



# **GESTION D'UNE RUPTURE DE MÉDICAMENT PAR LA PRÉPARATION MAGISTRALE : EXEMPLE DE L'AMOXICILLINE**

Dr Camille Merienne, PharmD, PhD, Praticien Hospitalier, Plateforme FRIPHARM<sup>®</sup>,  
Hospices Civils de Lyon

Dr Fabien Bruno, PharmD, titulaire de la pharmacie Delpech

2<sup>nd</sup> JFPP – 21 et 22 Mars 2024







# Déroulement du projet

- Faisabilité du projet
- Formulation des préparations
- Sourcing de la MPUP et distribution
- Rédaction de monographies
- Modes opératoires - Notices
- Validation de process : uniformité de teneur
- Contrôle qualité interlaboratoire
- Etude de stabilité chimique à température ambiante
- Remontée d'informations
- Réunion ARS – DGS



PUBLIÉ LE 18/11/2022 - MIS À JOUR LE 28/02/2023

Amoxicilline : des recommandations pour contribuer à garantir la couverture des besoins des patients



**SN2P**  
SYNDICAT NATIONAL  
DE LA PRÉPARATION  
PHARMACEUTIQUE

**Pref**

Pharmaciens des Préparatoires de France  
Acteurs d'une prescription sur mesure



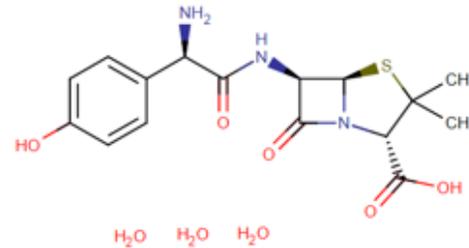
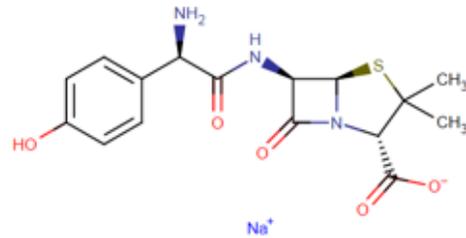
# PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE L'AMOXICILLINE ET DEGRADATION

## Physicochemical parameters

Amoxicillin Sodic (AS)

Amoxicillin Trihydrate (ATH)

## Formulas



CAS number\*\*

34642-77-8

61336-70-7

Molecular mass (g/mol)\*\*

387.39

419.45

Water solubility (mg/mL)\*\*

1.99

0.96

LogP\*

-2.3

-2.3

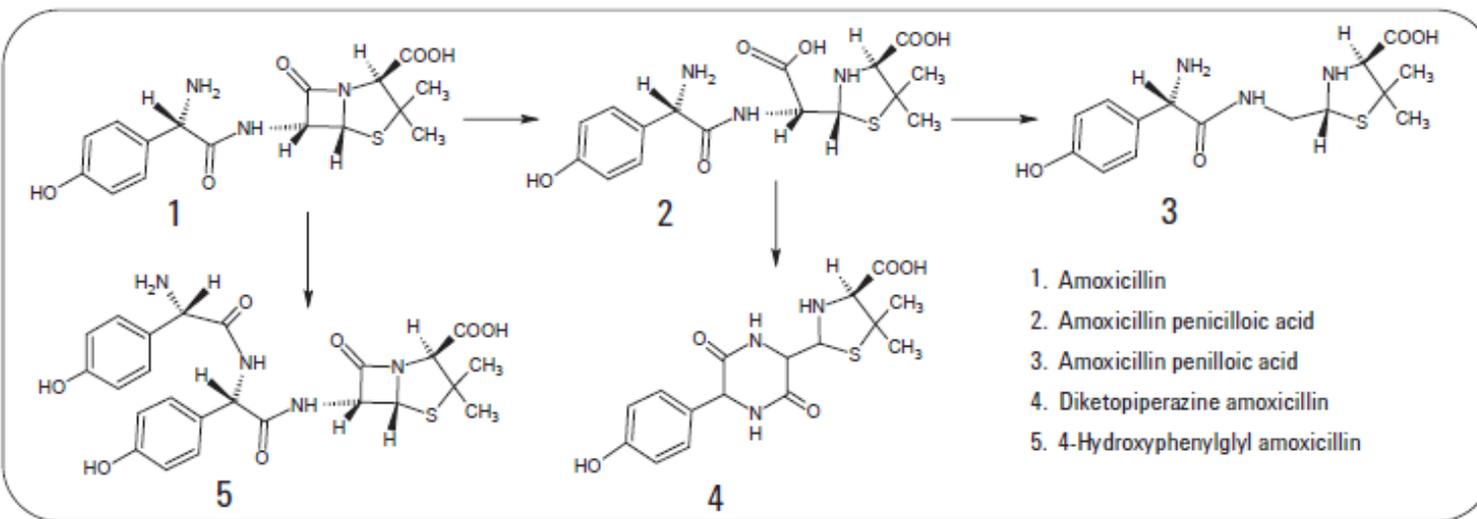
Physicochemical properties of

Amoxicillin Sodic (AS) and

Amoxicillin Trihydrate (ATH)

