 µL 1 gélose TSA et 1 gélose Sabouraud.

Préparation du témoin négatif :

- Ensemencer 1 gélose TSA avec 500 µL de tampon phosphate pH 7,2.

Incubation : étuves à température contrôlée.

Milieu	Lecture
Gélose TSA (30-35°C)	3 jours
Gélose Sabouraud (25°C)	5 jours

##### b) Résultats attendus

- DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Total (VN < 200 UFC/mL).
- DMLT : Dénombrement des Moisissures/Levures Totales (VN < 20 UFC/mL).

#### 14.3.3.2. Recherche de germes spécifiques

Ph. Eur. en vigueur : 20613.

Dans le cadre de la suspension buvable, la recherche de germes spécifiques concerne *E.Coli*.

##### a) Protocole

Préparation de l'échantillon à analyser : 1 flacon par lot

- J1) Agiter le flacon. Mettre 1 mL de solution dans 9 mL de bouillon TCS avec du Tween 80.
- Incuber 24h à 30-35°C.

- J2) Homogénéiser le bouillon et transférer 1 mL dans 100 mL de milieu liquide Mac Conkey.
  - Incuber 24h à 42-44°C.
- J3) Ensemencer avec 500 µL 1 gélose Mac Conkey.
  - Incuber à 30-35°C.

Incubation : étuves à température contrôlée.

Milieu	Lecture
<b>Gélose Mac Conkey (30-35°C)</b>	72 heures

Préparation du témoin : NR.

*b) Résultats attendus*

Le produit satisfait au contrôle si aucune colonie n'est observée ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

#### 14.4. Etude de stabilité

Les résultats présentés ci-dessous sont à ceux obtenus au cours de l'étude de stabilité de la suspension buvable de topiramate formulée avec du SyrSpend® en poudre.

La limite de  $\pm 10\%$  de variation par rapport à la valeur à T0 a été choisie pour la teneur en topiramate, le pH et la viscosité.

La stabilité microbiologique (DGAT et DMLT) a aussi été étudiée.

- Stockage 25°C/60% HR, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 24h.
- Stockage +2/+8°C, avant ouverture : la suspension buvable est restée stable 60 jours.
- Stockage +2/+8°C, après ouverture : la suspension buvable est restée stable 30 jours, autorisant la fabrication d'un flacon multidose.

Une étude complémentaire pour valider l'équivalence de stabilité entre la formulation de cette préparation avec du SyrSpend® SF Liquid PH4 neutre comparativement au SyrSpend® en poudre est en cours.

Les données bibliographiques relatives à la stabilité d'une préparation de topiramate sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 29).

Concentration	Excipient	Stockage	Stabilité	Référence
5 mg/mL	SyrSpend <sup>®</sup> Liquid PH4	Réfrigéré (+2/+8°C)	90 jours	(97)
5 mg/mL	SyrSpend <sup>®</sup> Liquid PH4	Ambiant (20/25°C)	90 jours	(97)

*Tableau 29: Tableau récapitulatif des données bibliographiques des stabilités d'une préparation de topiramate*

---

**III - ENJEUX PRATIQUES ET ORGANISATIONNELS  
PENDANT L'HOSPITALISATION ET LORS DU RELAIS  
VILLE-HOPITAL DES FORMULATIONS ORALES LIQUIDES  
A USAGE PEDIATRIQUE.**

---

## 1. La préparation hospitalière pédiatrique : contexte

La pédiatrie est la spécialité médicale qui a pour objet la prévention, le diagnostic, et le traitement des maladies infantiles du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent.

### 1.1. Les particularités de la population pédiatrique

La population pédiatrique correspond à l'ensemble des personnes de moins de 18 ans, c'est-à-dire de la naissance à l'âge de 17 ans inclus. Cependant, la physiologie d'un adolescent de 17 ans est très proche de celle d'un adulte et est très différente de celle d'un enfant et plus encore d'un NN (98). En effet, il s'agit d'une population très hétérogène qui présente de nombreuses spécificités et diffère de l'adulte en termes de corpulence et de variations physiologiques modifiant les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. La compréhension de ces modifications physiologiques qui ont lieu lors du développement de l'enfant est nécessaire pour comprendre les différents schémas posologiques (99).

#### 1.1.1. Classes d'âge

La population pédiatrique est répartie selon plusieurs classes d'âge dont la répartition peut différer selon les institutions.

Selon l'EMA (98), la population pédiatrique se compose de plusieurs classes qui correspondent à des stades de développement différents.

Classes d'âges	Age
<b>Nouveau-né prématuré</b>	< 37 semaines de gestation
<b>Nouveau-né à terme</b>	0 à 28 jours
<b>Nourrisson et le petit enfant</b>	1 à 23 mois
<b>Enfant</b>	2 à 11 ans
<b>Adolescent</b>	12 à 17 ans inclus

Tableau 30 : Répartition de la population pédiatrique selon l'EMA

Selon l'OMS, la classe des enfants de 2 à 11 ans peut être divisée en deux sous-classes en fonction de l'aptitude à avaler en toute sécurité les formes pharmaceutiques orales, notamment les Formes Orales Solides (FOS) telles que les comprimés ou les gélules, avec les enfants préscolarisés (2 à 5 ans) et les enfants scolarisés (6 à 11 ans).

Les Formes Orales Solides (FOS) sont contre-indiquées avant l'âge de 6 ans à cause du risque de fausse-route lié à la difficulté de déglutition des FOS avant cet âge (100). En effet, la capacité de déglutition ne devient mature qu'à partir de 6 ans, une fois que le développement anatomique et la maturation du SNC sont terminés.

### **1.1.2. Pharmacocinétique**

Le médicament subit une succession de processus répartis en 4 étapes au moment de son administration : absorption, distribution, métabolisme et élimination. Il est important de comprendre ces différents mécanismes puisqu'ils vont en partie conditionner le choix de la formulation d'un médicament (voie, forme pharmaceutique, dosage, et fréquence d'administration).

Les variations physiologiques qui ont lieu au cours du développement de l'enfant induisent des modifications de ces paramètres pharmacocinétiques de manière significative au cours des premières années, et particulièrement durant les premiers mois de vie. C'est la raison pour laquelle, les posologies pédiatriques ne peuvent pas être déterminées directement à partir des posologies adaptées à l'adulte (99) (101).

La majorité des médicaments prescrits en pédiatrie sont des formes pharmaceutiques orales, ainsi nous aborderons uniquement la pharmacocinétique du médicament absorbé par voie orale.

#### **1.1.2.1. Absorption**

L'absorption est dépendante de plusieurs facteurs physiologiques liés au patient et des propriétés physico-chimiques du médicament.

La résorption digestive est fonction de différents paramètres et est de manière générale diminuée par rapport à l'adulte (99)(101) :

- La sécrétion d'acide gastrique est plus faible chez le NN se traduisant par un pH gastrique plus élevé et qui par la suite diminue pour atteindre les valeurs de l'adulte vers l'âge de 2 ans ;
- Un temps de vidange gastrique et de transit intestinal prolongé de manière générale qui atteint une valeur normale vers 6 à 8 mois ;
- Une sécrétion d'acides biliaires produite en faible quantité chez le NN pour atteindre progressivement un taux de production similaire à celle de l'adulte. Cette sécrétion est essentielle puisque la solubilité d'un PA augmente avec celle-ci. Par conséquent, cette différence de concentration peut entraîner une baisse de l'absorption des formes

pharmaceutiques orales chez les nourrissons, et chez les jeunes enfants, notamment l'absorption de PA présentant une faible solubilité.

- Les sécrétions exocrines du pancréas sont plus faibles chez les jeunes enfants et atteignent les valeurs physiologiques vers l'âge de 2 ans. Ce paramètre a une influence sur la capacité à absorber des principes actifs très liposolubles.

#### **1.1.2.2. Distribution**

La distribution du médicament est fonction de la proportion des compartiments de l'organisme, et de la liaison du PA aux protéines plasmatiques.

La dimension des compartiments hydriques et lipidiques influence la distribution des médicaments. Chez l'enfant, la proportion d'eau représente plus de 75% du poids corporel à la naissance, et diminue pour atteindre 60% vers l'âge de 1 an, équivalente à celle de l'adulte. Il en découle un volume de distribution plus important pour les molécules hydrosolubles. La proportion de masse grasse constitue 15% du poids du corps chez le NN, augmente vers l'âge de 1 an et dépasse celle de l'adulte puis diminue vers l'âge de 10 ans et représente 18% du poids corporel. Il en découle un volume de distribution qui varie au cours du développement de l'enfant, plus ou moins important en fonction de la molécule.

La liaison aux protéines plasmatiques est diminuée chez l'enfant de moins de 1 an, il en découle une fraction libre plus élevée. Cette forme libre est diffusible, et peut gagner les tissus à son site d'action, et ainsi être à l'origine d'effets attendus, ou secondaires (101).

#### **1.1.2.3. Métabolisme**

Le métabolisme dépend du PA et varie également avec l'âge. En effet, la maturation des différentes voies métaboliques se fait avec une cinétique différente. Certaines voies sont matures dès la naissance, d'autres sont plus importantes que chez l'adulte, ou bien sont diminuées (101).

#### **1.1.2.4. Elimination**

L'élimination des médicaments se fait principalement par les reins. L'élimination rénale est diminuée chez le nouveau-né en raison de l'immaturation du rein. Cette diminution de l'excrétion rénale des médicaments explique l'utilisation de posologies plus faible que chez l'adulte et des intervalles de dose augmentés (101).

## 1.2. Choix de la formulation

Parmi les différentes voies d'administration, la voie orale est préconisée. En effet, la voie d'abord intraveineuse présente un risque infectieux, un risque d'erreur de dilution lors du calcul préliminaire des doses à administrer, en plus des difficultés techniques liées à la corpulence de l'enfant (faible épaisseur du tissu adipeux et petit diamètre des veines). La voie rectale présente une résorption lente et aléatoire et reste réservée aux cas exceptionnels lorsqu'aucune autre voie d'abord n'est envisageable. Les voies, intramusculaire et cutanée, ne sont pas utilisées en raison de leur faible résorption qui est aléatoire. De plus, la voie intramusculaire est une voie d'abord très douloureuse notamment chez le nouveau-né et le petit enfant (masses musculaires plus faibles que chez l'adulte).

Selon l'EMA, les caractéristiques idéales d'une formulation pédiatrique sont (100) :

- Fréquence d'administration minimale ;
- Forme adaptée à tous les âges des différentes classes de la population pédiatrique ;
- Minimum d'impact sur le quotidien ;
- Minimum d'excipients possibles et non toxiques ;
- Efficacité, facilité et sécurité lors de l'administration ;
- Facilité de production et stabilité ;
- Viabilité commerciale et faible coût.

Par conséquent la voie orale est la voie la plus adaptée à la population pédiatrique. Avant l'âge de 6 ans, ce sont les formes liquides qui sont privilégiées, après cet âge, les formes solides (comprimés ou gélules) peuvent être utilisées (102).

Le choix de la forme pharmaceutique est un point capital. Les formes galéniques pour usage oral pédiatrique, liquide ou solide présentent des avantages et inconvénients.

