



ORIGINAL ARTICLE

Development of an Extemporaneous Loperamide Hydrochloride Syrup

Sarah BOUAMEUR¹, Meriem DADOUCH², Yamina SEFFIH², Amani MEDJAHED²

ABSTRACT

Loperamide hydrochloride is the most commonly indicated molecule for the symptomatic treatment of acute and chronic diarrhea. However, its presentation in solid forms (tablets and capsules) limits its use in children and patients with dysphagia, while the oral solution remains unavailable due to supply shortages and discontinuation of marketing. In response to this situation, a 0.02% loperamide hydrochloride extemporaneous syrup was developed as an alternative to existing formulations. **Materials and Methods.** Four syrups containing 0.02% loperamide hydrochloride were formulated. Different solubilization media for the active ingredient were investigated: 2% citric acid solution, lemon tincture, distilled water, and glycerol. The simple syrup used as a vehicle was prepared by cold method with sucrose at a concentration of 65% $\pm$ 1%. The formulations underwent quality control testing for macroscopic appearance, pH, density, viscosity, and assay content over a 20-day storage period at room temperature and protected from light. **Results and Discussion.** Under experimental conditions, the density of the syrups and their loperamide hydrochloride content remained within acceptable limits for 14 days. The pH and macroscopic appearance showed notable changes, with the exception of the syrup containing 2% citric acid solution, which demonstrated relatively satisfactory stability. **Conclusion.** The formulation of 0.02% loperamide hydrochloride in syrup form is an innovative approach aimed at meeting the specific needs of patients with dysphagia and the pediatric population. The stability of this extemporaneous preparation is adequate for the duration of treatment of an acute episode of non-infectious diarrhea.

Keywords: antidiarrheal, citric acid, extemporaneous preparation, loperamide, syrup, tincture.

1- Département de pharmacie, Faculté de Médecine, Université Oran1. Oran. 2- Département de pharmacie, Faculté de Médecine, Université Djillali Liabes, Sidi Bel-Abbès - Algérie

Received: 19 Jul 2025

Accepted: 23 Jan 2026

Correspondance to: Sarah BOUAMEUR

E-mail : bouameur.sarah@univ-oran1.dz

1. INTRODUCTION

Le chlorhydrate de lopéramide est un ralentisseur de transit, indiqué dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques [1]. Selon le système de classification biopharmaceutique, la molécule est classée BCS 4, ce qui indique qu'elle présente une faible solubilité aqueuse et une faible perméabilité intestinale [2]. D'un point de vue stabilité, la molécule se dégrade en milieu aqueux très acide ou basique, après exposition à la lumière et à des températures élevées [3,4]. Comme elle peut exister sous différentes formes polymorphes [5]. Ces caractéristiques soulignent la difficulté de développer des formulations liquides orales. En effet, les formes galéniques actuelles du chlorhydrate de lopéramide sont principalement les gélules et les comprimés (oraux, à croquer, lyoc et orodispersibles) dosés à 2 mg [6,7].

Des solutions buvables à 0,02 % ont bien été développées, mais elles ne sont plus disponibles sur le marché, suite à un arrêt de commercialisation ou à des ruptures de stocks [6,8]. À cette situation préjudiciable aux patients ayant des difficultés de déglutition vient s'ajouter la composition des solutions orales de lopéramide dont le véhicule aqueux exige la présence de conservateurs

antimicrobiens tels que le parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et le parahydroxybenzoate de propyle (E216) [6]. Ces molécules classées comme excipients à effets notoires, sont connues pour présenter des risques sur la santé infantile [9]. Dans certains hôpitaux, des préparations extemporanées liquides sont préparées à la demande dont la stabilité ne peut excéder quelques jours [2, 10].

Les sirops se distinguent des solutions orales par leur concentration élevée en sucre [45 %-85 %] et une viscosité élevée [11, 12]. Ces attributs leur confèrent un goût agréable, une texture douce, une adhérence oropharyngée et surtout une bonne protection antimicrobienne (teneur en saccharose supérieure à 65 %) [13, 14]. Cette forme serait éventuellement intéressante pour masquer d'une part le goût amer du chlorhydrate de lopéramide et faciliter son administration orale.