C Merienne, C Marchand, S Filali, D Salmon, C Pivot, F Pirot. Measurement, analysis and prediction of amoxicillin oral dose stability from integrated molecular description approach and accelerated predictive stability (APS). Pharm Technol Hosp Pharm. 2020, 1;5(1).

<https://doi.org/doi:10.1515/ptph-2020-0009>



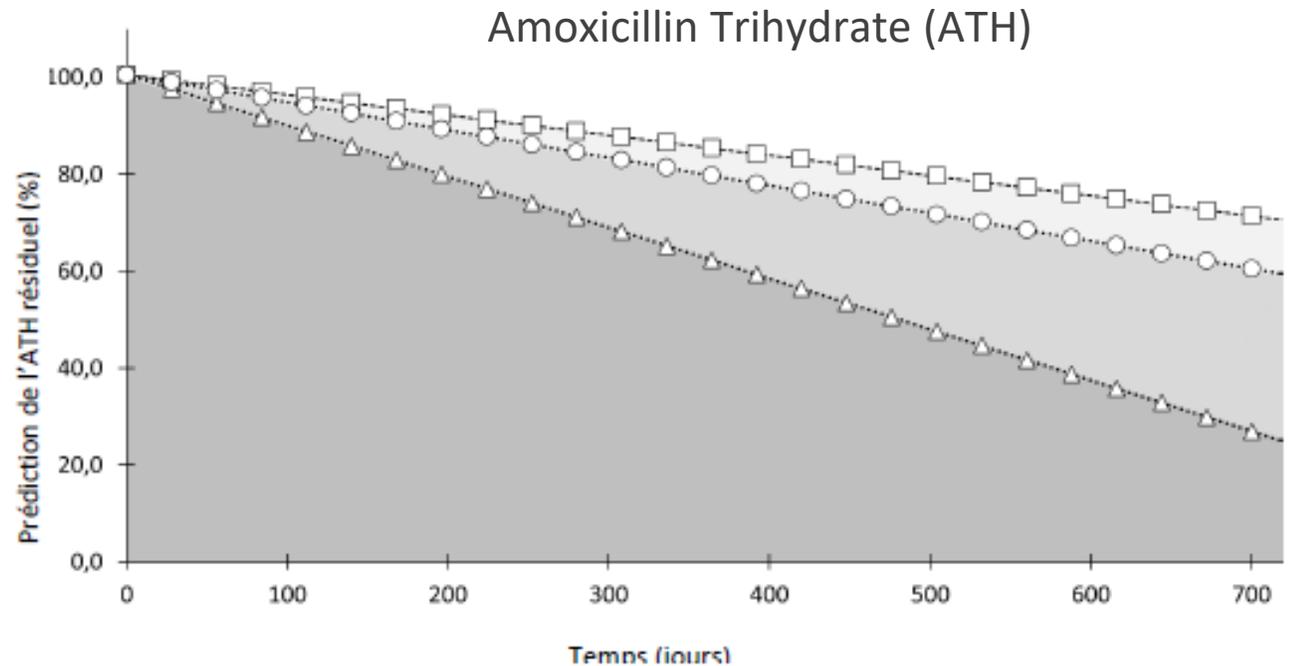
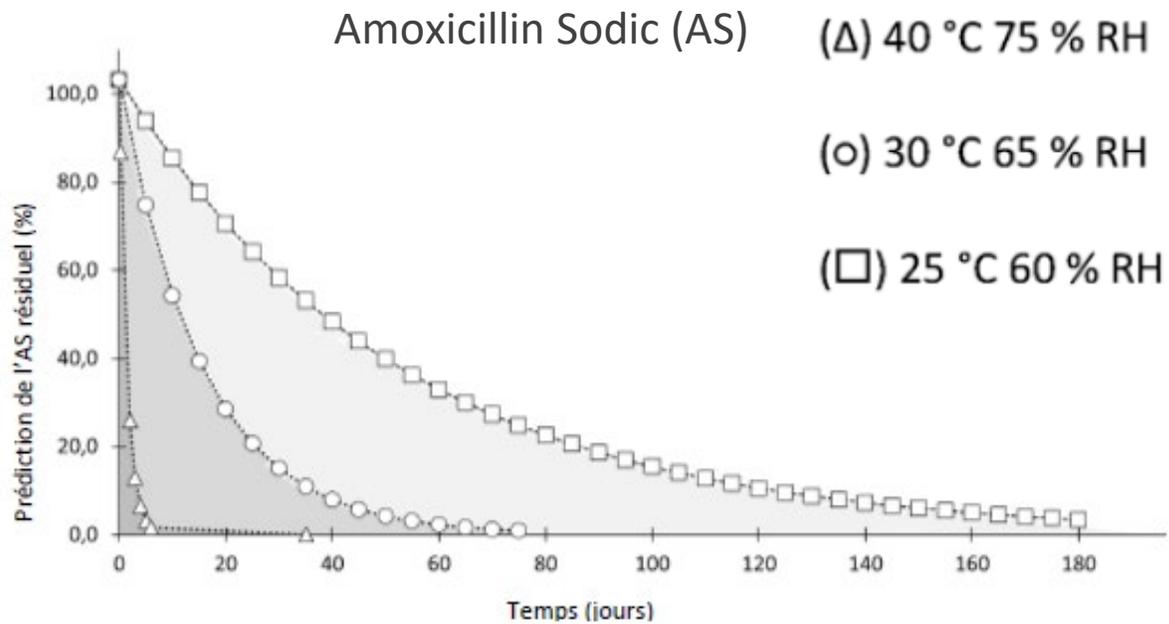
Nägele E, Moritz R. Structure elucidation of degradation products of the antibiotic amoxicillin with ion trap MSn and accurate mass determination by ESI TOF. J Am Soc Mass Spectrom 2005;16:1670–6.



