

Introduction

L'eau boriquée ou solution aqueuse d'acide borique 3% (H₃BO₃) est une préparation à visée antiseptique, administrée par voie cutanée dans les services de dermatologie de l'AP-HM pour la prise en charge des ulcères colonisés par *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus*. Une méthode de dosage a été mise au point afin de pouvoir réaliser des préparations hospitalières d'eau boriquée. Lesquelles garantissent un gain de temps, un effet thérapeutique optimal ainsi qu'une sécurité d'utilisation.

Objectifs

- ➔ Valider la préparation hospitalière d'eau boriquée, en fonction de plusieurs critères physicochimiques et microbiologiques. Cela nécessite :
 - ✓ La validation de la méthode de dosage par titrimétrie
 - ✓ La mise au point d'une méthode d'identification colorimétrique spécifique de l'acide borique
 - ✓ La validation d'une méthode de dénombrement microbien et d'identification de microorganismes spécifiques
 - ✓ La réalisation d'une étude de stabilité de la préparation afin de déterminer précisément une date de péremption

Matériels et Méthodes

- L'étude de stabilité a été conduite selon 3 conditions de conservation différentes : température ambiante pendant 7 jours, entre +2 et +8°C avant ouverture pendant 3 mois et entre +2 et +8°C après ouverture pendant 1 mois.
- Paramètres contrôlés conformément à la pharmacopée : teneur en principe actif par titrimétrie, dénombrement microbien et recherche de microorganismes spécifiques.
- Autres paramètres contrôlés : identification colorimétrique, pH, osmolalité.

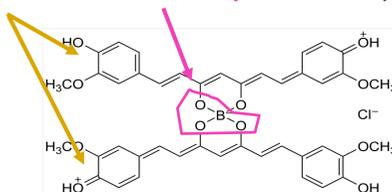
→ Dosage par titrimétrie

Dosage acido-basique d'un acide faible par une base forte.

- ✓ Titrimètre : Titreur Excellence Mettler Toledo T5
- ✓ Electrode à pH DG 115-SC
- ✓ Dissolution de 30g de mannitol dans l'eau boriquée à doser pour neutraliser la polyacidité de l'acide borique (Va = 50 mL)
- ✓ Réactif titrant : NaOH 3 mol/L (Vb = 10 mL)
- ✓ Mesure dpH/mL
- ✓ Temps d'analyse : < 5 min

→ Identification colorimétrique:

✓ Curcumine + Acide borique → Rosocyanine



Dans un tube à hémolyse : 1 mL de solution d'acide borique 3% + 0,5 mL de solution de curcumine (EtOH - HCl 99:1).

→ Dénombrement microbien

- ✓ Aérobies (DGAT) = gélose TSA incubée 5 jours à 35°C
- ✓ Fungi (DMLT) = gélose Sabouraud incubée 7 jours à 25°C
- ✓ 4 mL de tampon phosphate + 1 mL de solution d'acide borique +/- Tween 3% (inhibiteur de l'effet antibactérien de l'acide borique)

→ Identification de germes spécifiques

- *Staphylococcus aureus* sur gélose Chapman
- *Pseudomonas aeruginosa* sur gélose C.F.C. (cétrimide, fucidine et céphaloridine)

Résultats

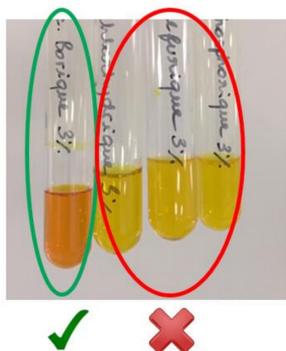
1. Validation d'une méthode de dosage par titrimétrie

| | Répétabilité | | | Fidélité intermédiaire | | |
|------------------------------|--------------|-------|-------|------------------------|-------|--------|
| | 2,7 | 3 | 3,3 | 2,7 | 3 | 3,3 |
| Teneur (%) | 2,7 | 3 | 3,3 | 2,7 | 3 | 3,3 |
| Nombre d'échantillons | 15 | 15 | 15 | 18 | 18 | 18 |
| Ecart-type | 0,001 | 0,001 | 0,002 | 0,011 | 0,011 | 0,012 |
| Coefficient de Variation (%) | 0,171 | 0,236 | 0,389 | 2,493 | 2,194 | 2,180 |
| Biais (%) | 3,616 | 2,818 | 2,372 | 0,496 | 0,275 | -0,614 |

CV et Biais < 5% → Méthode validée

2. Identification colorimétrique

Coloration spécifique par formation de rosocyanine (2 molécules de curcumine liées à 1 molécule de Bore).
→ Coloration orange de l'acide borique qui permet de le différencier des autres acides, colorés en jaune.



3. Validation d'une étude de dénombrement microbien

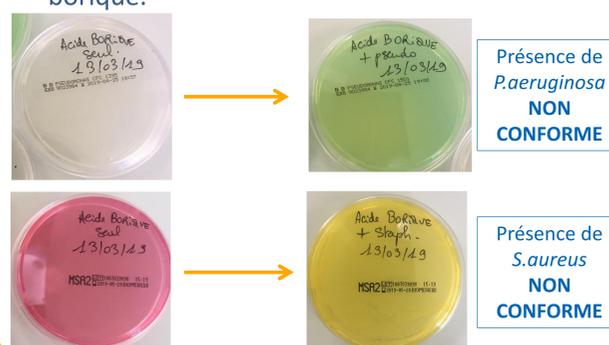
➔ La méthode a été validée pour le protocole avec Tween, cependant une légère inhibition de la croissance de *S. aureus* est à noter.



Exemple de germes susceptibles de se développer

4. Validation d'une étude d'identification de microorganismes spécifiques

➔ La méthode a été validée pour le protocole avec Tween + dilution au 1/10ème de la préparation, en raison de l'activité antibactérienne de l'acide borique.



5. Etude de stabilité

Valeurs limites de conformité (VN) : ± 10% de la valeur à t₀

| | A température ambiante | entre +2 et +8°C avant ouverture | entre +2 et +8°C après ouverture |
|---------------------------------|---|--|--|
| Teneur moyenne (%) | VN à 7 jours | VN à 90 jours | VN à 30 jours |
| Osmolalité | VN à 7 jours | VN à 60 jours | VN à 30 jours |
| pH | VN à 7 jours | VN à 90 jours | VN à 30 jours |
| DGAT et DMLT (UFC/mL) | < 10 | < 10 | < 10 |
| Recherche de germes spécifiques | <i>S. aureus</i> : Absence <i>P. aeruginosa</i> : Absence Jusqu'à 7 jours | <i>S. aureus</i> : Absence <i>P. aeruginosa</i> : Absence Jusqu'à 90 jours | <i>S. aureus</i> : Absence <i>P. aeruginosa</i> : Absence Jusqu'à 30 jours |



Conclusion

La mise au point de cette méthode de dosage permet la réalisation à l'avance de préparations hospitalières d'eau boriquée. Ces dernières peuvent être conservées pendant 60 jours entre +2 et +8°C avant ouverture, 30 jours entre +2 et +8°C après ouverture et 7 jours à température ambiante, au maximum. Chaque nouveau lot de solution d'eau boriquée 3% est soumis en routine à un contrôle qualité qui comprend : le contrôle de son pH, de son osmolalité, de sa teneur en principe actif, de son identification ainsi qu'à une analyse microbienne. La conformité de tous ces paramètres permettra la libération du lot.