L'objectif de ce travail est de formuler un sirop extemporané de chlorhydrate de lopéramide 0,02 %, adapté à l'administration chez les enfants et les patients dysphagiques.

2. MATERIEL ET METHODES

Matières premières

Chlorhydrate de lopéramide pureté 100,3 % (OLON, Italie), acide citrique monohydraté (SIGMA Aldrich, Suisse), éthanol 96 % (BIOCHEM Chemopharma, France), glycérol densité 1,26 à 20 °C (HONEYWELL, Malaisie), saccharose alimentaire et eau distillée. Les réactifs (chloroforme, ammoniac 32 %) de grade analytique ont été utilisés pour le dosage du chlorhydrate de lopéramide.

Préparation du sirop de chlorhydrate de lopéramide 0,02 %

Une quantité équivalente à 20 mg de chlorhydrate de lopéramide a été solubilisée dans différents milieux : une solution d'acide citrique 2 %, alcoolature de citron ainsi qu'un mélange d'eau distillée et de glycérol. Les volumes nécessaires à la dissolution complète du principe actif ainsi que les compositions relatives à chaque formule sont consignés dans le tableau 1. Le sirop simple a été préparé par dissolution à froid d'une quantité correspondante à 65 ± 1 % de saccharose, ajustée dans le but d'avoir une densité finale égale à $1,31 \pm 0,01$ à 20 °C [13]. L'alcoolature de citron a été obtenue par macération du zeste de citron dans un alcool 90° pendant 8 jours [14].

Tableau 1. Composition qualitative et quantitative des sirops de lopéramide 0,02 %.

Ingrédient %	F1	F2	F3	F4
Chlorhydrate de lopéramide	0,02	0,02	0,02	0,02
Solution acide citrique 2%	0,6		0,3	
Glycérol	----	0,2	0,4	----
Alcoolature de citron	----	----	----	0,4
Eau distillée		6	5	
Sirop simple		Qsp 100 %		

Contrôles réalisés sur le sirop du chlorhydrate de lopéramide 0,02 %

La teneur en lopéramide a été déterminée par spectrophotométrie dérivée de seconde ordre conformément à la méthode de HEWALA *et al.* [15]. Des quantités de sirop correspondant à 4 mg de chlorhydrate de lopéramide ont été additionnées de 0,5 ml d'une solution d'ammoniac 32 %, puis extraites avec le chloroforme ($3 \times 2,5$ ml). Après évaporation du solvant, le résidu a été dissous dans l'éthanol ($3 \times 1,5$ ml), avant d'être analysé sur une plage de 200 à 300 nm. Une solution de référence du chlorhydrate de lopéramide dans l'éthanol à 200 µg/ml a été analysée dans les mêmes conditions.

Le pH a été mesuré à 25 °C au moyen d'un pH-mètre PHS-3CW (BENCHTOP, Chine). La viscosité a été déterminée avec un viscosimètre à chute de billes HAAK (Thermo Fisher Scientific, Allemagne) à 20 °C. La densité a été mesurée à une température de 20 °C, au moyen d'un densimètre en verre gradué entre 1,2 et 1,4.

L'évaluation de stabilité a été réalisée dans des conditions ambiantes pendant 20 jours, à une température de 22 ± 2 °C et à l'abri de la lumière, conformément aux recommandations du guide méthodologique des études de stabilité des préparations hospitalières [16].

Le test statistique ANOVA a été appliqué pour la comparaison des résultats avec un seuil significatif à $p < 0,05$. L'analyse a été réalisée sur la plateforme en ligne Biostat TGV [17].