# STABILITÉ MODÉLISÉE DE DEUX FORMES D'AMOXICILLINE

Formes orales	Quantité (mg)
Formulation d'AS	
AS	5,31
Equivalent en amoxicilline	5,00
CMC	65
Ratio AS/CMC (%)	8,2

Formes orales	Quantité (mg)
Formulation d'ATH	
ATH	5,74
Equivalent en amoxicilline	5,00
CMC	60
Ratio ATH/CMC (%)	9,6



Amoxicilline sodique ? capte l'humidité environnementale conduisant à son hydrolyse

Formulations orales : Amoxicilline trihydratée (forme cristalline insoluble)

# MAITRISE DES RISQUES : GROUPE CONTRÔLE QUALITÉ

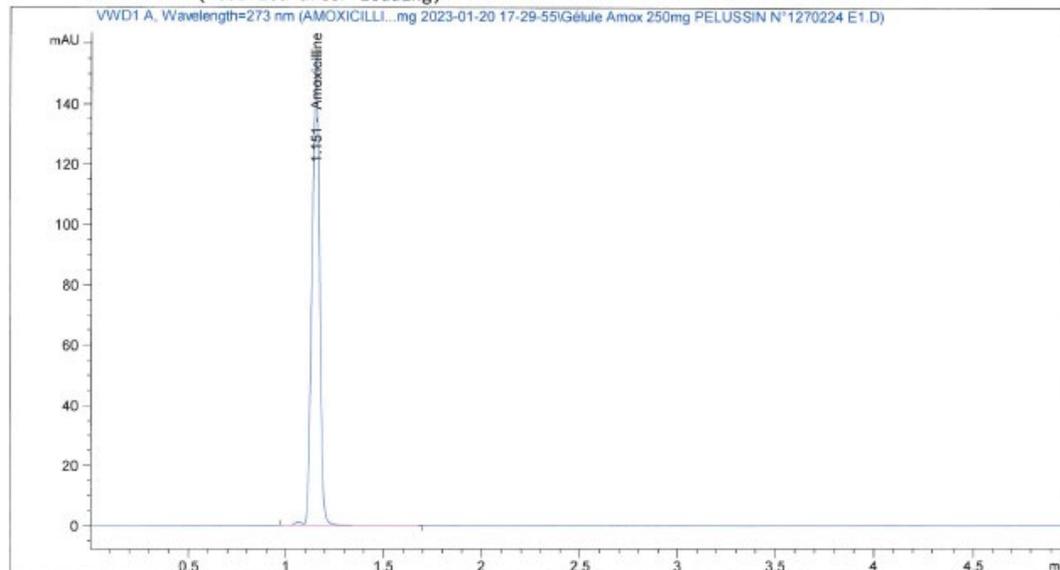
## 1. Validation de procédés selon la Ph.Eur : uniformité de teneur des préparations unidoses Ph. Eur. 2.9.6

