

COM26-75667

S. Tironi-Aragon¹, Z. Robert¹, H. Garrigue¹, F. Bordet¹, S. Muhammad¹, M-L. Maestroni¹
Service Pharmacie, Centre Hospitalier Sud Francilien, 91100, Corbeil-Essonnes, France

INTRODUCTION

La spironolactone est utilisée pour traiter l'hypertension artérielle, l'œdème lié à l'insuffisance cardiaque ou encore le syndrome néphrotique. Aucune forme adaptée à la pédiatrie n'existe. Une suspension buvable de **spironolactone 5 mg/mL** a été formulée avec **0,25% de gomme de xanthane** dans l'**Inorpha®** contenant du sorbate de potassium (SP - conservateur anti-microbien). (1)

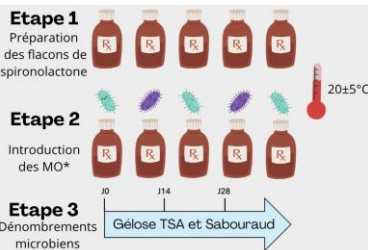
MATÉRIEL ET MÉTHODE

Applicabilité de la méthode de contrôle (Essai 2.6.12/13 Ph.Eur.)

Essai de dénombrement microbien	Recherche de microorganismes spécifiés (<i>E.coli</i>)
-3 Dilutions testées (1/10, 1/25, 1/50ème) -Contamination par 5 MO (<i>Ph.Eur.</i>) DMLT : <i>C.albicans</i> , <i>A.brasilensis</i> DGAT : <i>S.aureus</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>B.subtilis</i> -Ensemencement sur gélose en surface et incubation : (72 h à 42-44°C) -Ensemencement et incubation sur gélose MacConkey (3 à 30-35°C) (5) 20-25°C	-3 Dilutions testées (1/10, 1/50, 1/100ème) -Contamination par <i>E.coli</i> puis pré-incubation, -Repiquage bouillon MacConkey et incubation : (72 h à 42-44°C) -Ensemencement et incubation sur gélose MacConkey (3 à 30-35°C)
Neutralisation du conservateur si :	
différence UFC < facteur 2 entre échantillon et témoin positif.	Croissance d' <i>E.coli</i> dans échantillon et témoin positif.

MO=microorganisme

Efficacité de la conservation antimicrobienne (Essai 5.1.3 Ph.Eur.)



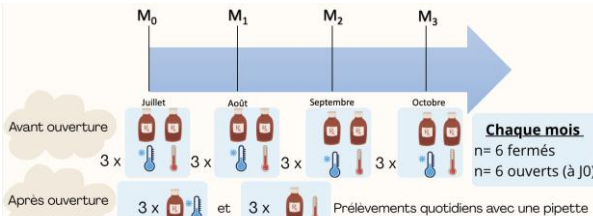
*Un des 5 MO mentionnés dans l'essai 5.1.3 Ph.Eur (*E.coli*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *C.albicans*, *A.brasilensis*) a été introduit dans chaque flacon

Réduction logarithmique attendue par rapport au J0 (préparation aqueuse non stérile destinée à la voie orale)

Réduction logarithmique	J14	J28
Bactéries	3	NI
Levures	1	NI

NI= pas d'augmentation du nombre de MO viables par rapport à J14

Étude de stabilité microbiologique (Essai 5.1.4 Ph.Eur.)



Au cours des mois
M0,M1,M2,M3 :

- Dénombrement microbien
- Recherche d'*E.coli*

Limites de détection définies par la Ph.Eur

Limites de la Ph.Eur	
DGAT (aérobie)	< 200 UFC/mL
DMLT (Levures/moisissures)	< 20 UFC/mL
MO spécifié	Absence <i>E.coli</i>

CONCLUSION

RÉSULTATS

Applicabilité de la méthode de contrôle

- Toutes les dilutions testées ont été validées
- La plus petite dilution a été retenue pour l'étude de stabilité : 1/10^{ème} pour l'essai de dénombrement microbien et 1/10^{ème} pour la recherche d'*E.coli*

Étude de stabilité microbiologique

Résultats du dénombrement microbien à M0, M1, M2, M3

Germe de l'environnement non pathogènes retrouvés :

**Kocuria rhizophila*

***Cladosporium Cladosporoides*

****Staphylococcus epidermidis*

	UFC moyen/mL							
	M0		M1		M2		M3	
	5°C	20°C	5°C	20°C	5°C	20°C	5°C	20°C
Flacons fermés (n=3 lots)	0	DMLT= 17 **	0	0	DGAT= 17 ***	0	0	0
Flacons ouverts (n=3 lots)	DGAT=17 *	0	0	0	DMLT = 117 **	0	0	0



- Absence d'*E.coli* dans tous les flacons
- M1: Flacons ouverts ambiant : DMLT > 20 UFC/mL

Arrêt de l'étude dans le flacon ouvert ambiant à M1

Efficacité de la conservation antimicrobienne

Dénombrements microbiens à J0,J14,J28

UFC moyens (n=2 géloses)	J0	J14	J28
<i>E. coli</i>	10	0	0
<i>P.aeruginosa</i>	7	0	0
<i>S.aureus</i>	18	0	0
<i>C.albicans</i>	8	0	0
<i>A.brasilensis</i>	9	0	0



- Réduction logarithmique respectée
- Aucun MO viable retrouvé à J14 et J28

20±5°C

Stable microbiologiquement 3 mois avant ouverture.
N'est pas stable microbiologiquement après ouverture.

5±3°C

Stable microbiologiquement 3 mois avant et après ouverture.



La conservation antimicrobienne du SP est efficace.