### **1.2.1. Forme Orale Liquide (FOL)**

Les FOL présentent différents avantages, dont la possibilité d'adaptabilité des doses à administrer grâce à la variabilité du volume à mesurer. En effet, les posologies pédiatriques sont dépendantes du poids ou de la surface corporelle, ainsi les doses fluctuent grandement. De plus, celles-ci ne présentent pas de problème de désagrégation et présentent une résorption rapide. Certains excipients associés au PA, comme des agents aromatisants ou sucrants permettent de masquer le goût de celui-ci, ce qui permet d'obtenir une palatabilité et ainsi une meilleure compliance, notamment chez l'enfant de plus de 6 ans. Il existe de nombreuses données bibliographiques disponibles sur la base de données Stabilis<sup>®</sup> concernant les excipients prêts à l'emploi utilisés dans la fabrication des FOL.

En revanche, un risque d'erreur d'administration peut exister, il convient d'utiliser un dispositif d'administration adapté au volume à administrer (seringues, pipettes, cuillères-mesures graduées). La présence d'EEN et de conservateurs quasiment obligatoires représentent un inconvénient.

Les préparations de FOL multidoses ont une stabilité limitée (3 mois au réfrigérateur par exemple) limitant leur utilisation notamment à cause du risque de contamination.

### **1.2.2. Forme Orale Solide (FOS)**

Les FOS présentent comme avantage de permettre l'administration d'une dose précise unitaire et écarte le risque d'erreur d'administration, leur formulation ne contient pas de conservateur et leur stabilité est longue (un an à température ambiante par exemple).

Cependant, les comprimés et gélules peuvent être gros et donc difficiles à avaler. Les comprimés peuvent être amenés à être coupés ou scindés en deux moitiés voire plus (absence d'affirmation de la dose exacte administrée), les gélules doivent parfois être ouvertes dans un liquide avant administration (aucune assurance sur la répartition du PA dans la solution obtenue) et peuvent contenir des EEN dans leur formulation. Une nutrition entérale peut-être nécessaire dès la naissance chez certains nouveau-nés et l'administration de FOS entraîne une réflexion quant à l'utilisation de ces formes. Au regard de ces différents inconvénients, l'incapacité des enfants de moins de 6 ans à avaler ces formes liées au risque de fausse route est le principal. De plus, il existe peu de données bibliographiques sur la pratique d'administration des FOS chez l'enfant.

### 1.2.3. Bioéquivalence

La bioéquivalence entre deux médicaments contenant le même PA est démontrée au travers d'une étude de biodisponibilité. Ils sont considérés comme bioéquivalents s'ils sont thérapeutiquement équivalents, c'est-à-dire si leur biodisponibilité (quantité de PA disponible et vitesse à laquelle il atteint la circulation sanguine) après administration d'une dose identique par la même voie d'administration chez un certain nombre de sujets sains présélectionnés est suffisamment similaire pour conclure à une efficacité et sécurité identiques (103).

Lors de cette étude de biodisponibilité les paramètres pharmacocinétiques suivis sont les suivants (104):

- Aire sous la courbe de la concentration plasmatique de la Substance Active (SA) en fonction du temps (AUC). Ce paramètre mesure le taux d'absorption du PA ;
- Concentration plasmatique maximale de la substance active ( $C_{max}$ ), au temps où celle-ci est observée ( $T_{max}$ ). Ce paramètre mesure la vitesse d'absorption de la SA.

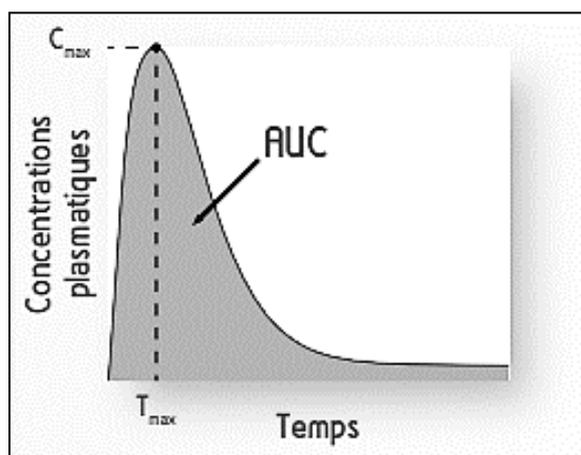


Figure 32 : Courbe des concentrations plasmatiques au cours du temps (ANSM, 2012)(103)

La bioéquivalence entre les deux médicaments est démontrée si l'intervalle de confiance à 90% des résultats de ces différents paramètres pharmacocinétiques se trouve dans l'intervalle [80% ; 125%] (103).

L'EMA décrit une ligne directrice sur les exigences de l'investigation d'une étude de bioéquivalence et l'interprétation des résultats (105). L'étude est réalisée chez un groupe de volontaires sains sélectionnés en amont afin de diminuer la variabilité non liée à la différence entre les deux médicaments, et doit être le plus homogène possible (âge, sexe, corpulence, facteurs environnementaux etc.). Il s'agit d'un essai croisé, c'est-à-dire que les sujets sont leurs propres témoins. Les périodes de traitements où le médicament est administré en dose unique à jeun (dans certains cas bien définis, l'essai peut se réaliser avec la prise de nourriture) doivent être séparées par une période de sevrage (sans traitement).

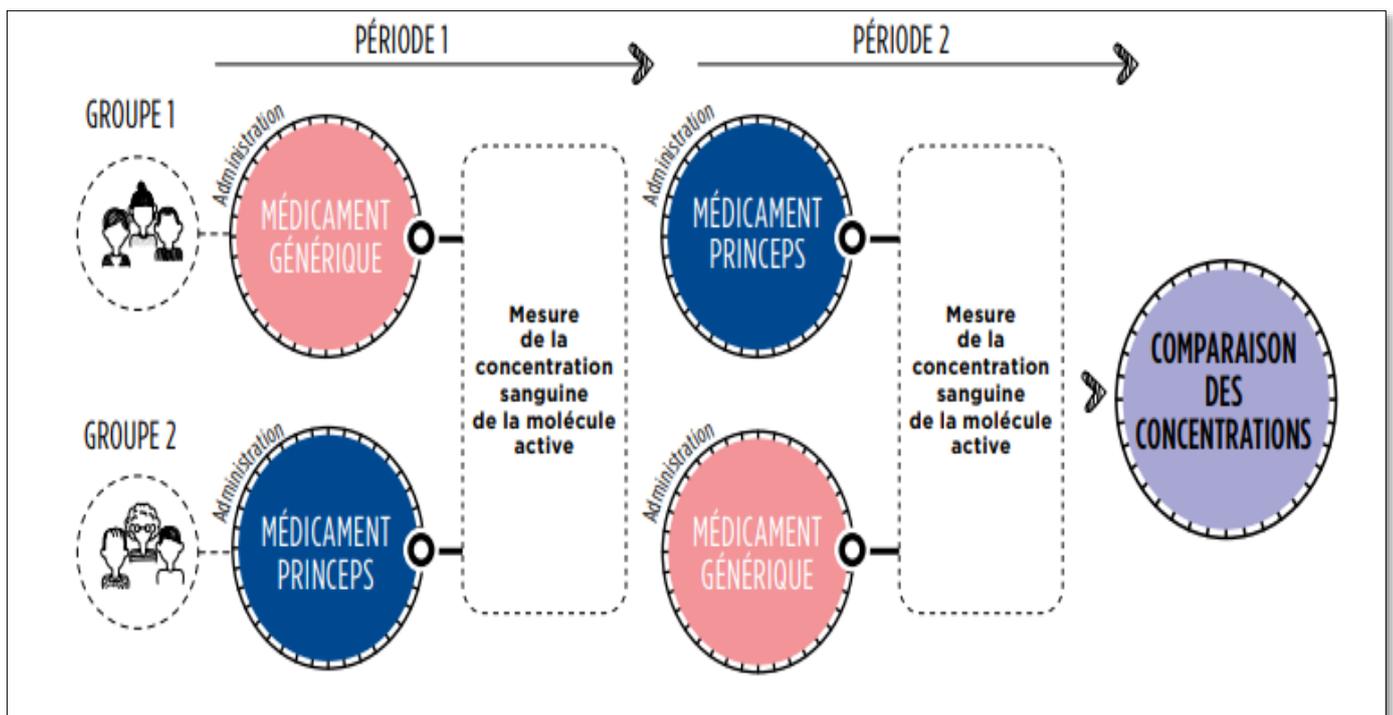


Figure 33 : Schéma standard d'une étude de bioéquivalence (Ministère de la santé, 2016) (106)

Une nouvelle formulation pharmaceutique d'un médicament doit réglementairement faire l'objet d'une approbation de la bioéquivalence entre le médicament test et de la spécialité déjà existante.

Pour l'AUCD, une étude menée sur 24 volontaires sains, a conclu à une bioéquivalence entre la formulation liquide d'URSOFALK® et celle sous forme de comprimé. Chaque patient a reçu une dose de 750 mg par jour d'AUCD *per os* : dans un premier temps, en une seule prise, sous forme de suspension buvable (concentration de 50 mg/mL) soit 15 mL en une prise unique, puis

dans un second temps après une période de sevrage de 14 jours, 3 gélules de 250 mg pendant 13 jours selon un schéma croisé (107).

En pratique, lorsque l'on passe d'une forme orale sèche existante à une préparation liquide cette démonstration de bioéquivalence n'est pas réalisée.

### **1.3. Formulation orale liquide**

#### **1.3.1. Propriétés physico-chimiques**

Les propriétés physico-chimiques d'une préparation liquide pour usage oral pédiatrique nécessitent de présenter des conditions d'osmolalité, de pH et de viscosité particulières.

##### **1.3.1.1. Osmolalité**

La concentration osmolaire se définit par la concentration de particules osmotiquement actives en solution. Elle peut s'exprimer par le nombre d'osmoles de soluté par kilogramme de solution (mOsm/kg), on parle d'osmolalité ou par le nombre d'osmoles par litre de solution, correspondant à l'osmolarité qui s'exprime en mOsm/L.

L'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) recommande que l'osmolalité des formulations orales pédiatriques ne dépasse pas 450 mOsm/kg.

L'hyperosmolarité est définie par une osmolarité supérieure à celle du plasma (280 à 310 mOsm/L). L'administration par voie orale de médicaments hyperosmolaires a été associée à diverses complications gastro-intestinales (intolérance alimentaire, temps de vidange gastrique retardé, agression gastro-intestinale pouvant évoluer en nécrose et entraîner une perforation intestinale). L'Entérocolite Nécrosante Néonatale (ECN) affecte en particulier les nouveau-nés prématurés ou ayant un très faible poids à la naissance. Cette pathologie est responsable d'une morbi-mortalité élevée (108). Cependant, la corrélation entre l'ECN et l'hyperosmolarité provient de données limitées (109). C'est la raison pour laquelle, la connaissance de l'osmolalité des médicaments administrés par voie orale notamment les FOL est importante puisqu'elle permet d'établir des directives de dilution, afin de réduire l'osmolalité et de supprimer ou réduire au maximum l'agression de la muqueuse gastro-intestinale (110).

### **1.3.1.2. pH**

Le pH a un rôle important dans la solubilisation du PA, et sa valeur optimale diffère selon la molécule active. La dégradation chimique d'un PA peut être influencée par le pH. Ainsi, des valeurs extrêmes de pH peuvent être responsables d'une dégradation plus ou moins importante du PA. La plupart des véhicules prêts à l'emploi sont tamponnés à un pH légèrement acide (environ 4). Certains principes actifs sont dégradés en conditions acides et ne peuvent donc pas être formulés dans la plupart des véhicules prêts à l'emploi. Par conséquent, il est d'autant plus important de tenir compte du pH des véhicules de suspension lors du choix de la formulation d'une préparation afin d'en assurer une stabilité maximale (111).

