

Etude de stabilité de deux formulations de captopril 1mg/ml dans un véhicule innovant : InOrpha®



Stéphanie LAMBERT¹, Hélène MILLOT-LUSTIG¹, Olivier AUJOULAT¹

¹Pharmacie, CH Mulhouse, France



Introduction

Le captopril est un principe actif amer et instable en milieu aqueux. La stabilité de solutions de captopril dans Ora-Sweet®/Ora-Plus® est de 14 jours maximum à +4°C. Un nouvel excipient, InOrpha® (lab. INRESA®) tamponné à pH acide (4,76), ne contenant ni parabens, benzoates, agent cariogène ou ayant un impact sur la glycémie, assure la stabilité de la majorité des principes actifs. Il contient un agent masquant d'amertume saturant les papilles responsables de la perception du goût amer, facilitant l'acceptabilité des jeunes patients.

Objectif

Evaluation de la stabilité physico-chimique et microbiologique de deux formulations orales de captopril 1 mg/ml dans InOrpha®, en présence et en absence d'EDTA 1 mg/ml.

Matériel et méthode

- Elaboration des 2 formulations de captopril 1mg/ml ± EDTA 1mg/ml, conservées à l'abri de la lumière, à +4°C et à +25°C. La réalisation d'une formulation contenant de l'EDTA se justifie par sa propriété chélatrice des ions métalliques, lesquels catalysent l'oxydation du captopril en dimère inactif.
- Détermination de la concentration en captopril par HPLC couplée à une détection spectrophotométrique UV ($\lambda=210$ nm).
- Validation de la méthode selon les critères de l'ICH Q2(R1), (cf tableau I). La spécificité est déterminée par des tests de dégradation accélérée par exposition à la chaleur (95°C), un milieu acide (HCl 1M), basique (NaOH 1M), oxydant (H₂O₂ 1M), aux UV durant 24 heures.
- Concentration de captopril, pH et caractères organoleptiques sont contrôlés à J0, J7, J14, J30, J60, J90. Les variations acceptées sont : ±0,2 unités pH ; ±10% de la concentration initiale en captopril. Une analyse microbiologique est réalisée à J0, J30, J60 et J90.