3. RÉSULTATS ET DISCUSSION

La dissolution complète de 20 mg du chlorhydrate de lopéramide dans les différents milieux a été réalisée avec des vitesses relativement rapides, respectivement $F4 > F1 > F3 > F2$. Effectivement, les monographies du chlorhydrate de lopéramide précisent une solubilité élevée dans l'éthanol et modérée dans l'eau et les solutions acides diluées [5, 18]. Les faibles volumes des milieux de dissolution ont grandement impacté le pH des sirops. Des volumes respectifs de 0,6 ml et 0,3 ml de la solution d'acide citrique 2 % (pH = 1,68) ont conféré aux sirops F1 et F3 des pH de $3,4 \pm 0,01$ et $6,1 \pm 0,05$. La F4 contenant l'alcoolature de citron a également un pH de $5,95 \pm 0,06$. Tandis que F2, dans laquelle le lopéramide a été dissous dans le glycérol, a présenté un pH plus élevé avec une valeur de $7,3 \pm 0,12$ (figure 1). Il est intéressant de noter que la monographie des solutions orales du chlorhydrate de lopéramide de la pharmacopée américaine précise comme spécification un intervalle de pH entre 2,7 et 7,0 [19]. Toutefois, plusieurs études ont montré que les préparations liquides du chlorhydrate de lopéramide ne sont stables que dans les milieux acides, approximativement à un pH autour de 4,0 [10, 20]. Bien qu'il ne soit pas idéal pour les formulations pédiatriques orales, ce pH est parfois requis afin d'assurer la stabilité de certaines préparations extemporanées liquides. À titre d'exemples : la solution de captopril 1 mg/ml (pH 3,5), la suspension de dipyridamole 10 mg/ml (pH 3,3), la suspension de propranolol 1 mg/ml (pH 3), la suspension d'hydrocortisone 2,5 mg/ml [21]. Des spécialités pharmaceutiques commercialisées sous une forme sirop sont également caractérisées par des pH entre 3,5 et 4,5 [22].

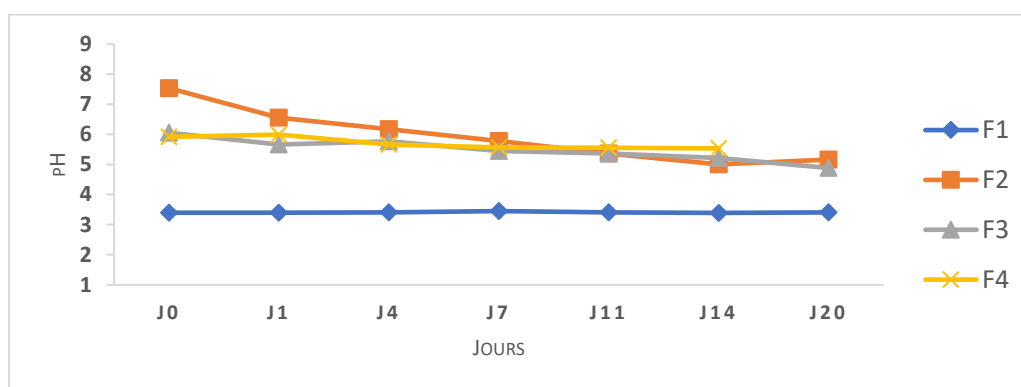


Figure 1. Variations du pH des sirops de chlorhydrate de lopéramide conservés à 22°C, à l'abri de la lumière pendant 20 jours.

Les formulations (F1-F4) contenant 0,02 % de chlorhydrate de lopéramide ont présenté initialement un aspect liquide visqueux, transparent, incolore pour (F1 – F3) et très légèrement jaunâtre (F4), incontestablement dû à la présence de l'alcoolature de citron. Au cours de la conservation, seule la F1 a gardé son aspect initial, alors que les autres formulations ont présenté une légère altération de la limpidité évoluant (pour F3 et F4) vers un trouble à J20 (figure 2). Cette modification d'apparence physique est vraisemblablement liée à une recristallisation du saccharose, particulièrement marquée dans F3 (présence de cristaux de sucre au fond du flacon). Le phénomène de recristallisation du sucre est fréquemment observé dans les solutions renfermant plus de 67,7 % de saccharose conservées à 25 °C. Cela pourrait expliquer l'aspect des sirops dont les concentrations en sucre avoisinent cette limite de solubilisation, après une légère évaporation de l'eau [23]. D'un autre côté, l'absence de recristallisation dans F1 revient au rôle du pH acide conféré par la solution d'acide citrique dans le ralentissement de la recristallisation [24].