### **1.3.1.3. Viscosité**

La viscosité est tout aussi importante lors du choix de la formulation d'une préparation pharmaceutique. En effet, la viscosité d'une préparation évolue au cours du temps et par conséquent la distribution des particules de PA au sein de la préparation évolue également. Une viscosité importante permet une sédimentation lente et un meilleur maintien en suspension du PA. Elle permet une remise en suspension plus rapide de celui-ci et nécessite ainsi une agitation moindre avant utilisation (112).

Le véhicule de suspension doit permettre d'obtenir une FOL homogène. C'est-à-dire que le PA doit pouvoir rester assez longtemps en suspension pour permettre un dosage précis, la suspension doit être fluide pour être facilement prélevée, et le sédiment formé ne doit pas se compacter et doit pouvoir se disperser facilement.

## **1.3.2. Véhicule de suspension**

Selon la Pharmacopée Européenne, les suspensions buvables sont définies comme des préparations liquides obtenues par dispersion d'un ou plusieurs PA solides dans une phase aqueuse liquide.

Les véhicules de suspension permettent la mise en suspension des PA pour une administration orale. Ces véhicules de suspension prêts à l'emploi permettent la mise en forme pharmaceutique d'une préparation de FOL à usage pédiatrique de manière sécuritaire, et efficace. Ils constituent un véritable atout pour le pharmacien. Ces véhicules de suspension doivent permettre d'obtenir un mélange homogène adapté à la population pédiatrique en conférant une stabilité physico-chimique, notamment un pH tamponné, une osmolalité adéquate à la population cible et une

stabilité microbiologique permettant la formulation de multidoses. Il existe plusieurs véhicules de suspension commercialisés, tel qu'Ora-Blend® SF, Inorpha®, SyrSpend® SF (cherry), SyrSpend® SF (neutre), SyrSpend® poudre et le Sirop simple. Ces véhicules présentent une composition différente résumée dans le tableau suivant (113) :

Véhicules	Sirop simple Cooper®	Inorpha®	Ora-Blend® SF	SyrSpend® SF Liquid (sans arôme)	SyrSpend® SF Liquid Cherry	SyrSpend® poudre
Osmolalité	> 1000 mOsm/kg	170 mOsm/kg	> 1000 mOsm/kg	< 50 mOsm/kg	< 50 mOsm/kg	< 50 mOsm/kg
pH		≈ 4,7	≈ 4,2	≈ 4,2	4,2	≈ 4,2
Agent de suspension		Hydroxy-éthylcellulose	Cellulose microcristalline, Carboxyméthyl-cellulose sodique, Gomme xanthane, Carraghénane	Amidon de maïs modifié	Amidon de maïs modifié	Amidon de maïs modifié
Anti-cristallisation		Glycérol*	Glycérol*			
Anti-oxydant, tampon, autres		Acide citrique Citrate de sodium	Sulfate de calcium, Phosphate trisodique, Acide citrique, Phosphate de sodium	Acide citrique, Citrate de sodium, Acide malique	Acide citrique, Citrate de sodium, Acide malique	Acide citrique, Citrate de sodium
Conservateur	<u>Parabènes :</u> Méthyl-4-hydroxybenzoate (0,08%)* Propyl-4-hydroxybenzoate (0,02%)*	Sorbate de potassium* (0,33% max)	Sorbate de potassium* <u>Parabènes :</u> Méthyl-4-hydroxybenzoate* Propyl-4-hydroxybenzoate*	Acide benzoïque* (0,056% max)	Acide benzoïque* (0,056% max)	
Agent anti-moussant			Siméticone	Siméticone	Siméticone	
Edulcorant	Sucrose (saccharose)*	Sucralose	Sucrose (saccharose)*, Sorbitol*	Sucralose	Sucralose	Sucralose
Aromatisant		Arôme caramel	Arôme agrume/cerise		Arôme cerise	
Agent masquant l'amertume		Oui				
Autre	Propylène glycol 0,9%*					
Excipient à effet notoire*	1	2	6	1	1	Aucun

Tableau 31 : Tableau récapitulatif de la composition de six véhicules de suspension prêts à l'emploi

Au vu de la différence de composition des véhicules de suspension présentés ci-dessus, il est nécessaire de privilégier le SyrSpend® ou l'Inorpha®. En effet, l'Ora-blend SF® ne respecte pas la recommandation d'osmolalité nécessaire pour une administration orale à usage pédiatrique (osmolalité Ora-blend® > 1000 mOsm/kg).

Au sein de l'AP-HM, l'ensemble des Préparations Hospitalières Buvables Pédiatriques (PHBP) est réalisé avec du SyrSpend® Liquid SF (neutre). En effet, le SyrSpend® Liquid SF (neutre) présente un pH à 4, une faible osmolalité (pas d'effets gastro-intestinaux secondaires), une viscosité importante (vitesse de sédimentation lente), et contient un seul EEN qui est de l'acide benzoïque à très faible concentration (< 0,1%). Le SyrSpend® poudre est dénué de conservateur, mais la stabilité est limitée avec un risque de contamination ne permettant pas la réalisation de préparations multidoses à conserver sur une durée supérieure à 10 jours selon les indications du laboratoire.

## **2. Etats des lieux : continuité du traitement ville-hôpital**

En pédiatrie, une grande partie des médicaments sont prescrits en dehors du cadre de leur AMM. La prescription hors AMM correspond à une prescription de médicament qui ne respecte pas toutes les conditions inscrites dans l'AMM de celui-ci. Cela peut se définir par la prescription d'une indication, de dosages ou d'une formulation différents de ceux recommandés, un non-respect des critères d'âge, de la voie d'administration ou des contre-indications (3).

L'absence de spécialité *per os* adaptée à la population pédiatrique (dosage et Forme Galénique (FG) et présence d'EEN notamment) nécessite souvent un recours à la réalisation de préparations (gélules ou SB). A l'AP-HM, le recours aux PH est privilégié pour limiter la réalisation de PM et ainsi sécuriser les pratiques. La mise au point de FOL à une concentration unique permettant de s'adapter à une large population pédiatrique a été favorisée. Leur formulation a été étudiée pour convenir aux enfants de moins de 1 an.

### **2.1. Objectif**

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux sur les modalités de poursuite en ville des prescriptions de préparations orales buvables pédiatriques instaurées à l'hôpital.

### **2.2. Matériel et méthodes**

Actuellement, 13 PHPB et une PM (en cours de passage en PH) sont référencées à l'AP-HM : acide ursodésoxycholique, azathioprine, benzoate de sodium, chlorhydrate de bétaxolol, bisoprolol hémifumarate, citrate de caféine, chlorhydrate de clonidine, hydrochlorothiazide, hydrocortisone, mélatonine, morphine, sildénafil, spironolactone, et topiramate.

Un recueil d'ordonnances de PM pédiatriques, et des fiches de fabrications associées a été réalisé, dans deux officines ayant une importante activité de préparation au niveau national : la pharmacie des Rosiers, et la pharmacie Franceprep à Marseille.

Ce recueil a été réalisé selon les critères suivants :

- Prescription émanant de l'AP-HM ;
- Prescription contenant un PA de la liste des PHBP de l'AP-HM.

Au total 45 ordonnances ont été recueillies, soit 52 lignes de prescriptions de PM pédiatriques émanant de notre Centre Hospitalier Universitaire (CHU) (FOS et FOL). Ce recueil a été effectué de Janvier 2018 à Juin 2021 pour la pharmacie des Rosiers et de Décembre 2020 à Avril 2022 pour la pharmacie Franceprep.

Une recherche des séjours hospitaliers des patients concernés, et des prescriptions de préparations hospitalières réalisées pendant le séjour (Axigate<sup>®</sup>, Logipren<sup>®</sup>, Pharma<sup>®</sup>) a été réalisée.

A la suite de ce travail préliminaire, nous avons réalisé :

- Une analyse de la conformité réglementaire des ordonnances de PM de sortie hospitalière, et des différentes lignes de prescriptions de préparation ;
- Une comparaison des ordonnances de sortie émanant de l'AP-HM et recueillies en ville aux prescriptions réalisées pendant le séjour hospitalier du patient a été effectuée ;
- Enfin, nous avons comparé la formulation des différentes préparations réalisées en ville et à l'hôpital (composition, excipient, forme galénique).

### 2.3. Résultats

Selon le CSP, les PM sont réalisées pour un patient déterminé et selon une prescription médicale, en raison de l'absence de spécialité disponible ou adaptée. Ainsi, les PM font l'objet d'une prescription médicale obligatoire, et celle-ci est réglementée. En effet, pour être conforme une ordonnance doit présenter différents éléments. Afin de faciliter l'analyse nous avons classé ces informations en 4 « mentions » selon le tableau suivant :

Relative au prescripteur	Relative au patient	Relative au traitement médicamenteux	Relative à la réglementation
. Identité (nom, prénom)	. Identité (nom, prénom, sexe)	. DCI (Dénomination Commune Internationale)	. Date et lieu de rédaction de l'ordonnance
. Spécialité, . n° RPPS	. Age ou date de naissance . Poids (obligatoire pour l'enfant)	. Forme galénique . Concentration/dosage . Posologie . Composition détaillée . Mention obligatoire « préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible » <i>nécessaire au remboursement par l'assurance maladie</i>	. Signature du médecin prescripteur . Durée de validité . Respect des règles de prescription des stupéfiants

Tableau 32 : Classification des mentions obligatoires d'une prescription médicale

Docteur XXX/xx  
Médecine Générale

Diplômé de la Faculté de Marseille



Avenue de la libération,  
13005 Marseille  
Tél : 04.91.\*\*.\*\*.  
Fax : 04.91.\*\*.\*\*.

Le 09/09/2022

Enfant XXX/xx

Né le xx/xx/xx  
Poids: xx kg

N° RPPS



Préparation :

Suspension buvable de spironolactone 5 mg/mL (SvrSpend®) :  
. 10 mg matin et soir (soit 2 mL matin et soir)

*Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité  
équivalente disponible.*

QSP 2 mois

Docteur XXX/xx

Mention relative au prescripteur

Mention relative au patient

Mention relative au traitement médicamenteux

Mention relative à la réglementation

Figure 34 : Exemple de prescription conforme réglementairement

### 2.3.1. Analyse de la conformité réglementaire des ordonnances

Dans cette partie, nous avons considéré comme Non-Conformité (NC) l'absence d'au moins une information relative à la mention obligatoire à laquelle celle-ci est rattachée.

Au total, 45 ordonnances de PM contenant l'une des molécules retrouvées dans la liste des PHBP ont été recueillies dans les deux pharmacies, soit 52 lignes de prescriptions. Les ordonnances récupérées concernent des patients âgés de 1 mois à 11 ans et ayant des poids allant de 2,4 à 39 kg.

L'analyse réglementaire a mis en évidence que la totalité des ordonnances présentent au moins 1 NC parmi les 4 mentions obligatoires, donc aucune ordonnance n'est réglementairement conforme.

Parmi les 45 ordonnances, 74 NC ont été constatées, réparties de la manière suivante :

- 3 NC relatives au prescripteur (soit 4,1%) ;
- 16 NC relatives au patient (soit 21,6%) ;
- 45 NC relatives au traitement médicamenteux (soit 60,8%) ;
- 10 NC relatives à la conformité formelle d'une ordonnance (13,7%).

