

Introduction

En raison de la mauvaise disponibilité des spécialités pédiatriques de captopril, la Pharmacie du CHU de Nancy effectue des préparations hospitalières de gélules faiblement dosées pour l'Hôpital d'Enfants. Afin de fixer la date de péremption de ces préparations, une étude de la stabilité sur un an de gélules de captopril a été effectuée.

Matériel et méthode

Dix huit lots de gélules ont fait l'objet de l'étude (3 dosages : 0,5 ; 5 et 10 mg ; 2 excipients : cellulose et mannitol ; 3 conditionnements : pilulier, blister, conditionnement unitaire FIC). La stabilité a été définie comme correspondant à une perte de principe actif inférieure à 5% et une quantité d'impuretés inférieure aux seuils définis dans la Pharmacopée Européenne. Les concentrations de captopril ont été déterminées par chromatographie liquide haute performance, en utilisant une méthode adaptée de la Pharmacopée Européenne. Un dosage des gélules a été effectué selon les ICH à J0, J45, J90, J195, J270 et J365.



Pilulier



FIC



Blister

Limite de stabilité de gélules de captopril préparées avec du mannitol.

Résultats et discussion

Gélules de captopril et mannitol

Les gélules dosées à 0,5 mg étaient sous la limite de 95% au premier point d'analyse (J45). Pour les gélules à 5 mg, les gélules conditionnées en pilulier étaient sous les spécifications à J45, et J90 pour le conditionnement blister et le système FIC. Les gélules de 10 mg restent stables jusque J90 pour les trois conditionnements.

		D0	D45	D90	D180	D270	D365	
10 mg	FIC	Captopril	100.00±3.80	101.69±0.72	100.62±0.75	101.29±0.17	101.98±1.14	98.21±0.46
		PD	0.00	0.00	0.00	1.14	3.41	7.01
	Blister	Captopril	100.00±3.20	101.57±2.13	99.86±2.08	102.06±0.08	101.43±1.13	97.93±0.88
		PD	0.00	0.00	0.00	1.22	3.21	6.33
	Pilulier	Captopril	100.00±1.93	98.54±1.13	97.22±1.74	96.95±0.84	94.61±2.14	94.81±0.79
		PD	0.00	0.00	0.00	3.15	5.78	8.07
5 mg	FIC	Captopril	100.00±0.39	101.18±0.41	99.74±0.40	97.63±1.24	97.39±0.50	88.64±0.42
		PD	0.00	0.67	1.37	1.70	2.75	7.36
	Blister	Captopril	100.00±2.58	104.49±2.04	103.02±1.83	101.51±0.61	101.18±0.93	96.88±1.74
		PD	0.00	0.83	1.98	2.34	3.16	3.31
	Pilulier	Captopril	100.00±0.63	97.39±3.86	90.31±0.65	88.59±0.95	86.24±1.61	82.12±0.67
		PD	0.00	1.20	2.73	7.44	8.81	12.13
0,5 mg	FIC	Captopril	100.00±5.55	88.52±1.89	85.59±4.44	78.20±0.95	78.88±1.78	34.86±6.20
		PD	0.00	7.76	9.68	10.36	10.84	41.75
	Blister	Captopril	100.00±3.47	91.45±1.97	87.21±3.19	81.17±0.39	79.64±2.35	53.14±1.74
		PD	0.00	11.42	14.74	15.16	15.96	45.13
	Pilulier	Captopril	100.00±1.67	67.41±2.02	50.48±0.77	22.04±0.36	27.61±1.75	15.96±0.44
		PD	0.00	24.49	33.30	49.55	49.36	61.54

Limite de stabilité de gélules de captopril préparées avec de la cellulose.

Gélules de captopril et cellulose

La stabilité des gélules à 0,5 mg ne dépasse pas J45. Pour les gélules à 5 et 10 mg, la stabilité ne dépasse pas J90 pour les trois conditionnements. Le manque de stabilité des gélules dosées à 5 et 10 mg est principalement imputable à l'apparition d'impuretés, et non à une insuffisance de teneur de la gélule en principe actif.

		D0	D45	D90	D195	D270	D365	
10 mg	FIC	Captopril	100.00±6.45	98.31±1.98	102.91±1.55	102.26±0.36	103.05±0.68	99.40±1.48
		PD	0.00	0.00	0.00	1.43	1.78	2.09
	Blister	Captopril	100.00±3.25	100.27±2.35	98.42±1.77	102.91±2.70	100.75±2.19	97.86±2.92
		PD	0.00	0.00	0.00	1.50	2.37	3.05
	Pilulier	Captopril	100.00±7.14	100.27±1.31	99.63±2.38	102.10±2.19	102.57±0.85	98.58±2.63
		PD	0.00	0.00	0.00	1.95	2.51	3.62
5 mg	FIC	Captopril	100.00±2.67	99.26±2.58	96.74±2.77	99.14±1.84	98.05±1.40	92.04±5.69
		PD	0.00	0.00	0.00	2.73	3.67	4.40
	Blister	Captopril	100.00±1.62	97.13±4.11	97.39±0.63	98.09±1.02	96.00±0.80	93.43±3.75
		PD	0.00	0.00	0.00	3.40	4.74	5.72
	Pilulier	Captopril	100.00±1.20	100.31±0.55	96.23±3.11	98.18±1.57	98.29±0.59	94.51±2.26
		PD	0.00	0.00	0.00	4.53	5.53	6.22
0,5 mg	FIC	Captopril	100.00±3.37	96.34±5.00	91.91±3.72	90.53±4.28	75.91±1.18	70.39±5.12
		PD	0.00	0.00	4.02	11.98	16.66	20.73
	Blister	Captopril	100.00±1.58	95.11±2.60	92.60±3.18	90.02±6.54	79.68±1.03	67.71±5.46
		PD	0.00	0.00	5.80	16.77	23.98	30.81
	Pilulier	Captopril	100.00±3.14	95.61±6.59	90.43±3.91	82.07±2.05	72.10±3.38	67.96±0.56
		PD	0.00	0.00	5.01	21.59	28.67	33.99

- Captopril : les données sont exprimées en pourcentage de la valeur initiale ± écart-type (n=3)

- PD (Produits de Dégradation) : les données sont exprimées en pourcentage des aires des pics des produits de dégradation par rapport à l'aire du pic principal.

Sur la base de ces données, **trois facteurs** semblent influencer la stabilité des gélules :

- **l'excipient** : les gélules conditionnées dans la cellulose microcristalline sont plus stables que celles préparées avec le mannitol;
- **le dosage en captopril** : les gélules faiblement dosées se dégradent plus vite,
- **le conditionnement** : à dosage égal, les gélules se détériorant le plus rapidement sont celles conditionnées en pilulier.

Conclusion

Suite à cette étude, il a été décidé :

- de ne plus fabriquer de gélules à 0,5 mg. Un remplacement par une suspension buvable type Ora-sweet® est envisagé.
- la poursuite de la fabrication des gélules dosées à 5 et 10 mg, en utilisant la cellulose microcristalline comme excipient. La péremption des gélules à 5 et 10 mg a été fixée à 3 mois.
- le conditionnement des gélules par le système FIC, celui-ci offrant la meilleure stabilité.