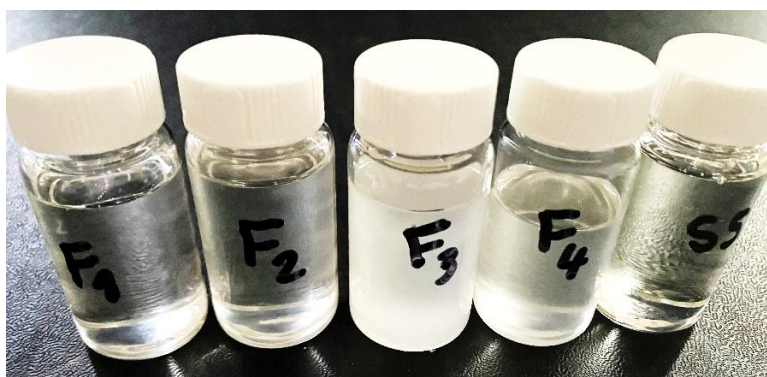


Figure 2. Sirops du chlorhydrate de lopéramides 0,02% et du sirop simple (SS) après 20 jours de conservation à température ambiante (de gauche à droite : F1, F2, F3, F4, SS).

La densité initiale des quatre sirops était comprise entre 1,30 et 1,32 à 20 °C, ce qui est conforme aux caractéristiques d'un sirop de sucre [12,13]. Ces valeurs ont été conservées dans les intervalles requis et sans changement significatif ($p=0,17$), pendant 20 jours après ouverture du flacon (figure 3). Les viscosités des sirops à 20 °C ont été comprises dans un intervalle entre 230 et 300 mPa.s (tableau 2). Une différence significative est observée entre les résultats ($p = 4 \times 10^{-6}$). Le sirop F2 a présenté la viscosité la plus élevée avec une valeur de 296 mPa.s en raison de la présence du glycérol. En revanche, le sirop F1 a été caractérisé par la viscosité plus faible, probablement liée à son pH acide qui peut éventuellement modifier la structure du sirop (légère hydrolyse) et diminuer ainsi sa viscosité [24]. Néanmoins, il est important de rappeler que toutes ces valeurs de viscosité sont en conformité avec des concentrations supérieures à 64% de saccharose [23]. En raison de la forte recristallisation du sucre dans F3, la mesure n'a pas pu être réalisée dans le viscosimètre à chute de bille.

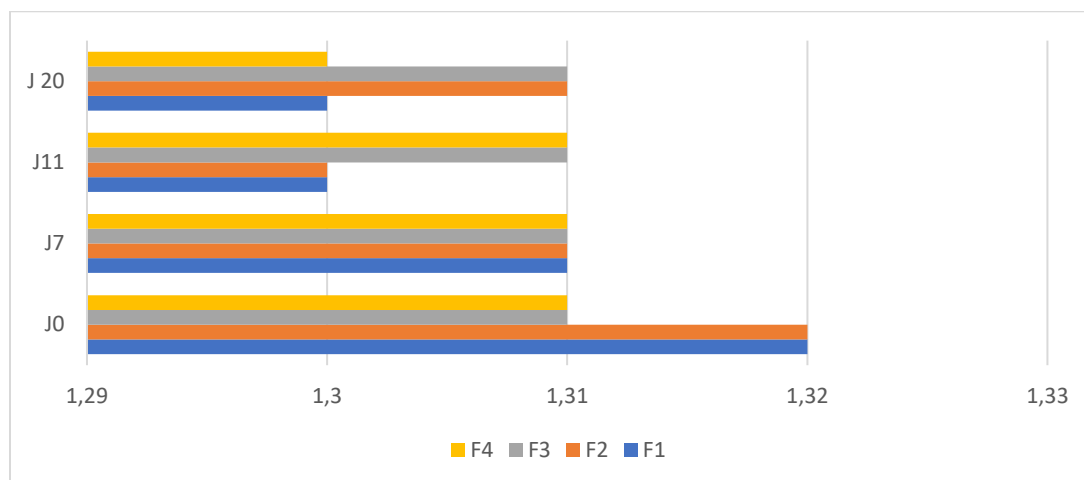


Figure 3. Variations de la densité des sirops de chlorhydrate de lopéramide conservés à 22°C, à l'abri de la lumière pendant 20 jours

Tableau 2. Viscosités des sirops et teneurs relatives du chlorhydrate de lopéramide.

