

P. Gohier<sup>1</sup>, B. Dessane<sup>1,2</sup>, J-M. Bernadou<sup>1</sup>, H. Boulestreau<sup>2</sup>, F. Xuereb<sup>1,4</sup>, A. Venet<sup>1</sup>, S. Crauste-Manciet<sup>1,3</sup>

1. Pharmaceutical Technology Department, Bordeaux university hospital (CHU de Bordeaux), France - 2. Infection Control Unit, Bordeaux university hospital (CHU de Bordeaux), France

3. ARNA ChemBioPharm U1212 INSERM – UMR 5320 CNRS, Bordeaux University, France - 4. Univ. Bordeaux, INSERM, Biologie des maladies cardiovasculaires, U1034, F-33600 Pessac, France

## Introduction

La riboflavine, ou vitamine B2, est recommandée dans la prise en charge de maladies métaboliques rares. Le traitement est initié pendant l'enfance puis poursuivi à l'âge adulte, nécessitant des adaptations de dose. La spécialité Beflavine® était recommandée en cas de carence en vitamine B2 mais n'est plus commercialisée.

Objectif

Développement d'une forme buvable adaptée à la pédiatrie

Développement de gélules Enfants en âge d'avaler - adultes

## Matériel et méthode

### Formulation galénique

- Etude de la composition des excipients : effets notoires ?
- Caractéristiques physicochimiques des véhicules disponibles
- Etudes de préformulation et de palatabilité

### Etude de stabilité physico-chimique

- Développement et validation d'une méthode de dosage par HPCL en appariement par paire d'ions (ICH Q2)
- Etude de stabilité physico-chimique :



3 lots x 100 gélules → T° Ambiante

→ Teneur à J0, J3, J7, J14, J28, J56, J84 et M6



3 lots { Ambient → 1 fl multidosé (60 ml) + 20 fl unidosés (3 ml)  
4 – 8 °C → 1 fl multidosé (60 ml) + 20 fl unidosés (3 ml)

→ Caractéristiques organoleptiques, pH, osmolarité et teneur à J0, J3, J7, J14, J28, J56, J84

### Etude de stabilité microbiologique

**Développement et validation (Pharmacopée Européenne 2.6.12 et 2.6.13) :** dénombrement microbien & recherche de micro-organisme spécifié (*Escherichia coli*)



3 lots { Ambient → 1 fl multidosé (60 ml)  
4 – 8 °C → 1 fl multidosé (60 ml)

→ Étude de stabilité microbiologique menée à J0, J14, J28, J56 et J84

## Résultats

### 1. Choix de la concentration et des excipients :

- Suspension à 10 mg/ml de riboflavine dans **Inorpha®**
- Gélules de 50mg de riboflavine + **mannitol**

### 2. Validation de la méthode de dosage par HPCL : méthode indicatrice de stabilité validée

### 3. Etude de stabilité : voir tableaux 1 et 2

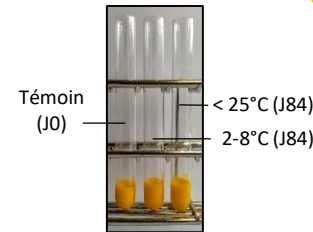
### 4. Etude de stabilité microbiologique de la suspension : résultats en unités formant colonies (UFC)/ml à J84 :

- <math>10^2</math> germes aérobies totaux
- <math>10^1</math> moisissures et levures totales
- Absence d' *Escherichia coli*

→ Stabilité microbiologique démontrée à J84

Critères d'acceptation	pH	Osmolarité	Riboflavine (mg/ml)
	Variation < 1 unité		
J0	4,48 ± 0,11	157,00 ± 4,58	10,10 ± 0,15
J84 fl unidosé, 2-8°C	4,59 ± 0,07	156,67 ± 4,51	9,84 ± 0,20
J84 fl multidosé, 2-8°C	4,66 ± 0,06	157,67 ± 4,51	9,89 ± 0,16
J84 fl unidosé, 20-25°C	4,61 ± 0,06	158,00 ± 5,00	10,09 ± 0,22
J84 fl multidosé, 20-25°C	4,55 ± 0,05	158,00 ± 5,00	9,73 ± 0,07

Tableau 1 : Résultats de l'étude de stabilité de la suspension buvable en fonction des conditions de conservation



	Riboflavine (mg)
	50 ± 10%
J0	48,94 ± 1,22
J3	49,11 ± 1,43
J7	49,44 ± 1,56
J14	49,08 ± 1,27
J28	49,52 ± 1,53
J56	48,40 ± 1,23
J84	48,25 ± 0,98
M6	48,56 ± 0,72

Tableau 2 : Résultats de l'étude de stabilité des gélules

## Conclusion

- Développement de deux nouvelles formulations adaptées à une utilisation en pédiatrie et chez l'adulte
- Démonstration de la stabilité physico-chimique et microbiologique de la forme buvable à 84 jours et de la stabilité physico-chimique des gélules à six mois à température ambiante et à l'abri de la lumière