Laboratoires de contrôle de pharmacies hospitalières (N = 7)

Laboratoire de contrôle de pharmacie officinale (N = 1)

Laboratoire de contrôle de l'ANSM

### ☐ Qualification du procédé de fabrication



# MAITRISE DES RISQUES : GROUPE CONTRÔLE QUALITÉ

## 2. Etudes de stabilité

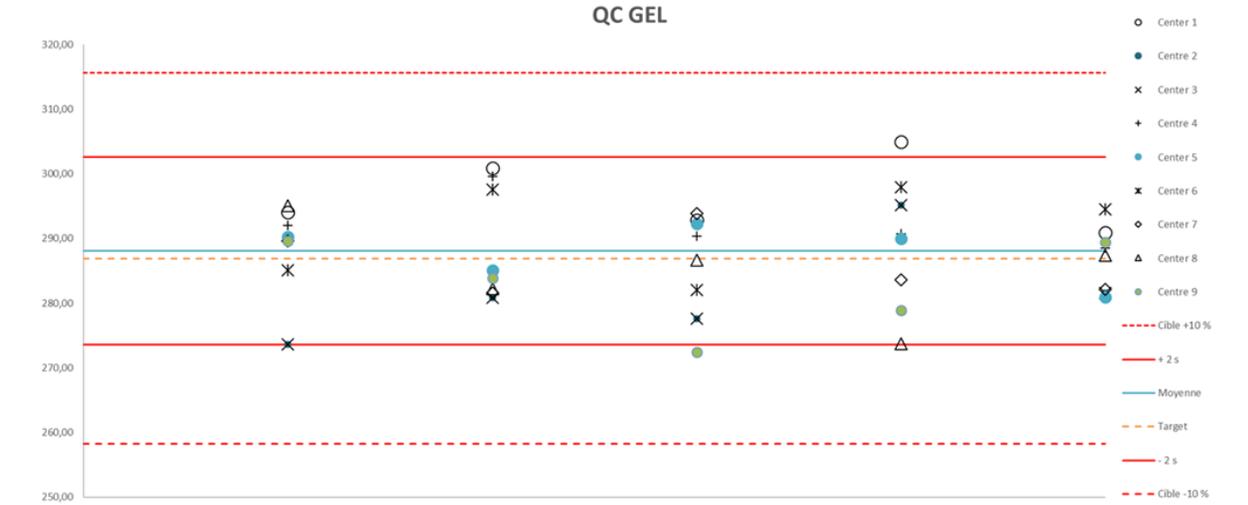
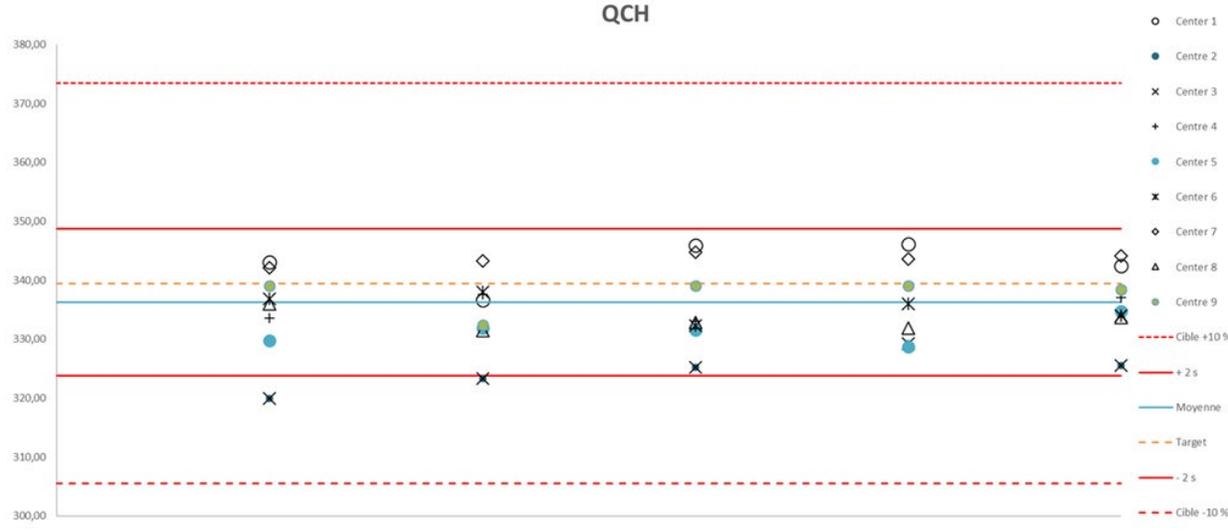
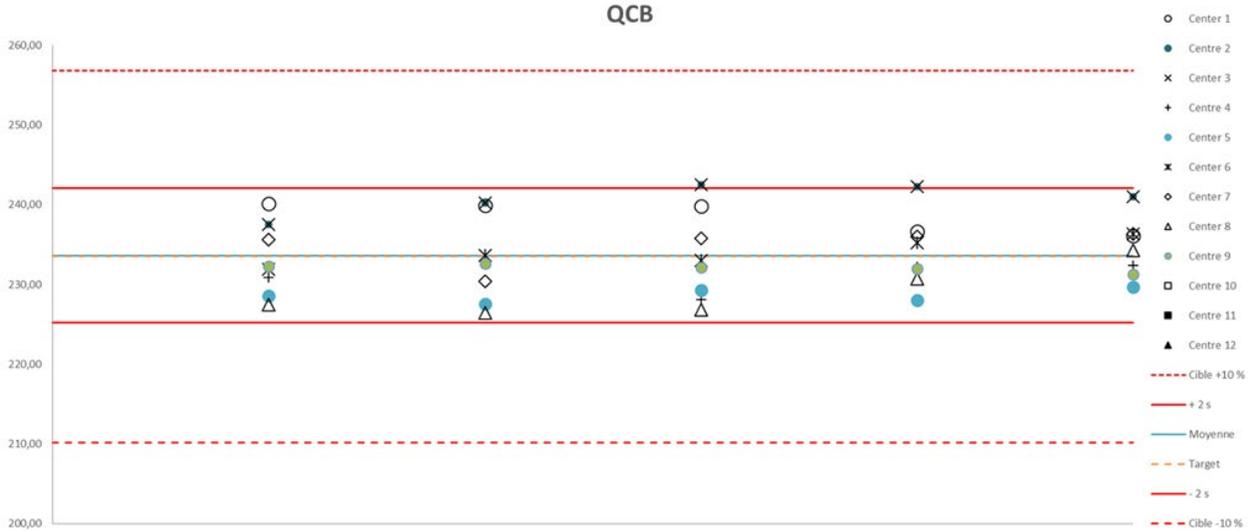
	Spécifications	J0	J7		J14		J28		J56	
		/	25 °C - 60 % HR	40 °C - 75 % HR	25 °C - 60 % HR	40 °C - 75 % HR	25 °C - 60 % HR	40 °C - 75 % HR	25 °C - 60 % HR	40 °C - 75 % HR
<b>Aspect macroscopique</b>	Absence d'anomalie(s) macroscopique(s)	AAM	AAM	AAM	AAM	AAM	AAM	AAM	AAM	AAM
<b>Identification</b> <i>Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge Ph. Eur.: 2.2.24</i>	Corrélation > 95,00 %	98,85	98,82	98,84	98,92	98,84	98,76	98,69	98,64	98,79
<b>Uniformité de teneur</b> des préparations unidoses <i>Ph. Eur. 2.9.6 - HPLC-DAD</i>	250,00 mg/gel ± 25,00	235,59	251,78	228,15	241,67	245,05	243,61	241,31	245,75	242,46
	Recouvrement vs J0 90,00 – 110,00 %	/	106,87	96,84	102,58	104,01	103,53	102,85	104,31	102,92
<b>Présence d'impuretés</b> dans les nouvelles substances médicamenteuses <i>ICH Q3B(R2) – HPLC-DAD</i>	Somme des impuretés totales ≤ 5,00 %	< 0,50	2,17	0,60	< 0,50	< 0,50	< 0,50	< 0,50	< 0,50	< 0,50

