

V. Raffet<sup>1</sup>, I. Palmieri<sup>1</sup>, P. Marchadour<sup>1</sup>, C. Cotteret<sup>1</sup>, A. Schweitzer-chaput<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Service de Pharmacie Clinique, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris

## INTRODUCTION

La carence en phosphomannomutase 2 (PMM2-CDG) est le trouble congénital de glycosylation le plus fréquent, entraînant des troubles du développement cérébelleux très importants avec un phénotype très variable selon les patients. Il n'existe pour l'instant **pas de traitement curatif** mais plusieurs études cliniques montrent que l'epalrestat, un antidiabétique **non commercialisé actuellement en Europe**, pourrait être efficace sur les symptômes cérébelleux de cette pathologie. Une étude clinique sur le repositionnement de ce médicament dans cette indication est en cours d'élaboration.



Développer et valider une méthode de dosage par HPLC-UV afin de débiter une étude de faisabilité d'une préparation hospitalière de gélules d'epalrestat

## MATÉRIELS & MÉTHODES

### VALIDATION DE LA METHODE



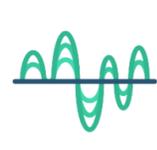
Phase mobile  
Acétonitrile/Tampon  
phosphate 25mM pH6,5  
(32/68)



Phase stationnaire  
Colonne C18 Polaris®



HPLC ThermoFischer®  
Colonne C18 Polaris®



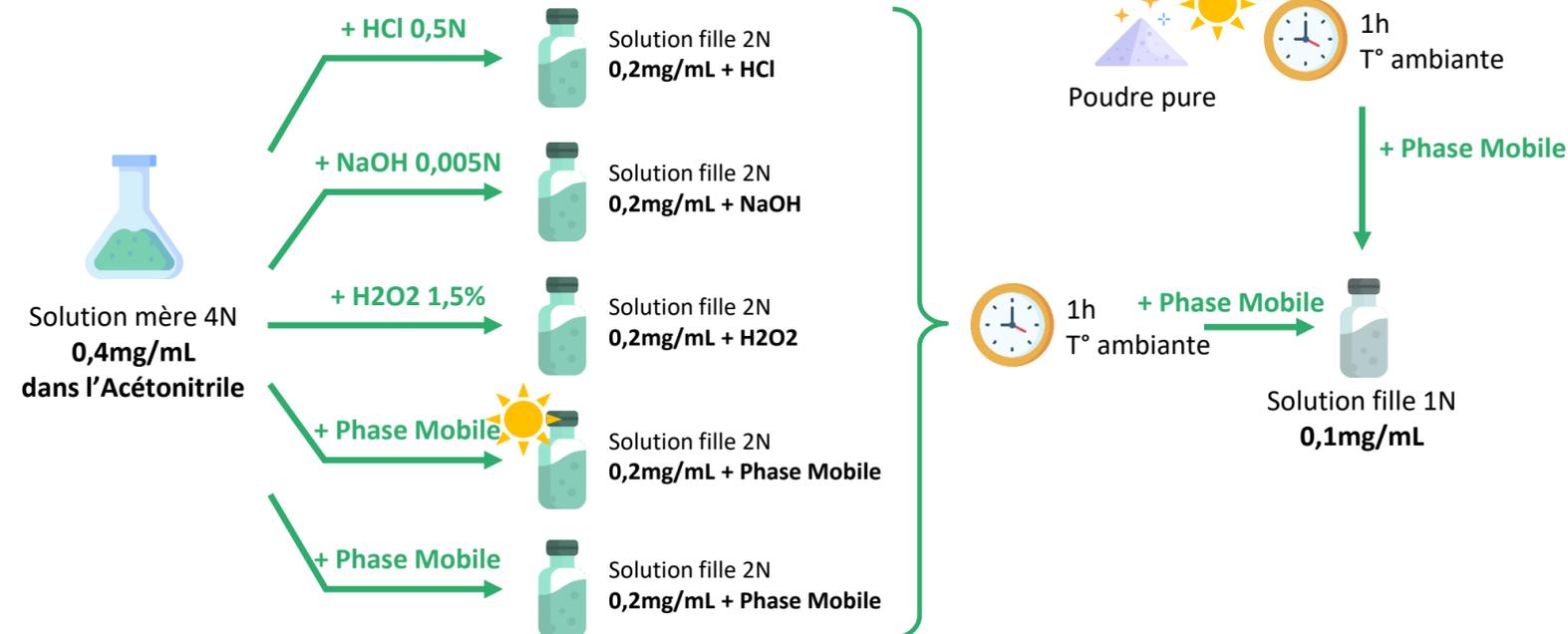
Détecteur UV  
395nm



Gamme : [0,08 – 0,12] mg/mL  