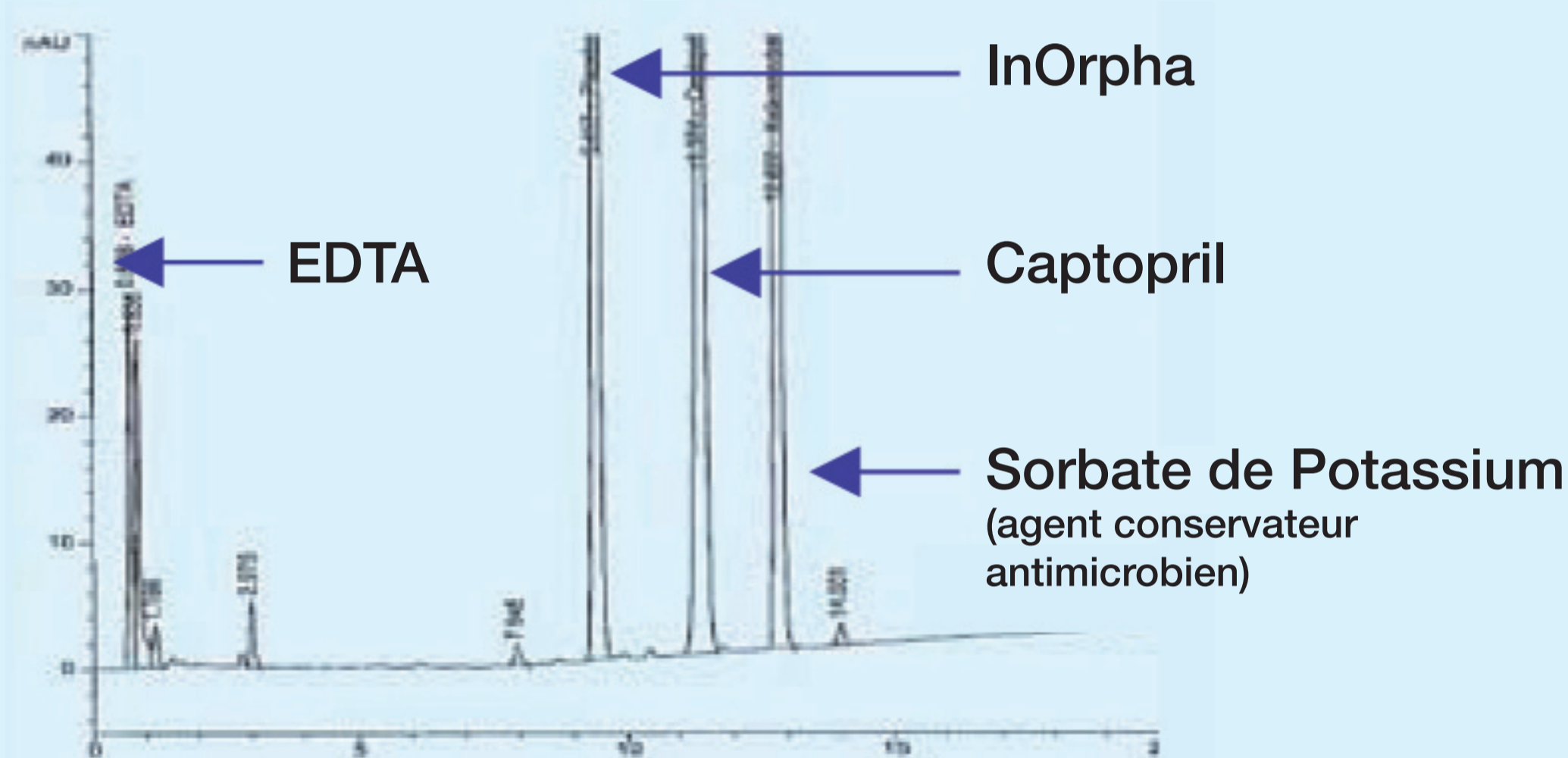


Figure 1 : Chromatogramme du captopril + EDTA dans InOrpha®

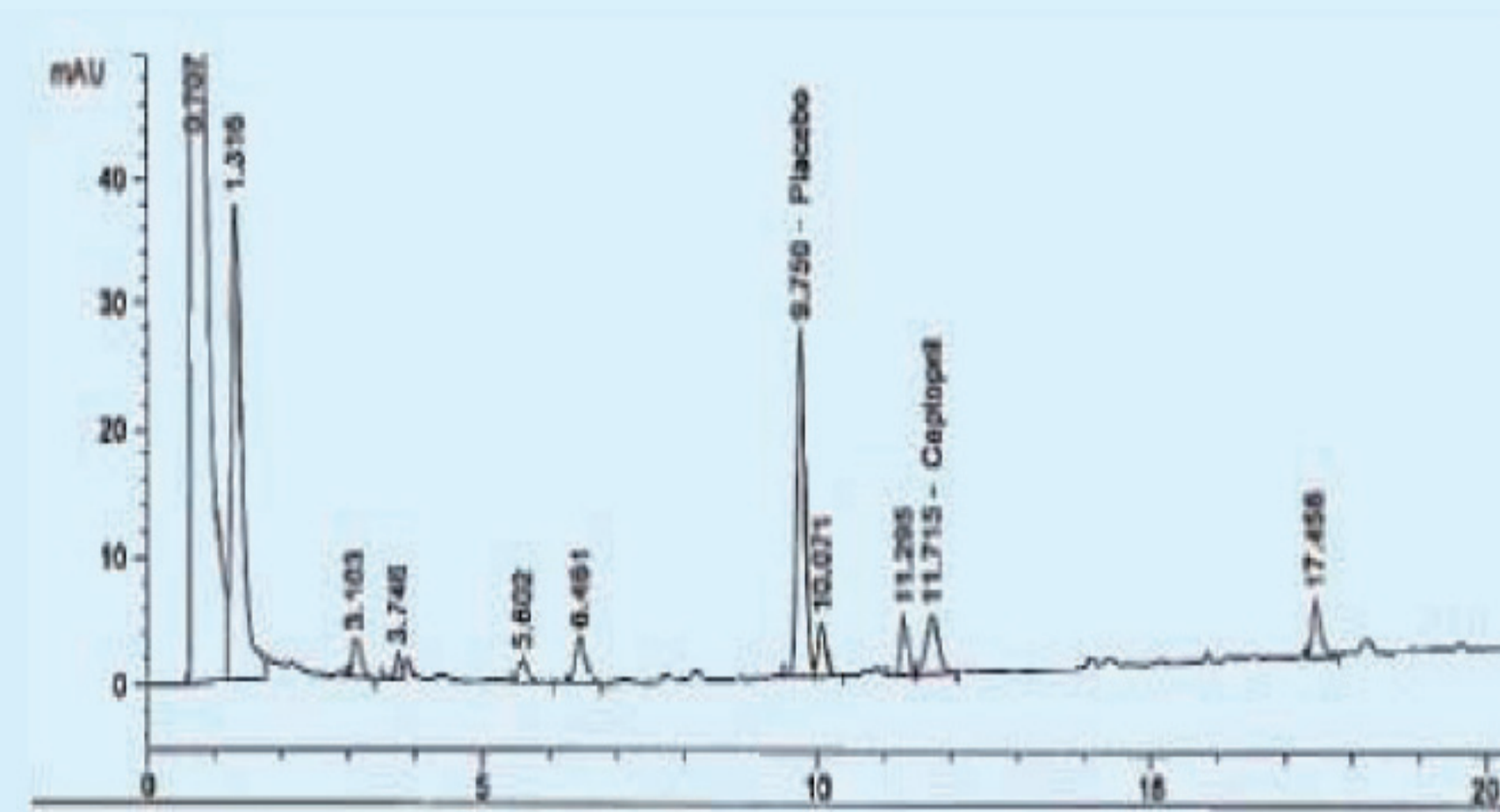


Figure 2 : Chromatogramme du captopril dans InOrpha® après dégradation forcée par H₂O₂ 1M

Colonne	Agilent SB-C 18, 3,5 µm, 150 cm x 3 mm
Température	50°C
Phase mobile	Acétonitrile / H ₃ PO ₄ C
Débit	1 ml/min
Volume d'injection	25 µl
Détection	UV ($\lambda=210$ nm)

Tableau I : Paramètres HPLC

Résultats

- La sélectivité de la colonne pour le captopril vis-à-vis de l'EDTA et d'InOrpha® est vérifiée par une résolution > 5.
- Après dégradation dans les conditions de stress-test définies sous «méthode», aucun des produits de dégradation identifié n'interfère avec le pic obtenu pour le captopril.
- De J0 à J90 : pH et caractères organoleptiques sont conformes ; les études microbiologiques répondent aux exigences de la Ph. Eur.
- Sans EDTA, la solution est stable 4 jours à +25°C, 14 jours à +4°C. Avec EDTA, la stabilité est de 14 jours à +25°C et de 60 jours à +4°C.

