

INTRODUCTION

Une collaboration initiée entre 21 officines réalisant des préparations magistrales et un laboratoire hospitalier de contrôle de la qualité a permis de montrer la conformité de 21 lots de gélules de captopril 2 mg par rapport aux exigences de la Pharmacopée Européenne.¹

Lors de cette étude, il avait été remarqué des différences de formulation (excipients utilisés), de conditionnement (blisterisation ou pas) et de Date Limite d'Utilisation (DLU) entre les lots. L'objectif de ce travail a donc été de déterminer si ces différences ont un impact sur la stabilité des gélules de captopril 2mg et si les DLU affichées pour chaque lot sont bien conformes.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

21 lots de captopril 2 mg ont été analysés par le laboratoire de contrôle de la qualité. Parmi eux, 5 lots ayant des dates de fabrication différentes ont été choisis pour notre étude :

lot 1 (gélulier, excipients cellulose/carmin), lot 12 (gélulier, excipients lactose/tixosil/carmin), lot 15 (blister, excipient lactose), lot 18 (gélulier, excipient lactose), lot 21 (gélulier, excipient saccharose).

Pour chaque lot, la teneur en captopril a été déterminée une première fois à différentes dates (issues de la première étude : tests de conformité des 21 lots), puis le dosage a été répété à 4 dates identiques : 04/01/17, 20/01/17, 20/02/17 et 20/03/17. Ces dates de dosage correspondent à des durées post-fabrication différentes.

Pour chaque point de contrôle, la teneur en captopril a été déterminée sur 3 gélules, par une méthode HPLC-UV décrite précédemment.¹

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Valeurs limites de conformité (VN) = $\pm 10\%$ de la valeur théorique :

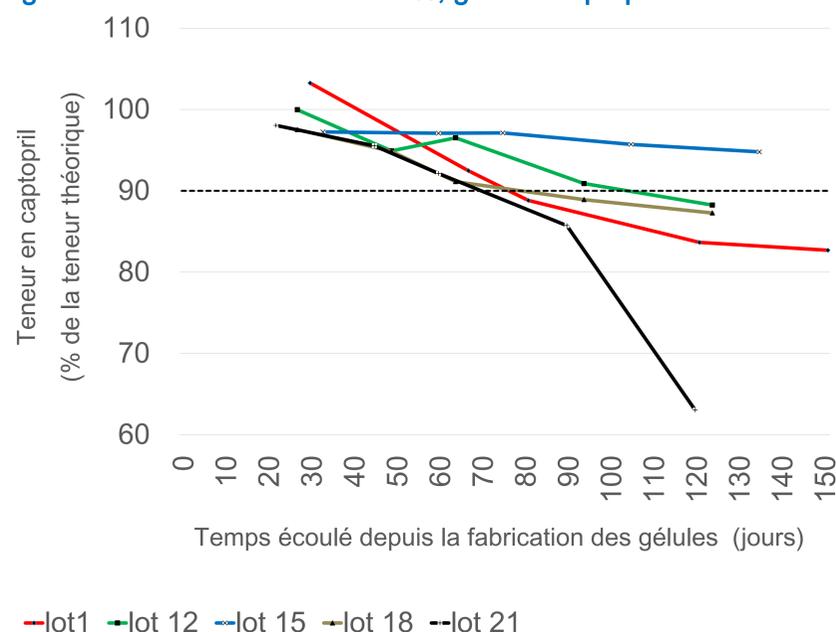
$$1,80 < \text{teneur en captopril} < 2,20 \text{ mg}$$

Figure 1. Teneur en captopril en % de la teneur théorique

Lot	D1 ¹	D2 04/01/17	D3 20/01/17	D4 20/02/17	D5 20/03/17
1	103,25	92,47	88,82	83,66	82,69
12	99,97	94,91	96,52	90,90	88,25
15	97,24	97,08	97,12	95,71	94,79
18	97,53	94,86	91,13	88,92	87,28
21	98,05	95,54	92,13	85,73	63,04

¹ résultat du dosage « uniformité de teneur » effectué pour contrôle conformité du lot

Figure 2. Variation de teneur en %, gélules captopril



Les teneurs en captopril des 5 lots de gélules testés pour leur stabilité sont restées dans les bornes de 10% de la teneur théorique à minima 60 jours, et jusqu'à plus de 135 jours.

Aucun résultat n'était contraire à la DLU affichée sur les flacons :

- Lot 1, DLU étiquette 35 jours, stabilité jusqu'à 67 jours.
- Lot 12, DLU étiquette 91 jours, stabilité jusqu'à 94 jours.
- Lot 15, DLU étiquette 30 jours, stabilité jusqu'à 135 jours.
- Lot 18, DLU étiquette 30 jours, stabilité jusqu'à 64 jours.
- Lot 21, DLU étiquette 40 jours, stabilité jusqu'à 60 jours.

Les excipients utilisés et le mode de conditionnement semblent exercer une influence notable sur la stabilité :

- La blisterisation semble augmenter notablement la stabilité des gélules de captopril.
- L'utilisation du mélange lactose/tixosil semble augmenter la stabilité des gélules de captopril.
- L'utilisation d'un seul excipient type cellulose, lactose ou saccharose ne semble pas modifier la stabilité des gélules de captopril, qui reste de l'ordre de 60 jours. Cependant, une fois que la dégradation devient significative (plus de 10% de la teneur théorique), l'utilisation de saccharose semble associée à une vitesse de dégradation plus rapide que l'utilisation de lactose ou de cellulose.

CONCLUSION

Les différences de formulations et de conditionnements constatées entre les lots ont une influence sur la durée de stabilité des gélules pédiatriques de captopril 2 mg. Cependant, les DLU affichées sur les étiquettes sont toutes conformes compte tenu de ce qui a été observé expérimentalement et sont en accord avec les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP).

A ce jour, le formulaire national disponible sur le site internet de l'ANSM ne recense que 37 formules, dont 7 préparations de type gélules. En l'absence de référentiel, les officines ont adopté des pratiques différentes, qui, tout en respectant strictement les BPP, peuvent avoir un impact sur la conformité de la préparation dans le temps.

La collaboration des officines Françaises membres de la Société des Officinaux sous-Traitants en Préparations (S.O.T.P), avec des laboratoires hospitaliers de contrôle de la qualité pharmaceutique est un élément fondamental pour améliorer en continue la qualité des préparations magistrales et permettre des discussions sur l'harmonisation des formules et / ou des DLU.