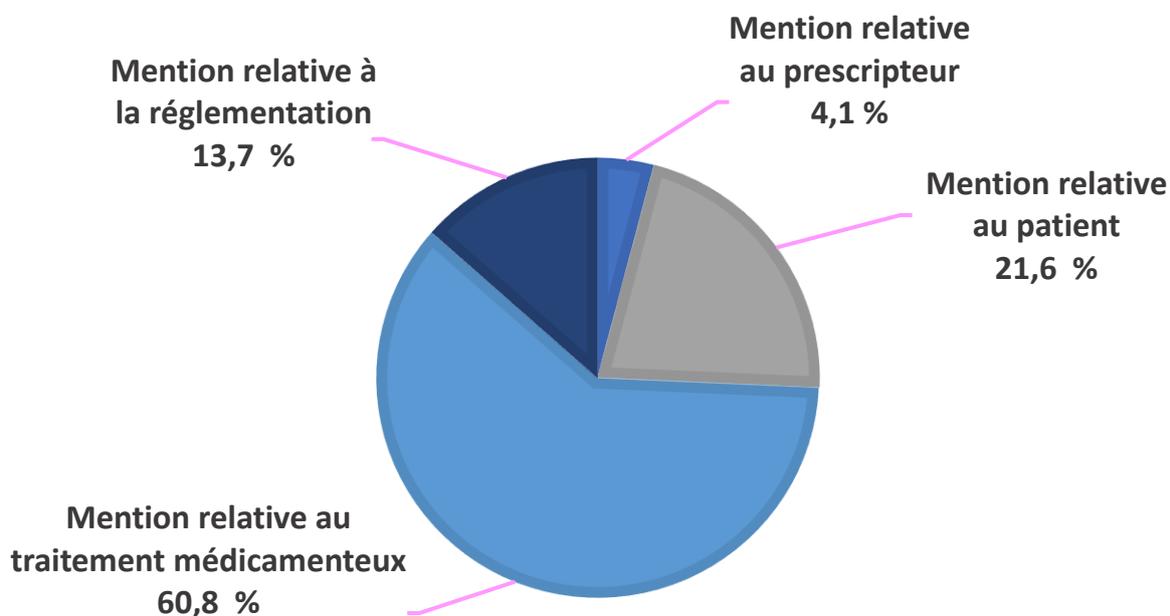
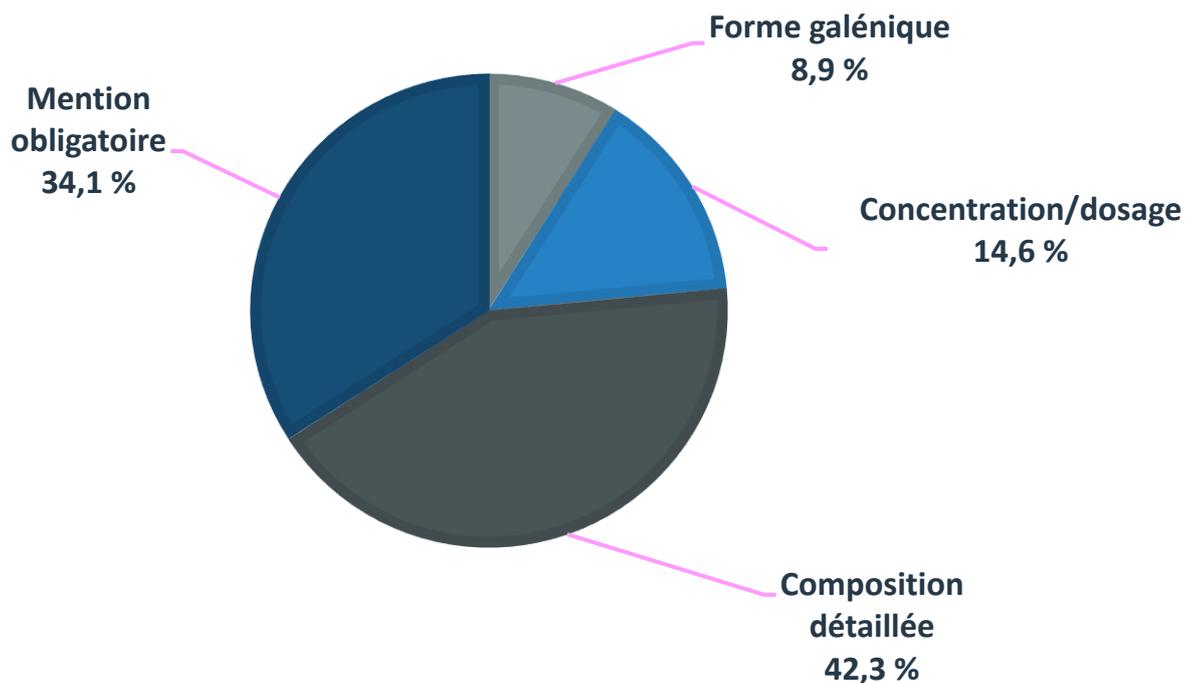


Figure 35 : Répartition des NC par mention obligatoire

Le nombre moyen de NC est de 1,72 par mention obligatoire et par ordonnance.

La majeure partie des NC (60,8%) est relative aux traitements médicamenteux. Il a été mis en évidence sur les 52 lignes de prescription de préparation 123 NC relatives au traitement médicamenteux :

- 52 NC relatives à la composition détaillée (soit 42,3%) ;
- 42 NC relatives à l'absence de la mention « préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible » (soit 34,1%) ;
- 18 NC relatives à la concentration/dosage (soit 14,6%) ;
- 11 NC relatives à la forme galénique (soit 8,9%) ;
- 0 NC relative à la DCI ;
- 0 NC relative à la posologie.



*Figure 36 : Répartition des NC relatives au traitement médicamenteux*

Les différentes informations relatives au traitement médicamenteux sont obligatoires et nécessaires afin d'obtenir une prescription claire et précise et ainsi permettre la bonne fabrication, et l'administration optimale et sécuritaire du traitement médicamenteux.

Il est à noter également que 21,6% des 74 NC par mention correspondent à l'absence d'information obligatoire relative au patient. Ce résultat n'est pas négligeable et se répartit de la manière suivante: absence de l'âge (12,5%), absence du poids (50%), et absence de l'âge et du poids (37,5%). Ceci est une véritable problématique puisque les posologies pédiatriques sont corrélées au poids ou à la surface corporelle. De plus, même si une grande partie des prescriptions se font hors AMM, l'âge est une information importante puisqu'il peut interpeller quant à la formulation pharmaceutique adaptée.

De plus, 13,7% de ces 74 NC par mention sont relatif à la conformité réglementaire de l'ordonnance (ex. ordonnance non sécurisée pour la morphine), et 4,1% relatif à l'absence de mention liée au prescripteur.

### **2.3.2. Comparaison des prescriptions de sortie et d'hospitalisation**

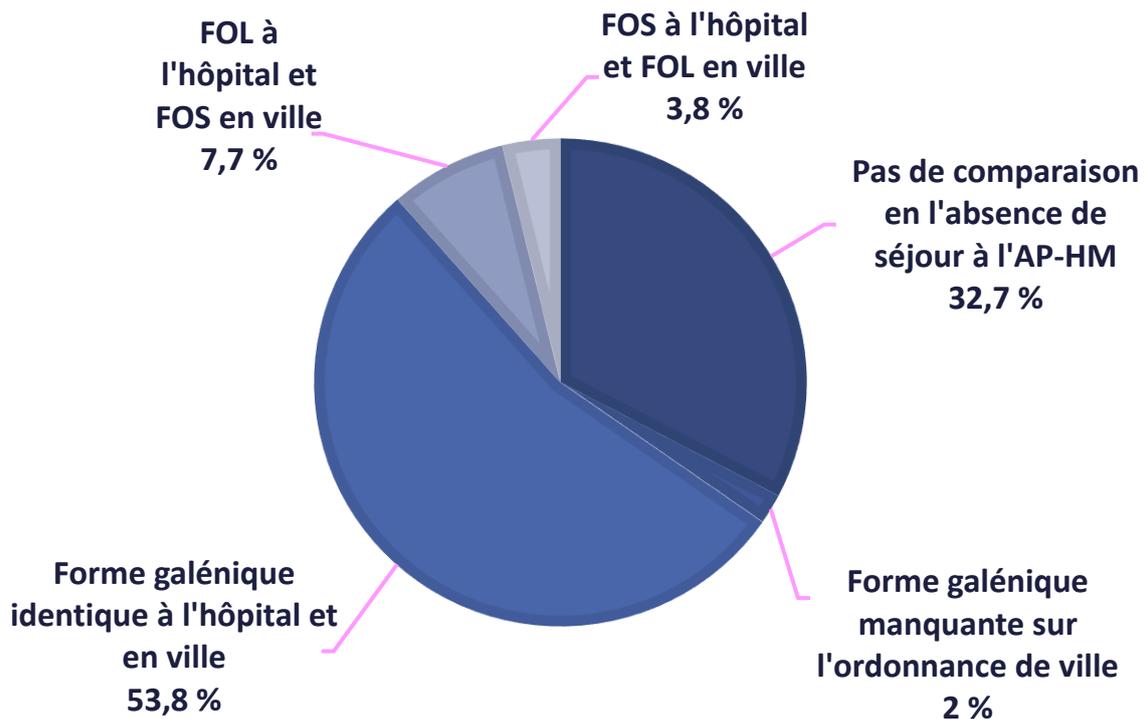
Nous avons réalisé la comparaison des 52 lignes de prescriptions de PM recueillies en ville et émanant de l'AP-HM (45 ordonnances) aux prescriptions réalisées pendant le séjour hospitalier du patient.

La forme galénique prescrite est identique à l'hôpital et en ville pour 28 lignes (soit 53,8%).

Les divergences constatées sont les suivantes :

- FOL à l'hôpital et FOS en ville : 4 (soit 7,7%) ;
- FOS à l'hôpital et FOL en ville : 2 (soit 3,8%) ;
- Forme galénique manquante sur l'ordonnance de ville : 1 (soit 1,9%).

Le passage de FOL à l'hôpital à FOS en ville concernait 4 patients, tous âgés de moins de 6 ans.



*Figure 37 : Comparaison des formes galéniques entre prescriptions de sortie et prescriptions pendant le séjour d'hospitalisation*

Pour 17 prescriptions de PM émanant de l'AP-HM (32,7%), aucune comparaison n'a été possible en raison de l'absence de séjour hospitalier préalable. En effet ces prescriptions ont été réalisées lors de consultations externes.

### 2.3.3. Comparaison de la formulation des préparations pédiatriques réalisées en officine et celles réalisées à l'AP-HM

La comparaison de la composition des 34 prescriptions de FOL réalisées en officine aux PHBP réalisées à l'hôpital se répartissent de la manière suivante :

- Même excipient et même concentration à l'hôpital et en ville : 15 (soit 44,1%) ;
- Ora-blend® à l'officine et du SyrSpend® à l'hôpital : 11 (32,4%) ;
- Inorpha® à l'officine et du SyrSpend® à l'hôpital : 6 (soit 17,6%) ;
- Excipients et concentration différents : 2 (soit 5,9%).