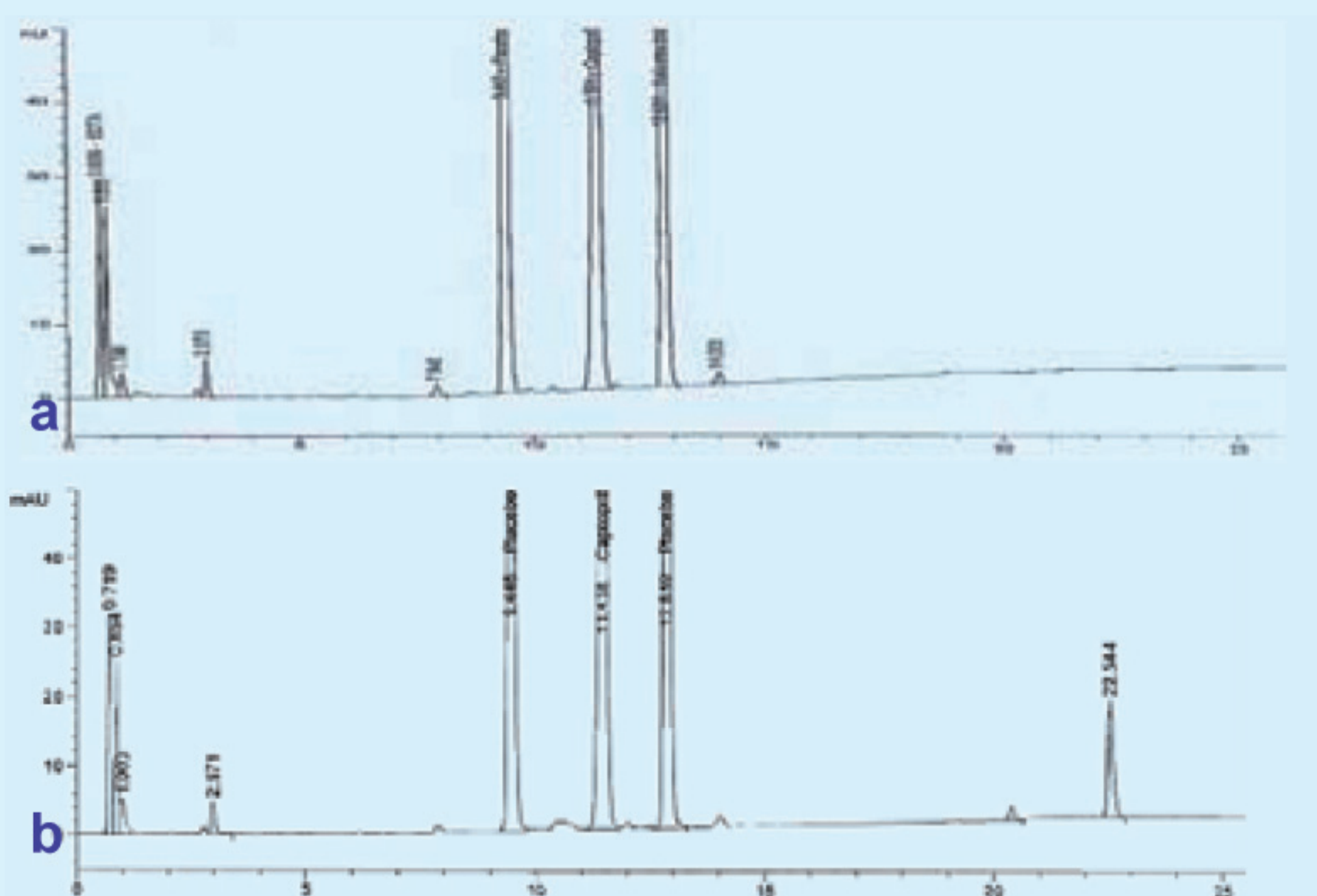


Figure 3 : Chromatogrammes des solutions de captopril 1 mg/ml en présence d'EDTA conservées au réfrigérateur à J0 (a) et J60 (b).