2 études de stabilité aux Hospices Civils de Lyon (2 mois, vieillissement normal et vieillissement accéléré)  
2 études de stabilité à a pharmacie Deplech (12 mois, vieillissement normal)

# MAITRISE DES RISQUES : CONTROLES INTER-LABORATOIRES

## 3. Evaluation externe de la qualité par contrôle inter-laboratoire

9 laboratoires, dosage HPLC-UV, 3 niveaux de contrôles (bas, haut et gélules), GTA 06 de la norme 15189.  
Calcul des Z-Scores



Figures : cartes de contrôle, limites Z-score, seuils +/- 10 %, moyennes, et cible des résultats de chaque centre des QCB, QCH et GELULES



# MAITRISER L'IMPACT DE L'HUMIDITÉ ENVIRONNEMENTALE

## Le choix du conditionnement et l'impact du taux de transmission de la vapeur d'eau (MVTR)

Etudes de stabilité réalisées à 25 °C / 65 % d'humidité relative et 40 °C / 75 % d'humidité relative

$$k = A \times \exp\left(\frac{-E_a}{R \cdot T}\right) \times H^{n_1}$$

**Table 5.** Representative Moisture Vapor Transmission Rates (MVTR) for a Number of Pharmaceutical Packages

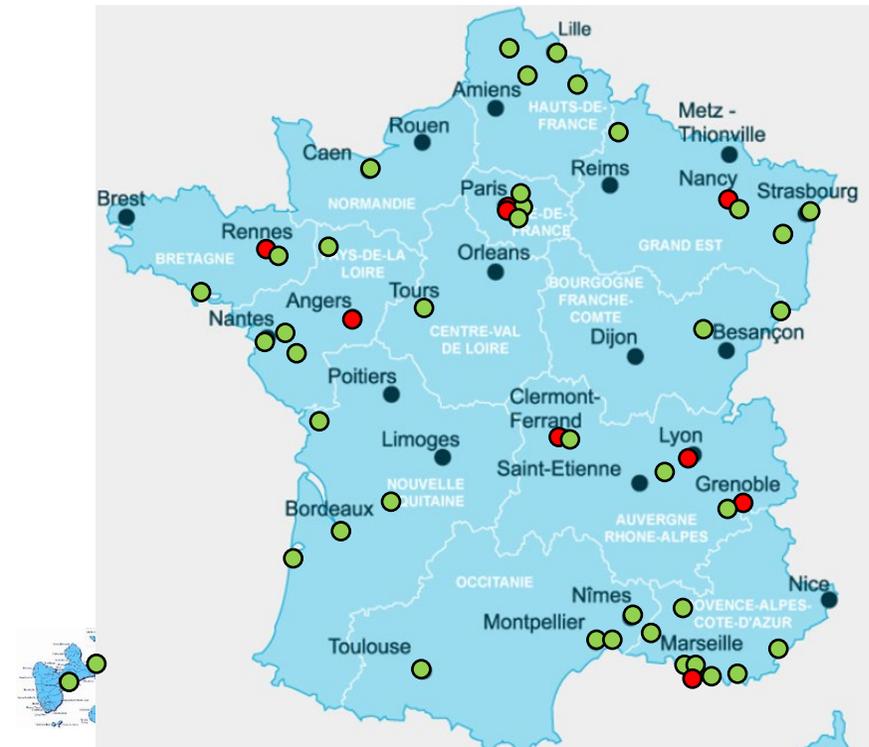
Package	Package Size	MVTR (mg/day), 23°C/75%RH	MVTR (mg/day), 40°C/75%RH
HDPE	40 cm <sup>3</sup> bottle <sup>1</sup>	0.15	0.70
	60 cm <sup>3</sup> bottle	0.262	1.352
	180 cm <sup>3</sup> bottle	0.521	2.688
Polyvinylchloride (PVC) blister (250 μm thick)	23.9 × 9.5 × 8.2 mm capsule	1.187	3.885
	13.3 × 7.5 × 4.4 mm capsule <sup>2</sup>	0.259	
Polyvinylidene chloride (PVDC) blister (190 μm thick)	23.9 × 9.5 × 8.2 mm capsule	0.230	1.200
Polychlorotrifluoroethylene (PCTFE), Aclar™ UltRx 2000 blister	23.9 × 9.5 × 8.2 mm capsule	0.028	0.142
	14.5 × 0.3 mm round	0.013	0.100
Polychlorotrifluoroethylene (PCTFE), Aclar™ UltRx 3000 blister	23.9 × 9.5 × 8.2 mm capsule	0.018	0.103
	14.5 × 0.3 mm round	0.007	0.062
Polychlorotrifluoroethylene (PCTFE), Aclar™ RX160 blister (305 μm thick)	13.3 × 7.5 × 4.4 mm capsule <sup>2</sup>	0.008	
	23.9 × 9.5 × 8.2 mm capsule	0.00067	0.0037
Foil-foil cold-formed blister	13.3 × 7.5 × 4.4 mm capsule <sup>2</sup>	0.001	

The MVTR values were determined using gravimetric changes for each container according to USP24/NF18 at 23°C, and modified accordingly for 40°C.