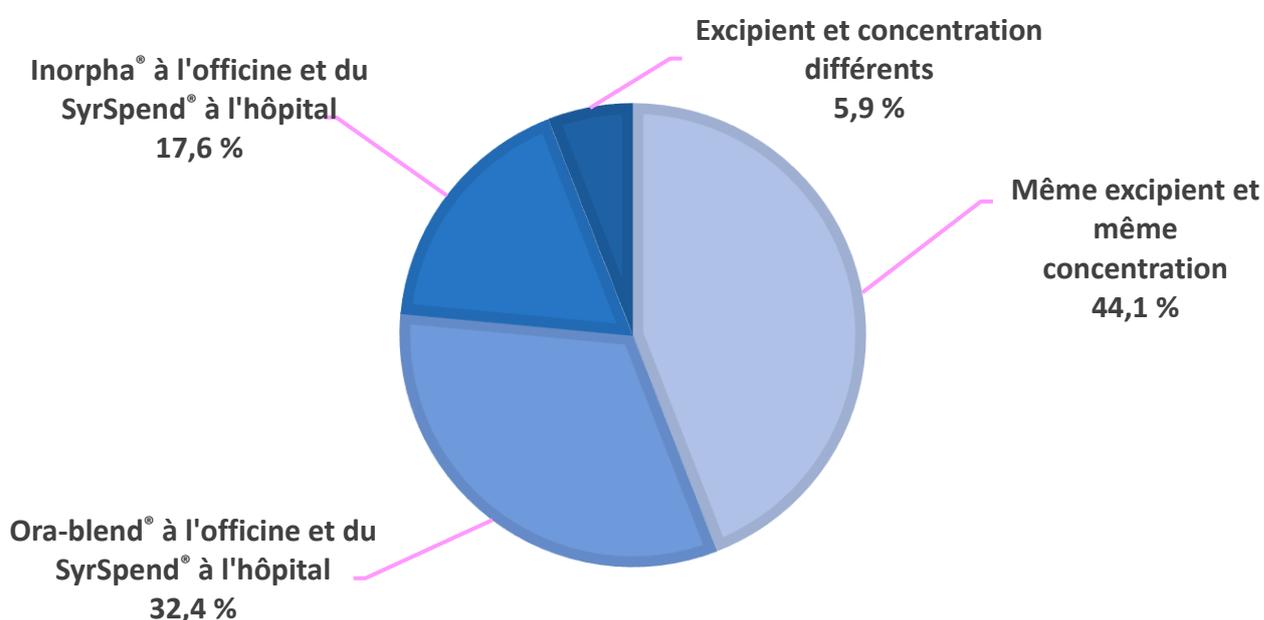


Figure 38 : Comparaison des préparations pédiatrique réalisées en officine et à l'hôpital

Lorsque la FG était une FOL à l'hôpital et en ville, le véhicule et la concentration utilisés différait dans 56% des cas, soit seulement 44% des FOL ont été réalisés avec un excipient et une concentration identiques (SyrSpend®).

Lorsque la concentration était identique, 50% des prescriptions ont été réalisées avec un excipient autre que celui-ci utilisé à l'AP-HM (SyrSpend®).

A l'officine, l'Ora-blend® et l'Inorpha® sont préférés car de nombreuses études de stabilité ont été publiées et permettent d'attribuer une date de péremption de 30 jours minimum. Le

SyrSpend® est privilégié à l'hôpital car il est plus adapté aux enfants < 1 an en raison d'une formulation dénuée d'EEN et de conservateurs.

Dans cette étude, 42,8% des 14 patients < 1 an ont reçu des PM à base d'Ora-blend® ou d'Inorpha® à leur retour à domicile.

## **2.4. Discussion**

Le recours aux PH et PM permet de pallier le manque crucial de spécialités adaptées à la population pédiatrique. En effet, la réalisation de préparations permet d'obtenir un médicament adapté à cette population (dosage et FG).

Ces préparations doivent faire l'objet d'une prescription médicale sous forme d'ordonnance. La rédaction de l'ordonnance est réglementée et nécessite la présence de toutes les mentions obligatoires qu'elles soient relatives au prescripteur, au patient, au traitement médicamenteux. Les informations relatives au patient, tel que l'âge et le poids sont indispensables au vu de leur importance puisque les recommandations posologiques chez les enfants sont établies en fonction du poids ou de la surface corporelle. De plus, la difficulté induite par la démarche hospitalière de passer sur une solution buvable entraîne des prescriptions de sortie imprécises. En effet, la prescription du traitement médicamenteux doit mentionner le plus précisément possible : la voie d'administration, la dc, le dosage, la forme galénique, la posologie, la composition détaillée, et la durée d'administration. Afin d'être pris en charge pour le remboursement par l'assurance maladie, la mention « préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible » doit y être mentionnée.

L'absence de prescriptions médicales claires et complètes en sortie d'hospitalisation rend compliquée la réalisation en ville du traitement initié à l'hôpital. Il s'agit d'un problème majeur dans la prise en charge du patient à la sortie d'hospitalisation. De plus, les officines peuvent rencontrer des difficultés à contacter les prescripteurs hospitaliers.

Dans l'optique de l'amélioration de la prise en charge des patients, des pistes d'amélioration sont à prévoir :

- Renforcer le lien ville-hôpital ;
- Mettre en place de supports de prescription standardisés ;
- Partager des fiches de fabrications des préparations hospitalières aux officines pour harmoniser les pratiques dans le cadre de la mise en place d'un projet ville-hôpital pour notre GHT.

### **3. Les enjeux et la pratique**

L'activité de préparation pharmaceutique est en pleine mutation et doit s'inscrire dans une logique de modernité et d'efficacité. Le circuit des préparations en ville et à l'hôpital reste souvent cloisonné induisant un défaut de prise en charge du parcours patient dans sa globalité. Les officines assurant des préparations sont déjà regroupées en société savante, la PREF (Pharmaciens des Préparatoires de France), afin de renforcer leurs liens et de consolider leur savoir-faire. La nécessité d'une collaboration essentielle entre les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers a été validée par l'URPS PACA le 6 octobre 2020. La publication de la nouvelle version des BPP qui devrait intervenir prochainement est un argument supplémentaire à la nécessité de développer des collaborations en pharmacotechnie.

L'enjeu principal lors du relais entre l'hôpital et la ville est l'optimisation et la sécurisation de la prise en charge thérapeutique des patients pédiatriques dont le traitement comporte des préparations et notamment des FOL en établissant des passerelles structurantes entre l'ensemble des hôpitaux du GHT et les pharmacies de ville. En pratique, il convient d'assurer la continuité des traitements, l'optimisation des formes galéniques et les contrôles systématiques des produits finis.

Sur le constat que les patients sortant d'hospitalisation en fin de semaine avec une prescription de préparation magistrale ou hospitalière sont confrontés au risque de rupture de soins, il convient d'améliorer le circuit des ordonnances de sortie pour éviter toute rupture de soin grâce à un processus formalisé. Il est nécessaire d'organiser et de faciliter l'ensemble des activités inter-reliées notamment en sensibilisant les services prescripteurs à ce risque. C'est un axe prioritaire de coopération et de coordination ville-hôpital afin d'assurer une continuité des soins.

La multiplicité des systèmes d'information inter-hôpitaux et en ville sont des obstacles à l'interopérabilité nécessaire à la coordination de la prise en charge thérapeutique du patient. Un des enjeux futurs est donc de déployer des solutions techniques pour favoriser la communication et les échanges d'information.

---

## CONCLUSION

---

Les spécialités pharmaceutiques commercialisées destinées à la population pédiatrique sont peu nombreuses. Des incitations financières encouragent les industriels au développement de médicaments adaptés à l'enfant, cependant cet arsenal thérapeutique reste limité. Ainsi, les professionnels de santé se trouvent souvent démunis face à la préparation et l'administration aux enfants hospitalisés de médicaments sans indication ou posologie pédiatrique validées par une AMM ou sans FG adaptée.

Afin de pallier le manque de médicaments disponibles sous une présentation adaptée en termes de dosage et de FG, les PUI des établissements de santé sont amenées à réaliser des PM et PH. En effet, ces préparations permettent d'obtenir un médicament à un dosage ou une FG appropriés aux besoins spécifiques d'un patient. A l'AP-HM, le choix de recourir aux PH permet de limiter la réalisation de PM et ainsi de sécuriser les pratiques.

La collaboration ville-hôpital devient un enjeu incontournable. Un projet collaboratif de pharmacotechnie au sein du GHT Hôpitaux de Provence, intégrant une dimension ville-hôpital s'inscrit parfaitement dans l'activité hospitalière concernée. Le thésaurus des PH ainsi que l'état des lieux sur les modalités de poursuite en ville des prescriptions orales buvables pédiatriques instaurées à l'hôpital, réalisés dans ce travail, s'inscrivent dans ce projet d'harmonisation des pratiques.

En effet, l'activité de préparation pharmaceutique est en pleine mutation et doit s'inscrire dans une logique de modernité et d'efficacité. Le circuit des préparations en ville et à l'hôpital reste souvent cloisonné induisant un défaut de prise en charge du parcours patient dans sa globalité. Ceci a été objectivé par l'analyse d'ordonnances de sortie hospitalières. Les principales problématiques sont :

- La rupture de soins pour les patients sortant de l'hôpital liée au manque d'anticipation de leur sortie et au délai incompressible de préparation et d'acheminement en ville ;
- La formulation différente d'une préparation identique (même principe actif et même dosage) pour un patient lors de son séjour hospitalier et sa prise en charge en ville (absence d'harmonisation voire de continuité de traitement) ;

- Les difficultés rencontrées par les officines de ville pour contacter le prescripteur afin d'obtenir les réponses nécessaires à la bonne réalisation de la préparation prescrite, mais aussi pour la confirmation de la posologie liée à des protocoles spécifiques, éventuellement hors AMM ;
- Le délai de mise au point d'une préparation ou de recherche bibliographique pour la pharmacie d'officine alors que la formule a déjà été mise au point à l'hôpital ;
- L'insuffisance d'accès aux contrôles analytiques pour les pharmacies de ville et les établissements du GHT hors CHU.

Dans ce contexte, il est fondamental de développer un projet collaboratif de pharmacotechnie au sein du GHT Hôpitaux de Provence intégrant une dimension ville-hôpital. L'objectif principal du projet est l'optimisation et la sécurisation de la prise en charge thérapeutique des patients dont le traitement comporte des préparations, notamment pour les préparations à usage pédiatrique, en établissant des passerelles structurantes entre l'ensemble des hôpitaux du GHT Hôpitaux de Provence et la ville afin d'assurer, la continuité des traitements, l'optimisation des formes galéniques et les contrôles systématiques des produits finis. Ce thésaurus sera mis en commun entre les différents établissements et diffusé avec plusieurs objectifs : harmoniser les protocoles de préparation, communiquer des ressources documentaires en cas de difficultés relatives à une prescription hospitalière à exécuter en ville, et élaborer des supports d'information à destination des patients et/ou des familles pour le bon usage des médicaments et préparations magistrales.

