

Introduction

Le captopril, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), est largement utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque congestive chez l'adulte et l'enfant¹⁻³. De par son instabilité en milieu aqueux (oxydation en captopril disulfure), il n'est actuellement commercialisé que sous forme de comprimés⁴⁻⁶. La prescription fréquente de doses faibles et variables en pédiatrie justifiait le développement d'une forme orale liquide, tant sur le plan pratique et économique, que sur celui de la sécurité d'administration. Cependant, à notre connaissance toutes les formulations orales liquides publiées à ce jour présentaient une stabilité de courte durée, ne dépassant pas 1 mois⁷⁻¹².

Objectif

Développer une forme orale liquide de captopril d'une stabilité d'au moins 6 mois, durée minimale pour une exploitation logistique convenable.

Méthode

- Sur la base des données de la littérature, élaboration de 8 formulations liquides différentes de captopril à 1 mg/ml (concentration permettant le prélèvement d'un volume adéquat pour une administration en pédiatrie). Mise au point d'une « stability indicating method » par HPLC (Tableau n°1) par des tests de dégradation accélérée à la chaleur (100°C), en milieu acide, basique, en présence d'un agent oxydant et de la lumière.

Tableau n°1 : Paramètres HPLC (système Varian, DAD 9065)

Colonne	PRP-1, 5µ, Hamilton, 150 cm x 4.1 mm
Température	50°C
Phase mobile	Acétonitrile / H ₃ PO ₄ 0.01M (23:77 V/V)
Débit	1 ml/min
Volume d'injection	50 µl
Détection	DAD 205 nm

- Sélection de la formulation la plus stable durant le premier mois.
- Etude de stabilité sur 2 ans de 3 lots (3 échantillons/lot) dans leur conditionnement final (flacons VERAL en verre brun) à température ambiante (TA), au frigo et à 40 ± 2°C.
- Contrôle microbiologique au début et à la fin de l'étude selon la méthode de la Ph. Eur (Ed. 3).

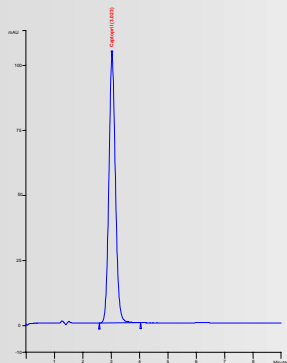


Figure n°1 : Chromatogramme du captopril dans H₂O

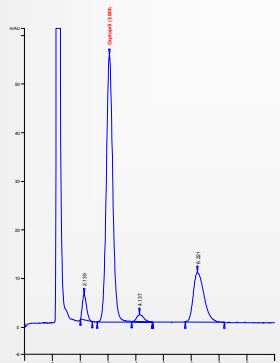


Figure n°2 : Chromatogramme du captopril après dégradation avec H₂O₂

Résultats

- Après dégradation dans les conditions définies sous « Méthode », le pic du captopril est nettement séparé sur les chromatogrammes de ceux des produits de dégradation (Figures n°1 et 2).
- La formule retenue est une solution aqueuse de captopril 1 mg/ml additionnée d'EDTA 1 mg/ml comme stabilisateur et conditionnée dans des flacons VERAL en verre brun de 60 ml.
- Après 2 ans, la solution de captopril est stable à température ambiante et au frigo. Après 1 an à 40°C la perte est de 4.4% (± 0.65%) (Tableau n°2, Figure n° 3).
- Aucune croissance microbiologique n'est mise en évidence sur la durée de l'étude.

Tableau n° 2: Stabilité individuelle de trois lots de captopril 1 mg/ml

Durée de conservation	% restant de la concentration initiale ± SD (n = 3)								
	Température ambiante (23° ± 2°C)			Frigo (4°C)			Étude (40°C ± 1°C)		
	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 1	Lot 2	Lot 3
1 jours	100.0 ± 0.94	100.0 ± 0.94	100.0 ± 0.94	100.0 ± 0.94	100.0 ± 0.94	100.0 ± 0.94	100.0 ± 0.94	100.0 ± 0.94	100.0 ± 0.94
7 jours	101.6 ± 0.31	100.6 ± 0.04	101.9 ± 1.48	101.6 ± 0.95	100.2 ± 1.11	100.1 ± 0.22	101.4 ± 0.31	99.9 ± 0.35	100.6 ± 0.86
14 jours	98.8 ± 1.24	98.1 ± 1.01	98.7 ± 0.84	100.2 ± 0.73	100.6 ± 0.57	98.5 ± 0.58	100.0 ± 0.52	100.2 ± 1.13	100.6 ± 0.13
21 jours	98.2 ± 2.24	97.7 ± 0.98	98.0 ± 1.31	98.7 ± 0.16	97.2 ± 0.76	98.2 ± 0.42	97.8 ± 0.16	97.1 ± 0.87	98.4 ± 0.87
1 mois	98.6 ± 0.90	97.5 ± 0.87	97.5 ± 0.87	98.5 ± 0.60	96.2 ± 0.47	97.9 ± 0.67	96.0 ± 0.67	95.5 ± 1.09	97.2 ± 0.33
2 mois	102.1 ± 1.40	102.5 ± 0.55	103.3 ± 0.59	103.3 ± 0.45	102.4 ± 0.39	104.5 ± 0.55	102.3 ± 1.08	102.0 ± 0.55	103.4 ± 0.31
3 mois	98.8 ± 1.19	98.5 ± 0.70	99.1 ± 1.07	97.7 ± 1.03	98.1 ± 0.55	98.3 ± 0.66	98.5 ± 0.79	98.3 ± 0.16	98.2 ± 0.73
5 mois	101.6 ± 4.56	100.6 ± 3.55	100.7 ± 0.20	104.1 ± 3.62	107.5 ± 1.87	100.7 ± 0.09	104.6 ± 0.81	101.9 ± 4.99	106.6 ± 0.63
6 mois	99.0 ± 0.58	99.7 ± 0.51	99.2 ± 1.41	98.3 ± 0.66	98.6 ± 0.80	98.8 ± 0.87	100.2 ± 0.86	100.1 ± 0.75	100.0 ± 0.61
7 mois	100.3 ± 1.01	100.2 ± 0.91	101.2 ± 1.11	101.2 ± 0.42	100.9 ± 0.15	101.5 ± 0.92	99.7 ± 0.61	98.3 ± 1.44	99.8 ± 0.85
8 mois	101.3 ± 0.23	100.8 ± 0.55	102.2 ± 0.77	98.9 ± 0.82	99.0 ± 1.79	103.3 ± 1.21	98.2 ± 1.24	95.3 ± 1.49	96.1 ± 2.09
12 mois	104.1 ± 0.91	102.2 ± 0.77	103.2 ± 0.62	101.7 ± 0.27	101.0 ± 0.47	105.6 ± 0.48	96.2 ± 1.28	96.2 ± 0.16	95.0 ± 1.57
14 mois	101.3 ± 0.23	100.4 ± 1.07	101.8 ± 0.47	99.9 ± 0.82	99.0 ± 1.81	103.3 ± 1.21			
18 mois	103.5 ± 1.71	102.8 ± 1.40	104.5 ± 1.65	104.6 ± 1.51	104.4 ± 0.96	105.0 ± 1.65			
24 mois	100.9 ± 0.96	99.8 ± 0.50	101.2 ± 0.59	101.9 ± 0.83	100.8 ± 0.60	101.6 ± 0.57			