# Pharmacies engagées dans la démarche

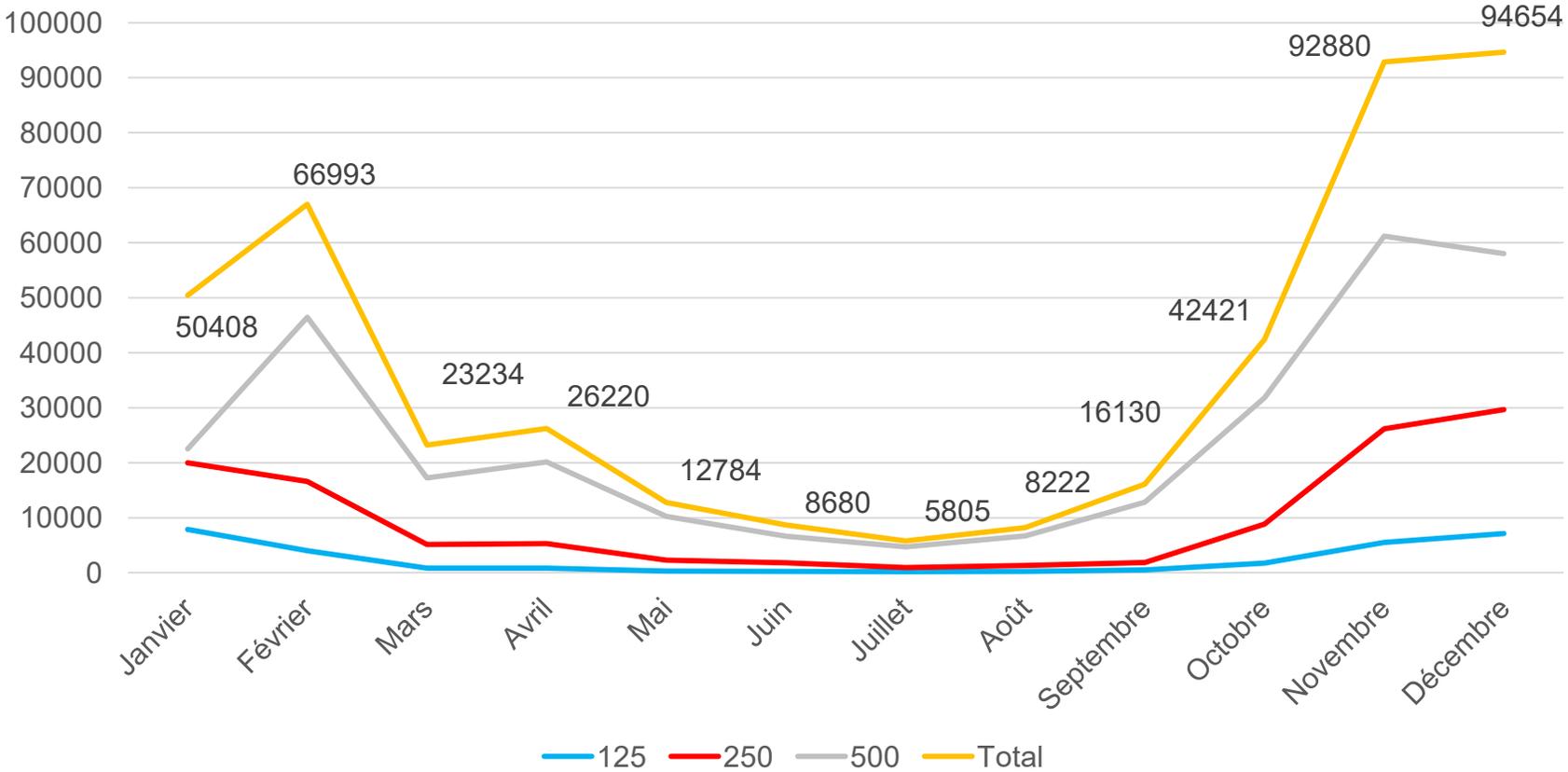
- Préparation : 43 officines
  - 2 abandons
- Contrôles : **7 PUI + 1 officine**
  - 1 abandon