## ANNEXE 1

Préparation de suspension buvable à analyser	Analyses
Acide ursodésoxycholique	Teneur
	pH
	Dénombrement Microbien
	Recherche <i>E.coli</i>
Azathioprine	Teneur
	pH
	Dénombrement Microbien
Benzoate de sodium	Teneur
	pH
	Dénombrement microbien
Betaxolol chlorhydrate	Teneur
	pH
	Dénombrement microbien
Bisoprolol hémifumarate	Teneur
	pH
	Dénombrement Microbien
Caféine citrate	Teneur
	pH
	Dénombrement microbien
	Recherche <i>E.coli</i>
Clonidine chlorhydrate	Teneur
	pH
	Dénombrement Microbien
Hydrochlorothiazide	Teneur
	pH
	Dénombrement Microbien
Hydrocortisone	Teneur
	pH
	Dénombrement Microbien
Mélatonine	Teneur
	pH
	Dénombrement Microbien
Morphine chlorhydrate tri hydraté	Teneur
	pH
	Dénombrement Microbien
	Recherche <i>E.coli</i>
Sildénafil	Teneur
	pH
	Dénombrement Microbien
	Recherche <i>E.coli</i>

Spironolactone	Teneur
	pH
	Dénombrement Microbien
Topiramate	Teneur
	pH
	Dénombrement Microbien
	Recherche <i>E.coli</i>

*Tableau 33 : Tableau récapitulatif des analyses réalisées sur les formulations orales liquides par le LCQ du SCQIP*

## ANNEXE 2

Préparation hospitalière	Tween 80	Dilution
Acide Ursodésoxycholique 10 mg/mL	Non	/
Azathioprine 10 mg/mL	Oui	/
Benzoate de sodium 200 mg/mL	Oui	/
Betaxolol chlorhydrate 1 mg/mL	Oui	1/10
Bisoprolol hémifumarate 0,5 mg/mL	Oui	1/10
Caféine citrate 10 mg/mL	Oui	/
Clonidine chlorhydrate 10 µg/mL	Non	/
Hydrochlorothiazide 5 mg/mL	Non	/
Hydrocortisone 1 mg/mL	Oui	/
Morphine chlorhydrate trihydratée 1 mg/mL	Oui	/
Morphine chlorhydrate trihydratée 0,2 mg/mL	Oui	/
Sildénafil 5 mg/mL	Oui	/
Spironolactone 5 mg/mL	Oui	/
Topiramate 6 mg/mL	Oui	/

*Tableau 34 : Tableau récapitulatif des conditions de réalisation du dénombrement microbien des formes orales liquides ayant une méthode applicable à l'AP-HM*

### ANNEXE 3

Préparation hospitalière	Excipients	Conditions de stockage	DLU
Acide Ursodésoxycholique 10 mg/mL	SyrSpend pH4 poudre Eau stérile	2-8 degrés	2 mois
		2-8 degrés après ouverture	21 jours
		25 degrés / 60% HR	1 jour
Azathioprine 10 mg/mL	SyrSpend PH4 Liquid	2-8 degrés	NR
		2-8 degrés après ouverture	4 mois
		25 degrés / 60% HR	1 jour
Benzoate de sodium 200 mg/mL	SyrSpend PH4 Liquid Cherry	2-8 degrés	4 mois
		2-8 degrés après ouverture	1 mois
		25 degrés / 60% HR	15 jours
Betaxolol chlorhydrate 1 mg/mL	SyrSpend pH4 poudre Eau stérile	2-8 degrés	3 mois
		2-8 degrés après ouverture	1 mois
		25 degrés / 60% HR	< 1 jour
Bisoprolol hémifumarate 0,5 mg/mL	SyrSpend pH4 poudre Eau stérile	2-8 degrés	4 mois
		2-8 degrés après ouverture	1 mois
		25 degrés / 60% HR	7 jours
Caféine citrate 10 mg/mL	SyrSpend pH4 poudre Eau stérile	2-8 degrés	4 mois
		2-8 degrés après ouverture	1 mois
		25 degrés / 60% HR	7 jours
Clonidine chlorhydrate 10 µg/mL	SyrSpend PH4 Liquid Cherry	2-8 degrés	2 mois
		2-8 degrés après ouverture	1 mois
		25 degrés / 60% HR	1 jour
Hydrochlorothiazide 5 mg/mL	SyrSpend pH4 poudre Eau stérile	2-8 degrés	2 mois
		2-8 degrés après ouverture	21 jours
		25 degrés / 60% HR	1 jour
Hydrocortisone 1 mg/mL	SyrSpend PH4 Liquid Cherry	2-8 degrés	NR
		2-8 degrés après ouverture	3 mois
		25 degrés / 60% HR	3 mois
Mélatonine 1 mg/mL	SyrSpend PH4 Liquid	2-8 degrés	NR
		2-8 degrés après ouverture	
		25 degrés / 60% HR	
Morphine chlorhydrate trihydratée 0,2 mg/mL	Eau stérile	2-8 degrés	4 mois
		25 degrés / 60% HR	2 jours
Morphine chlorhydrate trihydratée 1 mg/mL	Eau stérile	2-8 degrés	3 mois
		25 degrés / 60% HR	1 jour
Sildénafil 5 mg/mL	SyrSpend pH4 poudre Eau stérile	2-8 degrés	6 mois
		2-8 degrés après ouverture	14 jours
		25 degrés / 60% HR	14 jours
Spironolactone 5 mg/mL	Syrspend PH4 Liquid Cherry	2-8 degrés	3 mois
		2-8 degrés après ouverture	1 mois
		25 degrés / 60% HR	< 1 jour
Topiramate 6 mg/mL	Syrspend pH4 poudre Eau stérile	2-8 degrés	2 mois
		2-8 degrés après ouverture	1 mois
		25 degrés / 60% HR	1 jour

Tableau 35 : Tableau récapitulatif des DLU pour chaque préparation hospitalière réalisée à l'AP-HM

## ANNEXE 4

Substance	Numéro E	Voie	Information
Acide borique et sels.	E284	Orale, parentérale	Contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans.
Acide benzoïque et benzoate.	E210 à E213	Orale, topique, parentérale	Peut accroître le risque ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés.
Alcool benzylique.		Orale, parentérale	Contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans.
Acide sorbique et sels.	E200	Topique	Peut provoquer de l'urticaire de contact.
Amidon de blé.		Systémique	Peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes allergiques au blé ou intolérances chez les personnes souffrant de maladies cœliaques.
Aspartam.	E 951	Systémique	Contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie.
Bronopol.		Systémique, topique	<u>Voie topique</u> : peut provoquer un eczéma de contact. <u>Voie systémique</u> : peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées.
Butylhydroxyanisole.	E 320	Topique	Risque d'eczéma de contact, d'irritation pour la peau, les yeux et les muqueuses.
Butylhydroxytoluène.	E 321	Topique	Risque d'eczéma de contact, d'irritation pour la peau, les yeux et les muqueuses.
Chlorure de benzalkonium.		Ophthalmique, respiratoire, topique	Risque d'irritation, d'eczéma de contact et de bronchospasme. <u>Voie ophthalmique</u> : risque d'altération des lentilles de contact.
Composés Organomercuriels.		Toutes les voies	<u>Voie orale</u> : Réaction d'hypersensibilité et eczéma de contact. <u>Voie topique</u> : risque d'irritation de la peau. <u>Voie ophthalmique</u> : risque de coloration du cristallin, kératite en bandes atypiques.
Ethanol.		Systémique	Toxicité de l'alcool. Contre-indiqué chez les femmes enceintes, les enfants de moins de 12 ans, les personnes alcooliques ou épileptiques, les personnes atteintes de maladies du foie. Attention lors de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines. Irritation de la peau (application locale).
Formaldéhyde.		Systémique, topique	<u>Voie topique</u> : peut provoquer un eczéma de contact. <u>Voie systémique</u> : peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées.
Fructose.		Systémique	Contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose. Si la quantité de fructose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour : en tenir compte dans la ration journalière

Galactose.		Systémique	<p><u>Voie orale</u> : contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une galactosémie ou de syndrome de malabsorption du glucose/ galactose.</p> <p><u>Voie parentérale</u> : contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une galactosémie.</p> <p>Si la quantité de galactose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour : en tenir compte dans la ration journalière.</p>
Glucose.		Toutes les voies	<p>Non recommandé chez l'enfant de moins de 3ans.</p> <p><u>Voie injectable</u> : risque d'hypersensibilité avec hypotension, dyspnée, bouffée de chaleur, trouble de la circulation.</p> <p><u>Voie orale</u> : troubles digestifs (nausées, vomissements, coliques).</p> <p>Ne pas donner en cas d'occlusion intestinale.</p> <p><u>Voie topique</u> : risque d'eczéma de contact.</p>
Glycérol.		Toutes les voies	<p>Non recommandé chez l'enfant de moins de 3 ans.</p> <p><u>Voie injectable</u> : risque d'hypersensibilité avec hypotension, dyspnée, bouffée de chaleur, trouble de la circulation.</p> <p><u>Voie orale</u> : troubles digestifs (nausées, vomissements, coliques).</p> <p>Ne pas donner en cas d'occlusion intestinale.</p> <p><u>Voie topique</u> : risque d'eczéma de contact.</p>
Huile d'arachide.		Toutes les voies	Risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique et urticaire).
Huile de ricin et ses dérivés.		Toutes les voies	<p>Non recommandé chez l'enfant de moins de 3 ans. <u>Voie injectable</u> : risque d'hypersensibilité avec hypotension, dyspnée, bouffée de chaleur, trouble de la circulation.</p> <p><u>Voie orale</u> : troubles digestifs (nausées, vomissements, coliques). Ne pas donner en cas d'occlusion intestinale.</p> <p><u>Voie topique</u> : risque d'eczéma de contact.</p>
Huile de soja et ses dérivés.		Toutes les voies	Risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique et urticaire)
Huile de sésame.		Toutes les voies	Risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique et urticaire).
Lactose.		Orale	<p>Contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une galactosémie ou du syndrome de malabsorption du glucose/galactose ou d'un déficit en lactase.</p> <p>Si la quantité de lactose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour : en tenir compte dans la ration journalière</p>
Lécithine de soja.		Toutes les voies	Risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique et urticaire).
Lanoline (graisse de laine).		Topique	Peut provoquer un eczéma de contact
Maltitol (sirop de).		Orale	Source de sorbitol qui est métabolisé en fructose. Contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose.

			<u>Voie orale</u> : si > 1 g de sirop de maltitol/prise ou > 3 g de sirop de maltitol/24 heures, peut provoquer des troubles digestifs et diarrhées.
Mannitol.		Orale	Peut provoquer des troubles digestifs et diarrhées
Paraformaldéhyde.	E 220 à E 228	Systémique, Topique	<u>Voie topique</u> : peut provoquer un eczéma de contact. <u>Voie systémique</u> : peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées
Parahydroxybenzoates et leurs sels.	E 214 à E 219	Topique, parentérale	Dermatite de contact. Exceptionnellement, des réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.
Polyéthylèneglycol (Macrogol).		Orale, rectale	Peut provoquer des troubles digestifs et diarrhées.
Phénylalanine.		Systémique	Contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie.
Potassium.		Systémique	En tenir compte chez les personnes suivant un régime pauvre en potassium. Risque d'hyperkaliémie chez l'insuffisant rénal ou en cas d'association avec des médicaments hyperkaliémisants. Peut provoquer une douleur au point d'injection ou une phlébite
Propylèneglycol + sels + esters.		Topique	Peut provoquer un eczéma de contact.
Saccharose.		Orale	Source de glucose et de fructose. Contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de malabsorption glucose/galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase. Si la quantité de saccharose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour : en tenir compte dans la ration journalière
Sodium.		Systémique	En tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.
Sorbitol.		Systémique	Métabolisé en fructose. Contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose. <u>Voie orale</u> : si > 1 g de sorbitol/prise ou > 3 g de sorbitol/24 heures : peut provoquer des troubles digestifs et diarrhées.
Sucre inverti.		Systémique	Source de glucose et de fructose. <u>Voie orale</u> : contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose ou d'un syndrome de malabsorption glucose/galactose. <u>Voie parentérale</u> : contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose. Si quantité de sucre inverti dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour : en tenir compte dans la ration journalière.
Sulfites (métabisulfites).		Toutes les voies	Peut provoquer des réactions allergiques, y compris des symptômes anaphylactiques et des bronchospasmes.
Tartrazine et colorants azoïques.		Toutes les voies	Peut provoquer des réactions allergiques
Xylitol		Orale	Peut provoquer des troubles digestifs et diarrhées.

