

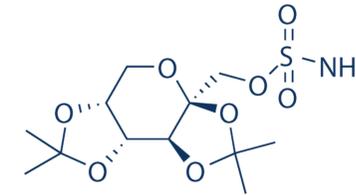
Malissa BOUCIDA¹, Sarah JEGADEN¹, François RIOBLANC¹, Julie ROUPRET-SERZEC², Thomas STORME¹, Daniel ALLOH N¹.

¹ Secteur Production- Pharmacie- Hôpital Universitaire Robert Debré – DMU PRISME- AP-HP-Nord, Paris Fr

² Pharmacie- Hôpital Universitaire Robert Debré – DMU PRISME- AP-HP-Nord, Paris Fr

CONTEXTE ET OBJECTIF

- Topiramate (TPR) indiqué dans la prise en charge de l'épilepsie de l'enfant et de l'adulte
- Absence de spécialité disponible et adaptée à la population pédiatrique
→ Formulation d'une suspension buvable de TPR à 6 mg/ml
- Molécule dépourvue de groupement chromophore
→ Utilisation des méthodes conventionnelles (ex : HPLC-UV) non envisageable



Objectif : Développer et valider une méthode de dosage indicatrice de stabilité par HPLC-CAD pour le contrôle qualité des suspensions buvables de TPR, permettant de séparer efficacement le TPR de ses impuretés majoritaires décrites par la *Ph. Eur.*, qui sont également ses principaux produits de dégradation.

DISCUSSION / CONCLUSION

- Méthode de dosage du TPR par HPLC/CAD **exacte, fidèle et répétable**
- Pas d'effet matrice observé
- Limites : dégradation forcée difficile à suivre en CAD



Ce travail se poursuivra par une étude de stabilité des suspensions buvables de TPR à 6 mg/mL formulées

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1

Mise au point de la méthode de dosage

- Revue de littérature
- Choix des phases stationnaire et mobile
- Paramétrage de l'appareillage
- Comparaison des chromatogrammes du TPR et
 - ✓ De ses impuretés (*Ph. Eur.*)
 - ✓ Des excipients (Évaluation de l'effet matrice)

2

Validation de la méthode de dosage

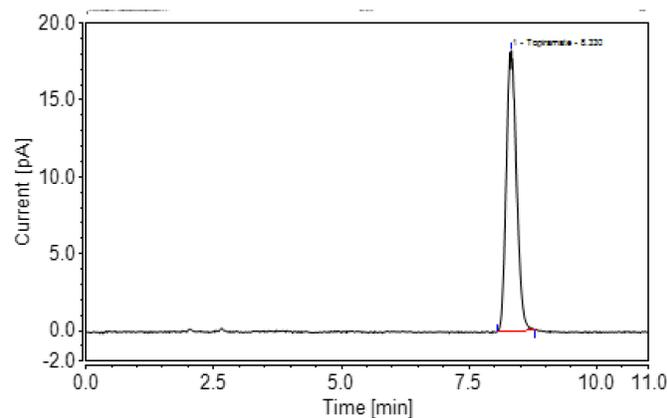
- Selon les recommandations de l'ICH Q2 et de la SFSTP
- Système chromatographique :** Vanquish (ThermoFisher scientific®)
- Protocole :** sur 3 jours et par 3 opérateurs distincts
 - ✓ Concentration cible : 0,1 mg/ml
 - ✓ 3 gammes en cinq points : **0,05 ; 0,08 ; 0,1 ; 0,12 ; 0,15 mg/ml**
 - ✓ 3 niveaux de QC: **0,08 ; 0,1 ; 0,12 mg/ml**

RÉSULTATS

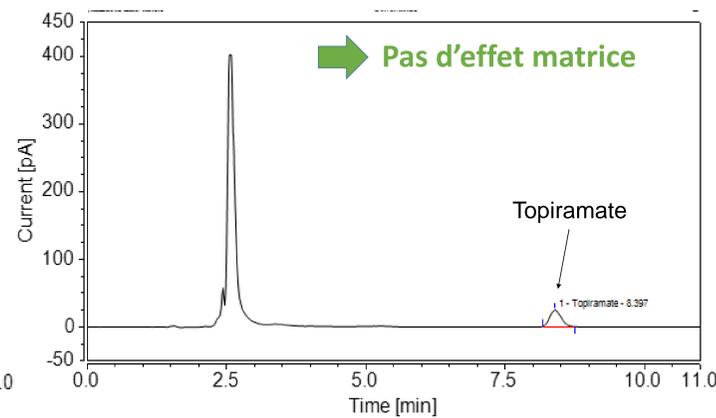
Paramètres chromatographiques

Phase mobile	Débit	Colonne	Température CAD	Pression	Volume d'injection
Eau/Méthanol (50/50 ; v/v)	1 ml/min	Agilent® Zorbax, Eclipse XDB-C18 (4,6x250mm, 5µm), 30°C	35°C	170 bar	20 µl

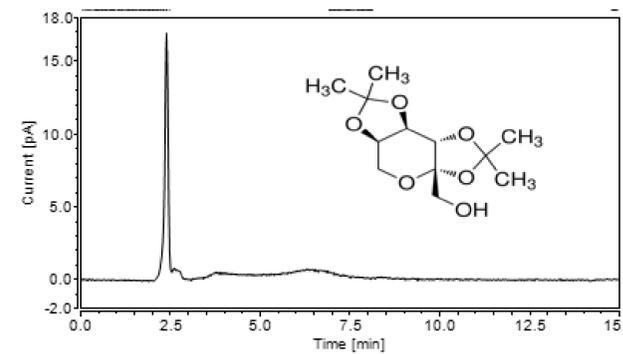
Topiramate CQ2 : C = 0,1mg/ml



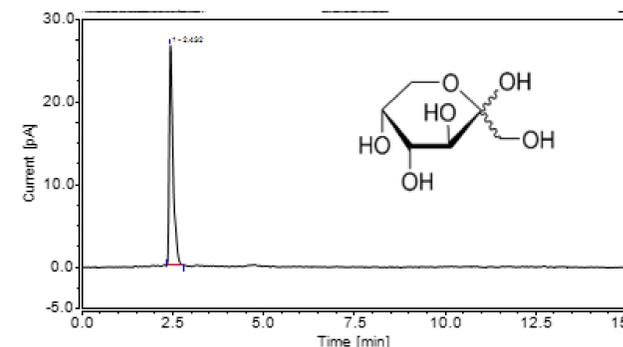
Topiramate C=0,1 mg/ml dilué dans matrice



Impureté A



Impureté E



→ Pas d'interférence du signal du TPR avec ses impuretés

Validation de la méthode

Paramètres	Résultats
Temps de rétention	8,3 min
Linéarité	R ² > 0,99 y = 34,58x + 0,71
Exactitude	Recouvrement moyen : R = 101,13 % IC95% : [100,15 % ; 102,12 %]
Répétabilité	CV = 0,73 %
Fidélité intermédiaire	CV = 4,0 %

Profil d'exactitude

