

**Auteurs :** Benhamou E.(1), Basly I.(2), Crosio B.(1), Morisot J.(1), Marqué O.(1), Battu S.(2), Basly J-P. (2), Ratsimbazafy V. (1).

<sup>1</sup> Unité des Préparations Galéniques, CHU de Limoges

<sup>2</sup> Laboratoire de Chimie Analytique, Université de Limoges

Référence n° 000419

## Introduction

Ivabradine : molécule utilisée dans l'insuffisance cardiaque chronique

En France, uniquement disponible sous de forme de comprimés

Forme galénique inadaptée chez l'enfant

Développement d'une forme appropriée : liquide orale stable, rétrocédable mensuellement, dans l'attente d'une commercialisation industrielle

## Objectif

A partir d'une spécialité sèche

commercialisée d'ivabradine : mettre au point une forme liquide à bonne teneur. Puis en étudier la stabilité pendant au moins 45 jours

A température ambiante (TA : 15-25°C)

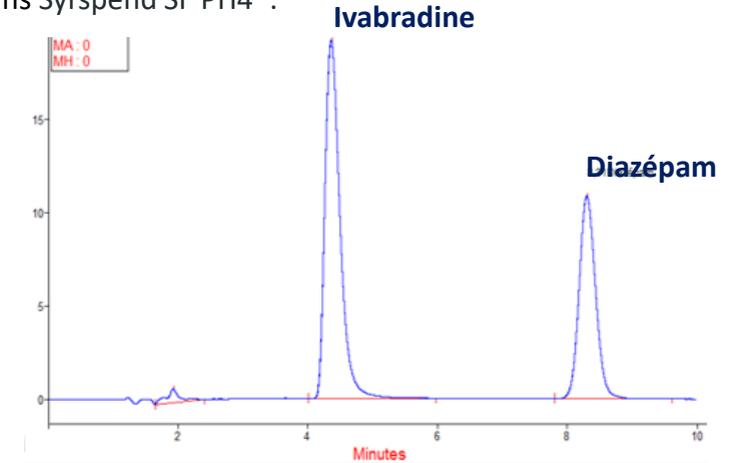
Au réfrigérateur (2- 8°C)

## Matériels et méthodes

① Préparation d'ivabradine à 1mg/ml dans Syrspend SF PH4®.

② Dosage puis **étude de stabilité** :

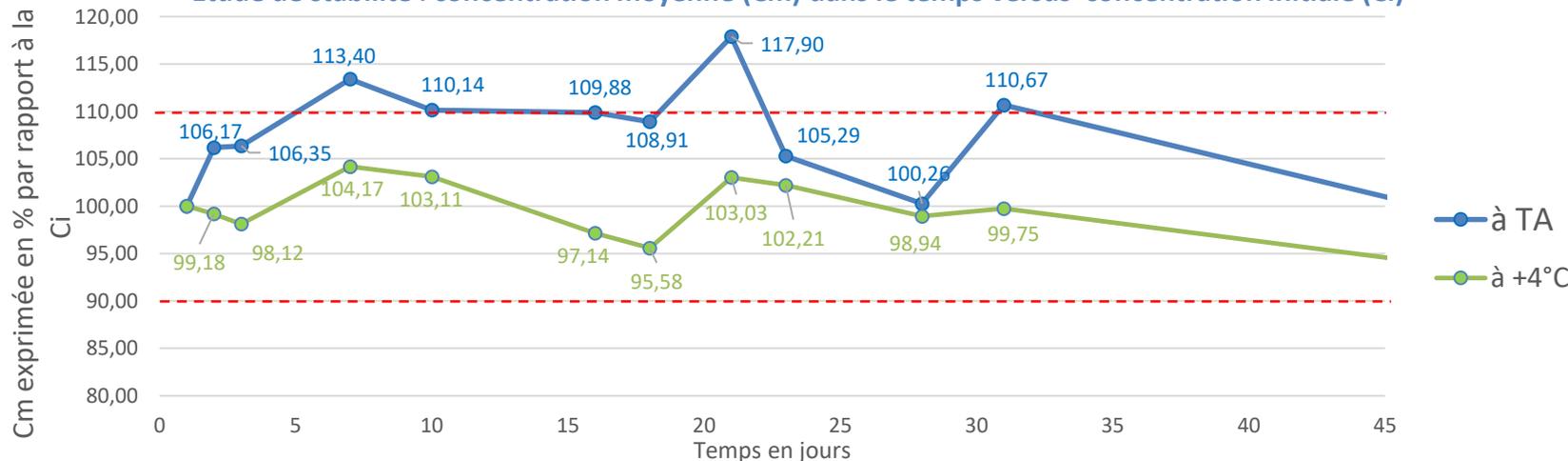
- **Méthode** : HPLC-UV Shimadzu SPD-40
- **Colonne** : 5 µm C-18-HQ 150x4,6 mm (Interchim)
- **Phase mobile** : tampon phosphate (0,01 M, pH = 7,4) méthanol (25/75; v/v)
- **Témoin** : ivabradine de Sigma-Aldrich
- **Débit** : 1mL/min
- **Étalon interne** : diazépam
- **Volumes injectés** : 20µL
- **Temps d'analyse** : 8 min
- **Traitement des pics chromatographiques** : logiciel Azur Ver. 6.2
- Plage d'étalonnage de linéarité fixée à 60-140 % de la concentration (C) cible (100 µg/ml) sur des échantillons allant de 60 à 140 µg/ml



## Résultats

- Étude sur 66 jours
- Linéarité obtenue  $y = 0,1095x + 0,9849$ , coefficient de corrélation  $r^2 = 0,9925$

Etude de stabilité : concentration moyenne (Cm) dans le temps versus concentration initiale (Ci)



## Discussion/conclusion

A TA, 1ères préparations réalisées, Cm globalement plus élevée que prévue, à cause du procédé de fabrication : véhicule mesuré en volume dans une éprouvette graduée, avec une quantité non négligeable collée sur les parois (forte viscosité)

- Récupération plus complète du véhicule pour les 2<sup>èmes</sup> préparations (à +4°C)
- ⇒ Mode opératoire modifié, avec un véhicule mesuré, non plus en volume, mais en masse

➔ **Stabilité au cours de la période d'étude de 66 jours à +4°C**  
**Dispensation mensuelle transitoire réalisable**