Etude de stabilité physique du Candesartan amorphe co-formulé avec l'hydrochlorotiazide et l'amlodipine.

Rachel Torkhani ^a, Ferial El Kara ^b, Ivo Rietveld^c, Rafik Kalfat^a, Haykel Galai^a

^a Laboratoire Matériaux, Traitements et Analyses (LMTA), Institut National de Recherche et d'Analyses Physico-chimiques (INRAP), Technopôle Sidi-Thabet, Ariana 2020, Tunisie

^b Laboratoire National de contrôle de Médicaments (LNCM), 1006 Tunis, Tunisie

^c Laboratoire SMS (EA 3233), Université de Rouen-Normandie, Place Émile Blondel, Mont Saint Aignan 76821, France

Les associations du candesartan (CDS) avec l'amlodipine (AMB) ou avec l'hydrochlorothiazide (HCTZ) sont des combinaisons d'antihypertenseurs ayant des modes d'action complémentaires et sont de plus en plus recommandées par les lignes directrices [1] car elles peuvent entraîner une réduction supplémentaire de la pression artérielle. D'autre part, afin d'améliorer la solubilité du candesartan qui appartient à la classe BCS II, plusieurs méthodes sont disposées, parmi lesquelles figure l'amorphisation comme une voie prometteuse.

Dans ce travail nous avons procédé à la formulation de systèmes binaires co-amorphes du CDS avec l'HCTZ et avec l'AMB, et aussi de système ternaire impliquant un polymère (PVP). Les co-formulations ont été élaborées par broyage ou par refroidissement par trempe, puis caractérisées au moyen de diverses techniques DRX, FTIR, DSC afin de suivre l'évolution de leur stabilité physique sans perdre de vue l'analyse de l'intégrité chimique des substances actives grâce à la LC-MS et la RMN.

L'étude a permis de constater que le binaire AMB –CDS, marqué par de faibles interactions à l'échelle moléculaire, présente une haute miscibilité, engendrant, sous humidité, de forte stabilité de son désordre cristallin. Néanmoins le binaire CDS-HCTZ, a montré une mauvaise dispersion et ce malgré qu'il est le siège d'un eutectique plus profond.

L'intégration d'un polymère (PVP) en tant que troisième composante, permettant de faciliter l'amorphisation des deux ternaires CDS-AMB-PVP et CDS-HCTZ-PVP, engendre sous humidité, la recristallisation du CDS selon différents mécanismes. Leur examen a permis de pointer les rôles antagonistes que joue le PVP sous son état sec et humide en terme de miscibilité et d'antiplastification de systèmes co-amorphes CDS-AMB et CDS-HCTZ.

Mots clés : Association d'antihypertenseurs, Co-amorphe, Stabilité physique

[1] Sohn et al, 2017. Clin. Ther. 39, 1628–1638.