

M. SOW, C. FANJEUX, R. VAZQUEZ, M-N. GUERRAULT-MORO Pharmacie, Centre Hospitalier Poissy-Saint-Germain-En-Laye

**Contexte** : manque de spécialités pharmaceutiques à dosage adapté pour la pédiatrie.

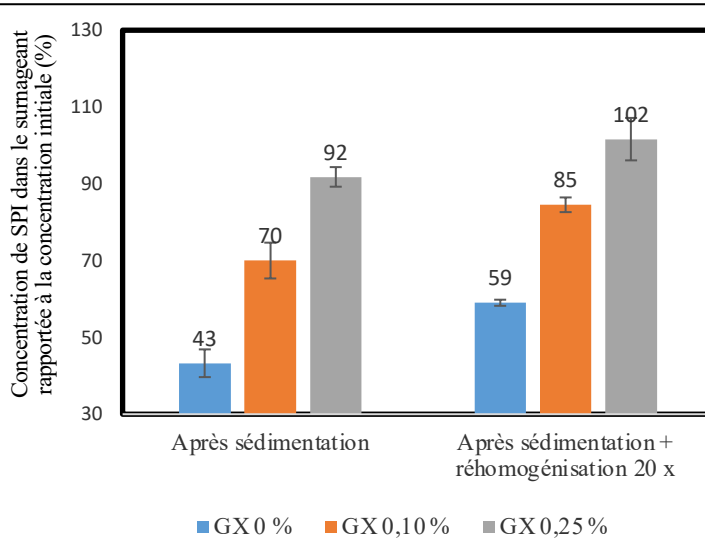
**Objectif** : mettre au point une suspension buvable de spironolactone (SPI) 5 mg/mL et étudier sa stabilité physico-chimique par électrophorèse capillaire (EC) et CLHP.

**Formulation** : spironolactone micronisée dans de l'Inorpha® avec ajout de gomme xanthane.

→ Optimisation de la teneur en gomme xanthane (GX) par un test de sédimentation forcée : centrifugation 3000 tours/min pendant 3 min.

→ 3 concentrations de GX : 0 %, 0,10 % et 0,25 %.

**Résultat : Test de sédimentation forcée**



Après le test de sédimentation forcée, la GX à 0,25 % permet de retrouver dans le surnageant 102 % de la concentration initiale de SPI (après ré-homogénéisation par 20 retournements).

Deux méthodes de dosage préalablement validées selon la SFSTP (avec profils d'exactitude) :

**1. EC**

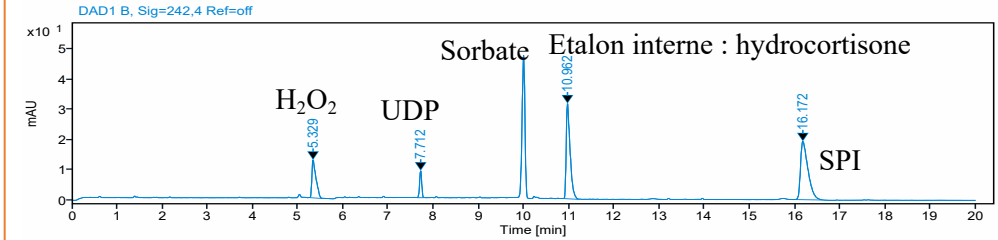
Tampon borate (50 mM, pH9) + SDS 25 mM/méthanol (85/15), tension à 30 kV, longueur du capillaire : 56 cm, injection à 50 mbar pendant 6s, détection par DAD.

**2. CLHP**

Colonne Luna phenyl hexyl 150 x 4,6 mm x 3 µm, phase mobile : eau/acétonitrile/méthanol (63/30/7), débit fixé à 1,5 mL/min, détection par DAD.

→ **Développement de méthodes indicatrices de stabilité**

Identification des pics par injection de substance pures, pureté des pics obtenus vérifiée.



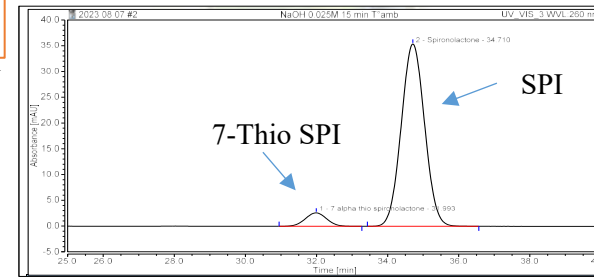
**1. EC - Électrophérogramme à 242 nm.** Dégradation de la suspension de SPI dans du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 10 % - 80 °C, 60 min.

Temps de migration (Tm) SPI = 16,2 min, Tm UDP (produit de dégradation non identifié) = 7,7 min.

**Résultat : Test de dégradation forcée de la suspension de SPI**

Conditions	Méthodes	Dégradation de la SPI (%)	Somme des impuretés (%)
NaOH 0,025 M, 15 min, T amb	EC	12	9
	CLHP	10	7
HCl 1M, 120 min, 80°C	EC	23	18
	CLHP	7	11
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 10 %, 60 min, 80°C	EC	20	20
	CLHP	33	2

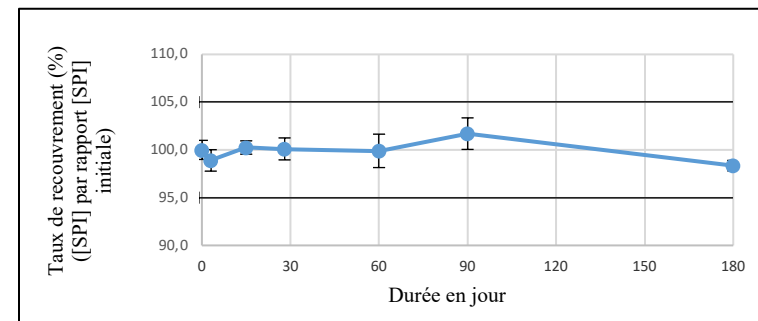
NB : λ<sub>max</sub> SPI : 242 nm, λ<sub>max</sub> 7-Thio-SPI et Cannénone (produits de dégradation) : 290 nm pouvant expliquer les différences dans la balance massique



**2. CLHP - Chromatogramme à 260 nm.** Dégradation de la suspension de SPI dans du NaOH 0,025 mM, T<sub>amb</sub>, 15 min.

Temps de rétention (Tr) Spi : 35 min, 7-Thio SPI : 32 min.

**Résultat : Etude de stabilité : 2 lots sur 6 mois, dans des flacons ambrés de 30 mL à [2-8]°C**



**Conclusion**

La stabilité physico-chimique est démontrée sur une période de 6 mois (teneur, absence de produits de dégradation, pH, osmolarité). L'EC met en évidence l'ensemble des produits de dégradation mais avec une limite de détection plus haute que la CLHP. Il convient avant de valider la date de péremption d'effectuer une étude de stabilité microbiologique.