CQ : 0,85 – 0,10 – 0,15 mg/mL

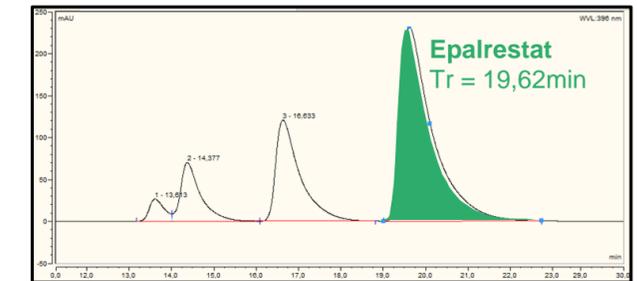
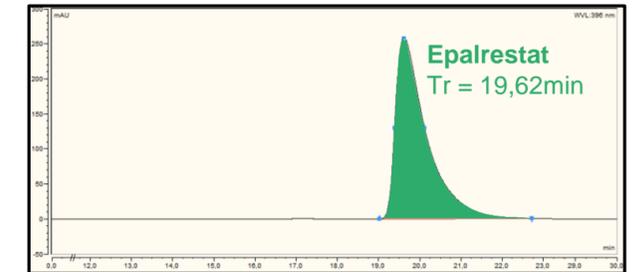
-> Méthode analytique développée et validée selon les recommandations du Conseil international d'harmonisation (ICH)  
= **justesse, fidélité intermédiaire, répétabilité, spécificité**

### DEGRADATION FORCEE

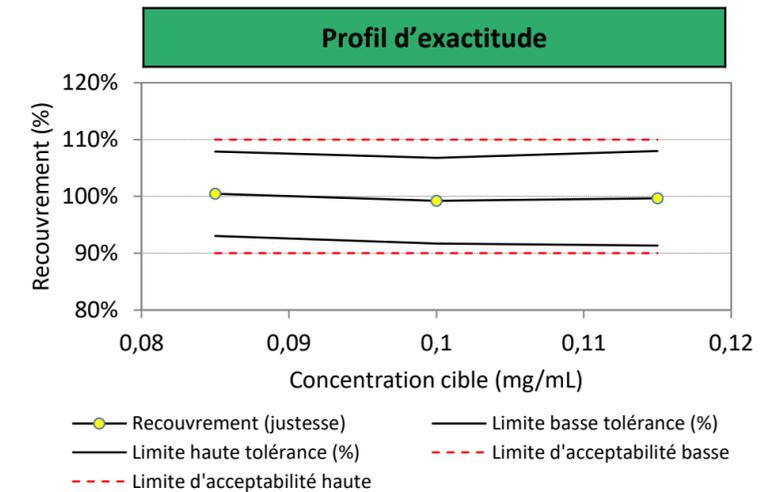


## RÉSULTATS

Validation de méthode			
Equation de la droite	Y = 3827,7x - 4,741 ET pente : 137,24 ET ordonnée à l'origine : 13,8		R <sup>2</sup> = 0,984
	CQ1	CQ2	CQ3
Justesse (Moyenne ± ET, n=9)	0,090 mg/mL ± 0,002	0,099 mg/mL ± 0,003	0,115 mg/mL ± 0,004
Fidélité intermédiaire (ER, n=9)	0,46%	-0,78%	-0,32%
Répétabilité (CV, n=10)	0,26 %		
Limite de quantification	0,036 mg/mL		
Limite de détection	0,012 mg/mL		



Dégradation forcée					
	HCl 0,5N	NaOH 0,005N	H2O2 1,5%	Lumière solution	Lumière Poudre
Dégradation	77,1%	57,9%	91,0%	26,8%	-
Tr des produits de dégradation	13,5min 14,3min 16,6min	16,8min	6,4min 11,1min	13,6min 14,3min 16,6min	-



## DISCUSSION/CONCLUSION

La **méthode est validée** selon les critères de la directive internationale ICH Q2 (R1) et permet la mise en place d'un **dosage d'epalrestat**.  
La variabilité inter-jour reste élevée. Une optimisation du protocole de manipulation est à réaliser.  
L'étude de stabilité et la formulation galénique peuvent débiter.