---

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. Fontan JE, Combeau D, Brion F. Les préparations pédiatriques dans les hôpitaux français. *Arch. Pédiatrie*. 2000;7(8):825-32.
2. Ménétré S, Weber M, Socha M, Le Tacon S, May I, Schweitzer C, Demoré B. Préparation et administration des médicaments dans les services de pédiatrie. Évaluation des pratiques des soignants. *Arch. Pédiatrie*. 2018;25(3):194-8.
3. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Le Guellec C, Jonville-Béra AP. L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. *Arch. Pédiatrie*. 2006;13(2):181-5.
4. Plan d'investigation pédiatrique. ANSM. 2022. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/plan-dinvestigation-pediatrique>.
5. Article L5126-1. Code de la Santé Publique. Légifrance. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171372/#LEGISCTA000006171372](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171372/#LEGISCTA000006171372)
6. Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT00000220429/>
7. Article L5121-5. Code de la Santé Publique. Légifrance. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032906195?dateVersion=06%2F01%2F2022&nomCode=LHIW4Q%3D%3D&page=1&query=l5121-5&searchField=ALL&tab\\_selection=code&typeRecherche=date](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032906195?dateVersion=06%2F01%2F2022&nomCode=LHIW4Q%3D%3D&page=1&query=l5121-5&searchField=ALL&tab_selection=code&typeRecherche=date)
8. Bonnes pratiques de préparation. AFSSAPS. 2007. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-preparation>
9. Arrêté du 25 juin 2012 portant mise en application de la onzième édition de la Pharmacopée française . [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026087810>
10. Article L5121-1. Code de la Santé Publique. Légifrance. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037950971/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/)
11. Ordonnance n° 2020-1407 du 18 novembre 2020 relative aux missions des agences régionales de santé - Titre IV - Article 4 [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/JORF/id/JORFTEXT000042532916>
12. Article L5126-4. Code de la Santé Publique. Légifrance. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000042536639/2022-01-17/?isSuggest=true>
13. Article R5126-9. Code de la Santé Publique. Légifrance. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038598073/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038598073/)

14. Article R5126-33. Code de la Santé Publique. Légifrance. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038597763](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038597763)
15. Article R5126-104. Code de la Santé Publique. Légifrance. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006915441/2012-05-01](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915441/2012-05-01)
16. Article L5111-1. Code de la Santé Publique. Légifrance. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045404922](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922)
17. Clave D. Centre Toulousain pour le Contrôle de qualité en Biologie clinique. Fiche technique bactériologie: Escherichia coli. 2015; Toulouse. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques%20BAC/Escherichia%20coli%20\(Edition%202015\).pdf](https://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques%20BAC/Escherichia%20coli%20(Edition%202015).pdf)
18. Mueller M, Tainter CR. Escherichia Coli. StatPearls. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls publishing ; 2022.
19. Pharmacopée Européenne. 2.2.3 Détermination potentiométrique du pH. 10 ème édition. 2020.
20. GERPAC, SFPC - Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. 2013. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [http://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide\\_de\\_stabilite\\_vf\\_avril2013.pdf](http://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_de_stabilite_vf_avril2013.pdf)
21. Stability testing of new drug substance and products Q1A(R2). EMA - ICH. 2003. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
22. Validation of analytical procedures : text and methodology Q2(R1). EMA - ICH. 2005. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf>
23. Pharmacopée Européenne. 2.2.10 Viscosité – Méthode du viscosimètre rotatif. 10 ème édition. 2020.
24. VIDAL. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur:  [Vidal.fr](http://www.vidal.fr).
25. Base de données publique des médicaments - Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
26. Acide ursodésoxycholique : Usages, Interactions, Mécanisme d'Action. DrugBank en ligne. 2007. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01586#>
27. El-Rifai N, Gottrand F. Rôle de l'acide ursodésoxycholique dans le traitement des cholestases de l'enfant. *Gastroentérologie. Clin. Biol.* 2004;28(10, Part 1):852-9.
28. Al-Hathlol K, Al-Madani A, Al-Saif S, Abulaimoun B, Al-Tawil K, El-Demerdash A. Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical very low birth weight infants. *Singapore. Med. J.* 2006;47(2):147-51.
29. Clerici C, Gentili G, Dozzini G, Distrutti E, Solinas A, Vedovelli A, Pelli MA, Bragetti P, Setchell K, Morelli A. Chronic therapy with ursodeoxycholic acid in a child with Alagille syndrome. *Pediatr. Med. Chir.* 1993;15(5):521-3.

30. Autorisation temporaire d'utilisation dite de cohorte - protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, URSOFALK 250 mg/5mL suspension buvable (acide ursodésoxycholique). ANSM - INRESA. 2018. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2018/09/10/f28e6dc7993f98d39a70232991a40a3d.pdf>
31. Hausherr A, Roessle C, Pinet E, Vasseur V, Abarou T, Benakouche S, Bourdon O, Storme T. Development and validation of a new HPLC method for the analysis of a novel oral suspension formulation of 50 mg/ml ursodeoxycholic acid for newborns. *Pharm Technol Hosp Pharm.* 2020;5(1):20200006.
32. Polonini H, Silva S, Brandao M, Bauters T, Moerloose B, Oliveira A. Compatibility of Baclofen, Carvedilol, Hydrochlorothiazide, Mercaptopurine, Methadone Hydrochloride, Oseltamivir Phosphate, Phenobarbital, Propranolol Hydrochloride, Pyrazinamide, Sotalol Hydrochloride, Spironolactone, Tacrolimus Monohydrate, Ursodeoxycholic Acid, and Vancomycin Hydrochloride Oral Suspensions Compounded with SyrSpend SF pH4. *Int. J. Pharm. Compd.* 2018;22:516-26.
33. Johnson CE, Streetman DD. Stability of oral suspensions of ursodiol made from tablets. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2002;59(4):361-3.
34. O'Neil, MJ (éd.). L'indice Merck - Une encyclopédie des produits chimiques, des médicaments et des produits biologiques., 13e édition, Whitehouse Station, NJ : *Merck and Co., Inc.*, 2001.
35. Azathioprine : Usages, Interactions, Mécanisme d'Action. DrugBank en ligne. 2005. [Internet]. [cité 12 août 2022]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00993>
36. Amin A, Bourget P, Vidal F, Cartier F, Beauvais R, Afonso VDN. Physicochemical and microbiological stability of azathioprine in InOrpha suspending agent studied under various conditions. *Int. J. Pharm. Compd.* 2015;19(1):73-7.
37. Polonini H, da Silva SL, Cunha CN, Ferreira A de O, Anagnostou K, Dijkers E. Stability of Azathioprine, Clonidine Hydrochloride, Clopidogrel Bisulfate, Ethambutol Hydrochloride, Griseofulvin, Hydralazine Hydrochloride, Nitrofurantoin, and Thioguanine Oral Suspensions Compounded with SyrSpend SF pH4. *Int. J. Pharm. Compd.* 2020;24(3):252-62.
38. Allen LV, Erickson MA. Stability of acetazolamide, allopurinol, azathioprine, clonazepam, and flucytosine in extemporaneously compounded oral liquids. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 1996;53(16):1944-9.
39. Retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Prohippur (benzoate de sodium). EMA. 2018. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-prohippur-sodium-benzoate\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-prohippur-sodium-benzoate_fr.pdf)
40. Sodium benzoate. PubChem. [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/517055>
41. EPA des États- Unis ; Suite d' interface de programme d' estimation (EPI) . Ver. 4.11. 2012. [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedl.htm>

42. Retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Prohippur (benzoate de sodium). EMA. 2018. [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-prohippur-sodium-benzoate\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-prohippur-sodium-benzoate_fr.pdf)
43. Bruno F. Doses maximales et usuelles en pédiatrie. Paris: Les éditions porphyre; 2012.
44. Atkins JR, Lull ME, Decker AS, Hutchinson DJ. Stability of Extemporaneously Prepared Sodium Benzoate Oral Suspension. *Int. J. Pharm. Compd.* 2018;22(4):326-8.
45. Colle M, Battin J, Coquelin JP, Rochiccioli P. Betaxolol and propranolol in glucagon stimulation of growth hormone. *Arch. Dis. Child.* 1984;59(7):670-2.
46. Rochiccioli P, Enjaume C, Tauber MT, Pienkowski C. Statistical study of 5473 results of nine pharmacological stimulation tests: a proposed weighting index. *Acta Paediatr.* 1993;82(3):245-8.
47. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS): déficit hypophysaire congénital. Centres de référence HYPO et CREMRCD. 2021. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/argumentaire\\_pnds\\_deficit\\_hypophysaire\\_congenital.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/argumentaire_pnds_deficit_hypophysaire_congenital.pdf)
48. Auvity S, Chiadmi EM, Cisternino S, Fontan JE, Schlatter J. Stability of betaxolol suspensions in oral syringes and glass bottles. *Ann Pharmacother.* 2013;47(9):1237-8.
49. Bisoprolol hemifumarate. PubChem. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/53394791>
50. Bisoprolol hemifumarate. TCI - Tokyo Chemical Industry. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://www.tcichemicals.com/FR/fr/p/B3994>.
51. Caffeine citrate. PubChem. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6241>
52. Caféine, citraté. Thermo Scientific. Fisher Scientific. [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.fishersci.fr/shop/products/caffeine-citrated-thermo-scientific/15731779>
53. Takemoto, CK, Hodding, JH, Kraus, DM. Pediatric and Neonatal Dosage Handbook with International Trade Names Index., 21ème édition, 2014.
54. Haynes, WM (éd.) CRC Handbook of Chemistry and Physics. 91e éd. Boca Raton, Floride : CRC Press Inc., 2010-2011, p. 3-120.
55. Hansch, C., Leo, A. Medchem project Issue n°26 (claremont, CA : Pomona College, 1985).
56. Leikin JB, Mackendrick WP, Maloney GE, Rhee JW, Farrell E, Wahl M, Karen K. Use of clonidine in the prevention and management of neonatal abstinence syndrome. *Clin. Toxicol.* 2009;47(6):551-5.
57. Lacaze-Masmonteil T, O'Flaherty P. La prise en charge des nouveau-nés dont la mère a pris des opioïdes pendant la grossesse. *Paediatr. Child Health.* 2018;23(3):227-33.
58. Siu A, Robinson CA. Neonatal Abstinence Syndrome: Essentials for the Practitioner. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2014;19(3):147-55.