# Production mensuelle

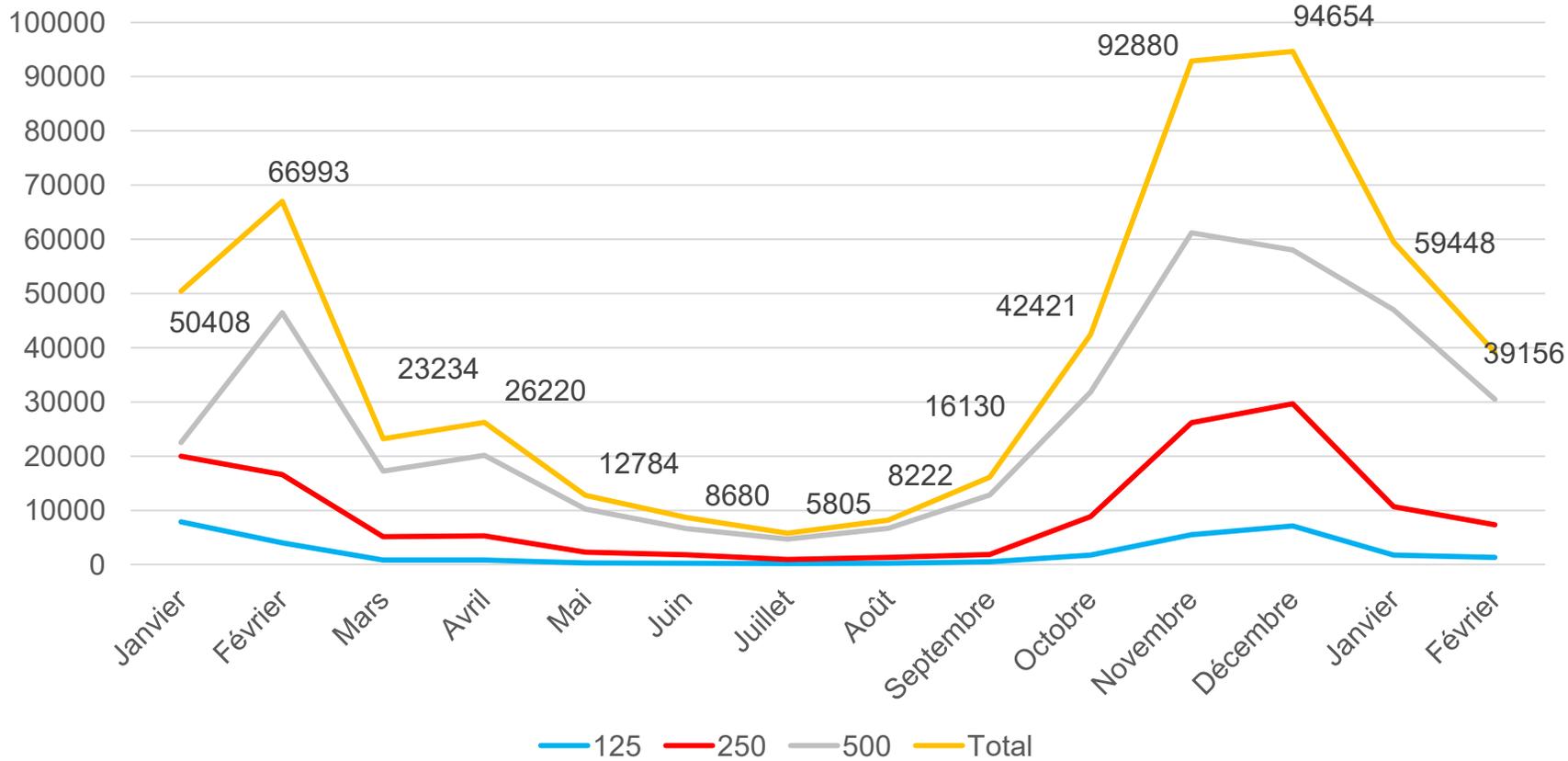
En nombre de préparations





# Production mensuelle

En nombre de préparations



# Production d'amoxicilline par les soustraitants

<b>2023</b>	<b>Total</b>	Nombre de prep	467 262	Nombre de préparations d'Amoxicilline réalisées par les soustraitants
		Nombre d'unités	6 938 135	Nombre de gélules d'Amoxicilline réalisées par les soustraitants
	Amox 125mg	Nb de prep	34 450	Nombre de préparations d'Amoxicilline 125mg
		Nb d'unités	491 149	Nombre de gélules d'Amoxicilline 125mg
	Amox 250mg	Nb de prep	131 049	Nombre de préparations d'Amoxicilline 250mg
		Nb d'unités	1 895 380	Nombre de gélules d'Amoxicilline 250mg
	Amox 500mg	Nb de prep	301 042	Nombre de préparations d'Amoxicilline 500mg
		Nb d'unités	4 537 987	Nombre de gélules d'Amoxicilline 500mg
	Amox Autres	Nb de prep	721	Nombre de préparations d'Amoxicilline autres
		Nb d'unités	13 619	Nombre de gélules d'Amoxicilline autres



# Perspective

## European Drug Shortage Formulary Working Party (EDSForm WP)





# Avez-vous des questions?

Camille Merienne : [camille.merienne@chu-lyon.fr](mailto:camille.merienne@chu-lyon.fr)

Fabien Bruno : [fabienbruno@delpeschparis.com](mailto:fabienbruno@delpeschparis.com)