		F1	F2	F3	F4
Viscosité mPa.s (20°C) à J20		231,6	295,9	//	274,0
Teneur (%)	J14	97,88	97,89	98,46	98*
	J20	26	12	27	28**

* test réalisé à J10 ** test réalisé à J17

La teneur du chlorhydrate de lopéramide des quatre formules a été maintenue dans les limites acceptables pendant 14 jours (10 jours pour F4) [19]. Malheureusement, la teneur n'a pas été conservée plus longtemps, cela pourrait éventuellement être la conséquence d'une réaction du lopéramide avec les sucres invertis formés au cours de la conservation du sucre [24, 25]. Des investigations complémentaires permettront d'identifier les phénomènes et les nouveaux produits de dégradation liés aussi bien au chlorhydrate de lopéramide dans ces formulations qu'à ceux du saccharose (matrice).

À l'issue de cette analyse, le sirop F1 a présenté une constance des caractéristiques et une teneur de 97,9% à J14 après ouverture du flacon dans les conditions de conservation de l'étude (22°C à l'abri de la lumière). Ceci témoigne d'une bonne stabilité du sirop, assez suffisante pour une préparation extemporanée du chlorhydrate de lopéramide selon les indications thérapeutiques usuelles (posologie limitée généralement à 2 jours de traitement) [6]. En effet, les préparations extemporanées et particulièrement les préparations liquides contenant de l'eau peuvent présenter des durées de conservation limitées à 14 jours [26]. Des sirops extemporanés ayant une durée de conservation similaire sont répertoriés dans les formulaires thérapeutiques magistraux [25, 27].

4. CONCLUSION

Cette étude vient appuyer et enrichir le rôle clé du pharmacien dans l'optimisation des pratiques thérapeutiques et le développement de nouveaux traitements adaptés aux catégories spécifiques de patients. Le sirop de chlorhydrate de loperamide 0,02% (F1) préparé avec l'acide citrique et caractérisé par un pH de 3,4, a présenté une stabilité satisfaisante pendant 14 jours de conservation à température ambiante et à l'abri de la lumière. Cette préparation extemporanée peut être facilement réalisée en officine et dans une pharmacie hospitalière. Son goût sucré et acidulé permettra d'atténuer l'amertume du loperamide et d'améliorer la compliance, particulièrement chez la population pédiatrique. Des analyses complémentaires permettront d'optimiser la formule pour une meilleure tolérance et une plus grande stabilité.

Déclaration de non-conflit d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt : aucun lien financier, professionnel ou personnel pouvant influencer les résultats de cette étude.

Remerciements : Nous exprimons notre grande gratitude à tous ceux qui ont contribué à ce travail et particulièrement à l'entreprise SOPHAL pour le don du chlorhydrate de loperamide.