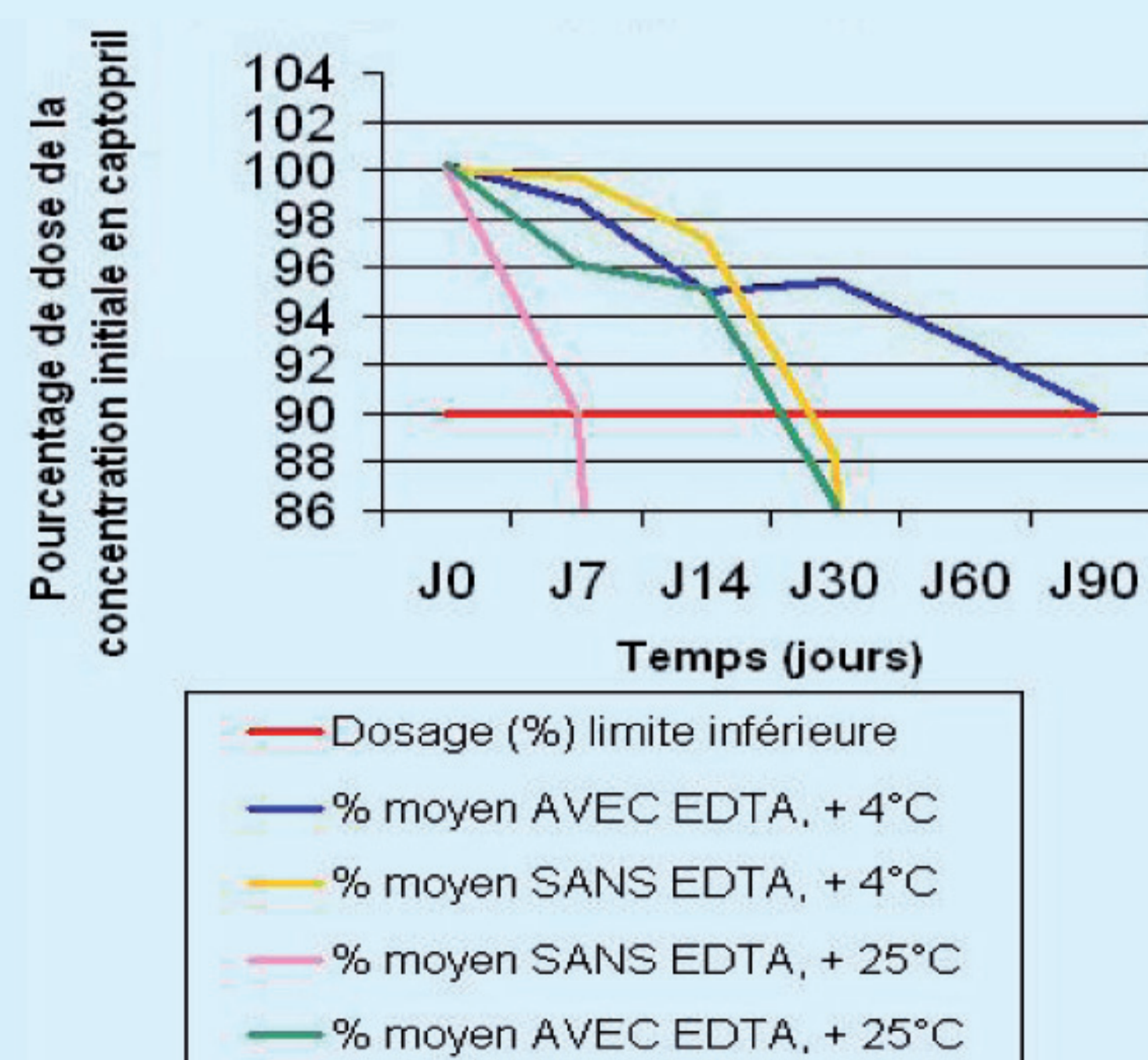


Figure 4 : Evolution de la concentration en captopril des 2 solutions analysées, conservées à +4°C et +25°C de J0 à J60.

			J0	J7	J14	J30	J60	J90
Sans EDTA	+4° C	[captopril] %	100,30 ±1,32	99,67 ±1,65	97,10 ±1,65	88,23 ±0,64	/	/
		pH	4,53 ±0,03	4,58 ±0,02	4,60 ±0,01	4,62 ±0,01	/	/
	+25° C	[captopril] %	100,13 ±0,95	90,00 ±1,06	/	/	/	/
		pH	4,52 ±0,02	4,50 ±0,01	/	/	/	/
Avec EDTA	+4° C	[captopril] %	100,17 ±2,20	98,73 ±2,01	95,03 ±3,99	95,37 ±2,31	92,83 ±2,06	90,2 ±1,91
		pH	4,50 ±0,01	4,53 ±0,00	4,54 ±0,01	4,58 ±0,02	4,55 ±0,02	4,57 ±0,00
	+25° C	[captopril] %	100,17 ±2,20	96,10 ±2,34	95,10 ±1,51	86,33 ±2,29	/	/
		pH	4,50 ±0,01	4,47 ±0,01	4,42 ±0,02	4,46 ±0,03	/	/

Tableau II : Concentrations en principe actif et pH des lots de captopril 1 mg/ml en absence et présence d'EDTA, conservés à température ambiante ou au réfrigérateur à J0, J7, J14, J30, J60, J90.

Conclusion

La formule retenue est la solution de captopril 1 mg/ml + EDTA 1 mg/ml dans InOrpha®, stable 60 jours à l'abri de la lumière à +4°C.

Congrès du SNPHPU-Ajaccio : 19 au 21 Septembre 2012

Remerciements particuliers aux préparateurs ayant participé à ce projet : MORTAS Gisèle, ATAK Méliké, MARCHAND Camille, CHERSOVANI Giacomo, METTMANN Carine, ETTERLEN Caroline, TORAZZI Caroline, STILL Céline, EULERT Marie-Adèle.