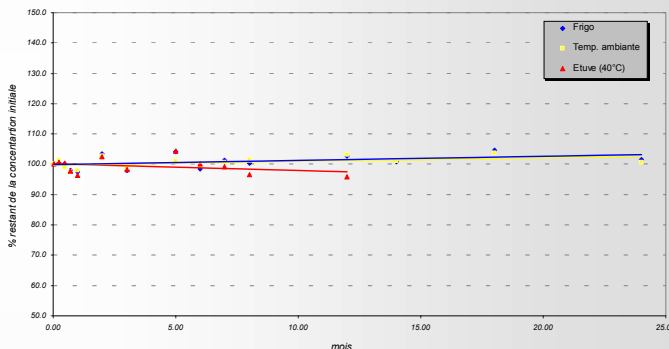


Figure n° 3: Stabilité du captopril 1 mg/ml (moyenne des 3 lots)

Discussion

- La solution de captopril 1 mg/ml mise au point est simple à préparer. En partant du principe actif pur et en présence d'EDTA comme complexant, les traces de métaux éventuellement présents ne suffisent pas à catalyser l'oxydation du captopril en captopril disulfure (voie principale de dégradation du captopril). Par conséquent la présence d'autres agents stabilisateurs n'est pas nécessaire.
- La méthode HPLC développée est une « stability indicating method ».
- Les résultats de l'étude ont montré que la formulation retenue a une durée de validité de 2 ans au frigo et à TA.
- Compte tenu du fait que la préparation ne contient pas d'agent antimicrobien, une conservation au frigo (2 - 8°C) est toutefois recommandée.

Conclusion

La formule proposée est simple à réaliser et présente un réel avantage en pédiatrie. De plus, de par sa simplicité elle s'impose comme alternative économique à l'utilisation des capsules nécessitant des dosages multiples.

Références

- Duchin, K.L., et al., *Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases*. Clin Pharmacokinet, 1988, 14(4); p. 241-59.
- Mirkin, B.L. and T.J. Newman, *Efficacy and safety of captopril in the treatment of severe childhood hypertension: report of the International Collaborative Study Group*. Pediatrics, 1985, 75(6); p. 1091-100.
- O'Dea, R.F., et al., *Treatment of neonatal hypertension with captopril*. J Pediatr, 1988, 113(2); p. 403-6.
- Timmins, P., I.M. Jackson, and Y.Z. Wang, *Factors affecting captopril stability in aqueous solutions*. International Journal of Pharmaceutics, 1982, 11; p. 329-336.
- Anazi, N.H. and C. Swenson, *Instability of aqueous captopril solutions*. Am J Hosp Pharm, 1993, 50(3); p. 486-8.
- Pramar, Y., V. Das Gupta, and C. Bethea, *Stability of captopril in some aqueous systems*. J Clin Pharm Ther, 1992, 17(3); p. 185-9.
- Chan, D.S., A.K. Sato, and J.R. Claybaugh, *Degradation of captopril in solutions compounded from tablets and standard powder*. Am J Hosp Pharm, 1994, 51(9); p. 1205-7.
- Nahata, M.C., R.S. Morocco, and T.F. Hipple, *Stability of captopril in liquid containing ascorbic acid or sodium ascorbate*. Am J Hosp Pharm, 1994, 51(13); p. 1707-8.
- Nahata, M.C., R.S. Morocco, and T.F. Hipple, *Stability of captopril in three liquid dosage forms*. Am J Hosp Pharm, 1994, 51(1); p. 95-6.
- Allen, L.V., Jr. and M.A. Erickson, 3rd, *Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyrindamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids*. Am J Health Syst Pharm, 1996, 53(18); p. 2179-84.
- Lye, M.Y., et al., *Effects of ingredients on stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids*. Am J Health Syst Pharm, 1997, 54(21); p. 2483-7.
- Formulations Captopril 0.75 mg/ml Oral Liquid*. International Journal of Pharmaceutical Compounding, 1997, 1(5); p. 322.