59. Hünseler C, Balling G, Röhlig C, Blickheuser R, Trieschmann U, Lieser U, Dohna-Schwake C, Gebauer C, Möller O, Hering F, Hoehn T, Schubert S, Hentschel R, G Huth R, Müller A, Müller C, Wassmer G, Hahn M, Harnischmacher U, Behr J, Roth B, Clonidine Study Group. Continuous infusion of clonidine in ventilated newborns and infants: a randomized controlled trial. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2014;15(6):511-22.
60. Potier A, Voyat J, Nicolas A. Stability study of a clonidine oral solution in a novel vehicle designed for pediatric patients. *Pharm. Dev. Technol.* 2018;23(10):1067-76.
61. Hydrochlorothiazide: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00999>
62. Binson G, Beuzit K, Migeot V, Marco L, Troussier B, Venisse N, Dupuis A. Preparation and Physicochemical Stability of Liquid Oral Dosage Forms Free of Potentially Harmful Excipient Designed for Pediatric Patients. *Pharmaceutics.* 2019;11(4):E190.
63. Hydrocortisone : Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00741>
64. Chaumeil JC. Micronization: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1998;20(3):211-5.
65. Bourget P, Amin A, Vidal F, Pieyre M, El Dosso O, Beauvais R, Loeuillet R. Physicochemical and microbiological stabilities of hydrocortisone in InOrpha suspending agent studied under various conditions. *Int. J. Pharm. Compd.* 2014;18(5):427-31.
66. Uriel M, Gómez-Rincón C, Marro D. Stability of regularly prescribed oral liquids formulated with SyrSpend® SF. *Pharmazie.* 2018;73(4):196-201.
67. Geiger CM, Sorenson B, Whaley P. Stability Assessment of 10 Active Pharmaceutical Ingredients Compounded in SyrSpend SF. *Int. J. Pharm. Compd.* 2015;19(5):420-7.
68. Fawcett JP, Boulton DW, Jiang R, Woods DJ. Stability of hydrocortisone oral suspensions prepared from tablets and powder. *Ann. Pharmacother.* 1995;29(10):987-90.
69. Melatonin. PubChem. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/896>
70. Direction d'Évaluation Médicale, Économique et de Santé publique., RTU - Circadin. HAS. 2015. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-09/annexe\\_recommandation\\_circadin\\_rtu.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-09/annexe_recommandation_circadin_rtu.pdf)
71. Actualité - L'ANSM rappelle le cadre réglementaire concernant la réalisation de préparations à base de mélatonine. ANSM. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-le-cadre-reglementaire-concernant-la-realisation-de-preparations-a-base-de-melatonine>
72. Actualité - Décision du 26/03/2021 - Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du médicament Slenyto 1 mg / 5 mg, comprimé à libération prolongée. ANSM. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-26-03-2021-recommandation-temporaire-dutilisation-rtu-du-medicament-slenyto-1-mg-5-mg-comprime-a-liberation-prolongee>

73. Zerbit J, Joelle B, Benoit G. Physicochemical and microbiological stability studies of a melatonin oral suspension in a commercially available vehicle for paediatric use. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2014;22:89-93.
74. Johnson CE, Cober MP, Thome T, Rouse E. Stability of an extemporaneous alcohol-free melatonin suspension. *Am. J. Health Syst Pharm.* 2011;68(5):420-3.
75. Morphine hydrochloride. PubChem. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5464110>
76. Morphine. CAS. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://scifinder-n-cas-org.lama.univ-amu.fr/searchDetail/substance/630f29bae08e6b3979ef7af3/substanceDetails>.
77. Morphine. PubChem. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5288826>
78. Vermeire A, Remon JP. The stability of morphine and the stability of concentrated morphine solutions in glass, polypropylene syringes and PVC containers. *Int. J. Pharm.* 1997;146(2):213-23.
79. Hoang MLD, Sarbach C, Prognon P, Delvordre P, Mignot A, Pradeau D. Stability of morphine hydrochloride solutions in portable single-use PCA systems. Additives leaching into the morphine solutions. *J. Pharm. Clin.* 1998;17(1):35-9.
80. d'Hayer B, Vieillard V, Astier A, Paul M. Stability-Indicating HPLC Assay and Stability Study Over Two Years of Morphine Hydrochloride Diluted Solutions in Polypropylene Syringes. *Pharm. Anal. Acta.* 2013;4:1-6.
81. Sildenafil. PubChem. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135398744>
82. O'Neil, MJ (éd.). L'indice Merck - Une encyclopédie des produits chimiques, des médicaments et des produits biologiques. Cambridge, Royaume-Uni : Royal Society of Chemistry, 2013.
83. Nemoto S, Sasaki T, Ozawa H, Katsumata T, Kishi K, Okumura K, Mori Y, Umegaki O. Oral sildenafil for persistent pulmonary hypertension early after congenital cardiac surgery in children. *Eur. J. Cardio-Thorac.* 2010;38(1):71-7.
84. Schneider S, Bailey M, Spears T, Esther CR, Laughon MM, Hornik CP, Jackson W. Safety of sildenafil in premature infants with severe bronchopulmonary dysplasia (SILDI-SAFE): a multicenter, randomized, placebo-controlled, sequential dose-escalating, double-masked, safety study. *BMC Pediatr.* 2020;20:559.
85. Nahata MC, Morosco RS, Brady MT. Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Am. J. Health-Syst Pharm.* 2006;63(3):254-7.
86. Spironolactone. PubChem. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5833>
87. Spironolactone: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00421>

88. Yalkowsky, SH, He, Yan., Manuel des données de solubilité aqueuse : une compilation complète des données de solubilité aqueuse des composés organiques extraites de la base de données AQUASOL . CRC Press LLC, Boca Raton, Floride. 2003.
89. Lewis, RJ Sr., Hawley's Condensed Chemical Dictionary 14e édition. John Wiley & Sons, Inc. New York, 2001.
90. Allen LV, Erickson MA. Stability of ketoconazole, metolazone, metronidazole, procainamide hydrochloride, and spironolactone in extemporaneously compounded oral liquids. *Am. J. Health-Syst Pharm.* 1996;53(17):2073-8.
91. Topiramate. PubChem. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Topiramate>
92. Topiramate. DrugBank. [Internet]. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00273>
93. Topiramate: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00273>
94. Thomson PDR, Physicians Desk Reference, 61st ed, Montvale, NJ 2007.
95. Décision du 12 avril 2012 portant restriction à l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, y compris de préparations homéopathiques, contenant l'une des substances suivantes : clorazépate dipotassique, diazépam, fluoxétine, furosémide, hydrochlorothiazide, imipramine, metformine, méthylphénidate, paroxétine, spironolactone ou topiramate. Légifrance. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025990735>
96. Abbaskhanian A, Sadeghi HR, Erfani A, Rezai MS. Effective dose of topiramate in pediatric migraine prophylaxis. *J. Pediatr. Neurosci.* 2012;7(3):171-4.
97. Ferreira A de O, Polonini H, da Silva SL, Aglio NCB, Abreu J, Fernandes BMA. Stability of Acetazolamide, Baclofen, Dipyrindamole, Mebeverine Hydrochloride, Propylthiouracil, Quinidine Sulfate, and Topiramate Oral Suspensions in SyrSpend SF PH4. *Int. J. Pharm. Compd.* 2017;21(4):339-46.
98. Step 5 guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11(R1) EMA. 2018. [Internet]. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e11r1-step-5-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population>
99. O'Hara K. Paediatric pharmacokinetics and drug doses. *Aust. Prescr.* 2016;39(6):208-10.
100. Formulations of choice for the paediatric population. EMA. 2018. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/formulations-choice-paediatric-population>
101. Jong G 't. Pediatric Development: Physiology. Enzymes, Drug Metabolism, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. In: Bar-Shalom D, Rose K, éditeurs. Pediatric Formulations: A Roadmap [Internet]. New York, NY: Springer; 2014 [Internet]. [cité 7 août 2022]. p. 9-23. (AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-8011-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-8011-3_2)

102. Dossier thématique - Formes de médicaments utilisés chez l'enfant. ANSM. 2022. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-en-pediatrie-enfants-et-adolescents/formes-de-medicaments-utilises-chez-lenfant-et-ladolescent>
103. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière. ANSM. 2012. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ansm\\_rapport-generiques\\_decembre2012-v2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ansm_rapport-generiques_decembre2012-v2.pdf)
104. Bioéquivalence des médicaments génériques. AFMPS. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://www.afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite\\_efficacite\\_bioequivalence](https://www.afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite_efficacite_bioequivalence)
105. Guideline on the investigation of bioequivalence. EMA. 2010. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf)
106. Médicament générique : le point sur la bioéquivalence. Ministère de la santé. 2016. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/web\\_medgen\\_02\\_bioeq\\_2017.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/web_medgen_02_bioeq_2017.pdf).
107. Setchell KDR, Galzigna L, O'Connell N, Brunetti G, Tauschel HD. Bioequivalence of a new liquid formulation of ursodeoxycholic acid (Ursofalk suspension) and Ursofalk capsules measured by plasma pharmacokinetics and biliary enrichment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(6):709-21.
108. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp. Biol. Medicine.* 2020;245(2):85-95.
109. Pearson F, Johnson MJ, Leaf AA. Milk osmolality: does it matter? *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal.* 2013;98(2):F166-169.
110. Shah DD, Kuzmov A, Clausen D, Siu A, Robinson CA, Kimler K, et al. Osmolality of Commonly Used Oral Medications in the Neonatal Intensive Care Unit. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2021;26(2):172-8.
111. Vázquez-Blanco S, González-Freire L, Dávila-Pousa MC, Crespo-Diz C. pH determination as a quality standard for the elaboration of oral liquid compounding formula. *Farm. Hosp.* 2018;42(6):221-7.
112. Visser JC, Ten Seldam IEJ, van der Linden IJ, Hinrichs WLJ, Veenendaal RFH, Dijkers ECF, Woerdenbag HJ. Comparison of Rheological and Sedimentation Behavior of Commercially Available Suspending Vehicles for Oral Pharmaceutical Preparations. *Int. J. Pharm. Compd.* 2018;22(3):247-51.
113. Fagron SyrSpend® SF | Fagron France. [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://fr.fagron.com/fr/fagron-syrspendr-sf>

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*



Les spécialités pharmaceutiques commercialisées destinées à la population pédiatrique sont peu nombreuses. Afin de pallier le manque de médicaments disponibles sous une présentation adaptée en termes de dosage et de forme galénique, les Pharmacies à Usage Intérieur des établissements de santé sont amenées à réaliser des Préparations magistrales (PM) et Préparations Hospitalières (PH). Ces préparations permettent d'obtenir un médicament approprié aux besoins spécifiques d'un patient. A l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), le recours aux PH est privilégié pour limiter la réalisation de PM et ainsi sécuriser les pratiques. La mise au point de Forme Orale Liquide (FOL) à une concentration unique permettant de s'adapter à une large population pédiatrique a été favorisée.

La première partie de cette thèse reprend les généralités et la réglementation relatives aux préparations, les contrôles nécessaires pour satisfaire les exigences réglementaires et les critères de qualité des PH de FOL. La deuxième partie est consacrée à la présentation d'un thésaurus comportant une revue bibliographique des indications et posologies pédiatriques, les contrôles réalisés pour la libération des lots et les résultats obtenus à la suite des études de stabilité menées par le Laboratoire Contrôle de Qualité du Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques. Enfin, la troisième partie est consacrée à l'amélioration de la qualité et de la sécurité dans le but d'optimiser la prise en charge des patients au travers d'un état des lieux des modalités de poursuite en ville des préparations orales buvables pédiatriques instaurées à l'hôpital.

Mots-clés : Thésaurus – Préparation Hospitalière – Forme Orale Liquide – Pédiatrie – Relais ville-hôpital – Parcours de soin.