REFERENCES

1. VIDAL. Acute diarrhea in adults – recommendations. VIDAL Recos. 2024 [cited 2025 Jul 18]. Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diarrhee-aigue-de-l-adulte-1622.html#prise-en-charge>
2. Benet LZ, Broccatelli F, Oprea TI. State of the art and uses for the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): new additions, revisions, and citation references. *AAPS J.* 2022;24(2):24. doi:10.1208/s12248-022-00687-0
3. Stabilis. Loperamide [Internet]. Paris: Stabilis; 2026 [cited 2026 Jan 16]. Available from: <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=669>
4. Bouanini M, Belboukhari N, Sekkoum K, Aboul Enein HY, Fatmi H. Chiral quantitative analysis of loperamide in a state of acid degradation by HPLC method. *J Pharm Pharm Sci.* 2025;14(1):1–8. doi:10.21203/rs.3.rs-2723262/v1
5. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Loperamide hydrochloride. In: *European Pharmacopoeia*. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2023. p. 2892–2894.
6. VIDAL. Loperamide hydrochloride [Internet]. Paris: VIDAL; 2025 [cited 2025 Jul 18]. Available from: <https://www.vidal.fr/recherche/medicaments.html?query=chlorhydrate+de+lop%C3%A9ramide>
7. McNeil Consumer Products Company. Loperamide HCl chewable tablet 2 mg (IMODIUM® A-D): bioequivalence review (NDA 20-448). Rockville (MD): Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration; 1995. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00037553.PDF
8. PharmNet-dz. Advanced search of medicines in Algeria [Internet]. Algiers: SARL ESAHTI; 2025 [cited 2025 Jul 19]. Available from: <https://www.pharmnet-dz.com/recherche.aspx>
9. Silva MR, Dysars LP, dos Santos EP, Ricci Júnior E. Preparation of extemporaneous oral liquid in the hospital pharmacy. *Braz J Pharm Sci.* 2020;56:e18358. doi:10.1590/s2175-97902019000418358
10. Polonini HC, Silva SL, de Almeida TR, Brandão MA, Ferreira AO. Compatibility of caffeine, carvedilol, clomipramine hydrochloride, folic acid, hydrochlorothiazide, loperamide hydrochloride, methotrexate, nadolol, naltrexone hydrochloride and pentoxifylline in SyrSpend SF PH4 oral suspensions. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23:352–358. doi:10.1136/ejpharm-2015-000714
11. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Liquid preparations for oral use. In: *European Pharmacopoeia*. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2023. p. 672–674.
12. United States Pharmacopeial Convention. Syrup. In: *United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 2024)*. Rockville (MD): USP; 2024. p. 5092–5094.
13. Le Hir A, Chaumeil JC, Brossard D. *Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. 9th ed. Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 235–237.
14. Aïache JM, Beyssac E, Cardot JM, Hoffart V, Renoux R. *Initiation à la connaissance du médicament*. Paris: Elsevier Masson; 2008. p. 217–219.
15. Hewala TI. Spectrofluorimetric and derivative absorption spectrophotometric techniques for the determination of loperamide hydrochloride in pharmaceutical formulations. *J Pharm Biomed Anal.* 1995;13(3):331–336. doi:10.1016/0731-7085(94)01645-7
16. Sautou V, Brossard D, Chedru-Legros V, et al. Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations. Clermont-Ferrand: Société Française de Pharmacie Clinique; 2013. ISBN:978-2-9526010-4-7.
17. BiostaTGV. Online statistical tools. INSERM–Sorbonne Université [Internet]. Available from: <https://biostatgv.sentiweb.fr> [cited 2026 Jan 17].
18. United States Pharmacopeial Convention. Loperamide hydrochloride. In: *United States Pharmacopeia 2024*. Rockville (MD): USP; 2024.
19. United States Pharmacopeial Convention. Loperamide hydrochloride oral solution. In: *United States Pharmacopeia 2024*. Rockville (MD): USP; 2024.
20. Tu YH, Allen LV Jr, Wang DP. Stability of loperamide hydrochloride in aqueous solutions as determined by high performance liquid chromatography. *Int J Pharm.* 1989;51(2):157–160. doi:10.1016/0378-5173(89)90249-4
21. 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):221–227. doi:10.7399/fh.10995
22. Ogbeide UM, Okorie EA, Okeri HA. Evaluation of the pH, titratable acidity and viscosity of various brands of syrups sampled from pharmacy stores in Benin. *West Afr J Pharm.* 2020;31(1):84–92. Available from: <https://wapcpjournal.org.ng/index.php/home/article/view/213/128>
23. Niazi SK, editor. *Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations*. 3rd ed. Vol. 5: Over-the-counter products. Boca Raton: CRC Press; 2019. p. 452.

24. Sailaja R. Prevention of cap locking problem in syrups by additives and pH adjustment method. *Int J Pharm Sci.* 2025;3(2):1595–1603.
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). *Formulario Nacional ABRIR 2019 para autorización de comercialización de medicamentos.* Madrid: AEMPS; 2019.
26. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). *Guide de bonnes pratiques de préparation pharmaceutique.* Saint-Denis (FR): ANSM; 2023. p. 41.
27. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). *Formulaire thérapeutique magistral.* Brussels: AFMPS; 2010. p. KI-1a-1.