

V. MISTRETTA\*, C. CHARLIER

Laboratoire de Toxicologie clinique, médico-légale, de l'environnement et en entreprise, CHU Sart-Tilman, Université de Liège

\*adresse e-mail : vi.mistretta@chu.ulg.ac.be

## Introduction

Une méthode de dosage a été développée et validée pour la détermination dans le sérum de médicaments antinéoplasiques et antiparasitaires par chromatographie liquide à ultra-haute pression couplée à un détecteur à barrette de diode (UHPLC-DAD).

Les antineoplasiques concernés sont le nilotinib, l'imatinib et son métabolite actif, le N-desméthylimatinib (ou norimatinib) (Fig. 1).

Les antiparasitaires concernés sont l'albendazole et son métabolite actif, l'albendazole sulfoxyde (Fig. 2).

**Le dosage de ces médicaments dans le sérum peut aider le clinicien à ajuster la dose administrée au patient, afin d'évaluer sa compliance et d'éviter des sous- ou surdosages. (1-3)**

Fig. 1 : Structures chimiques des médicaments antinéoplasiques.

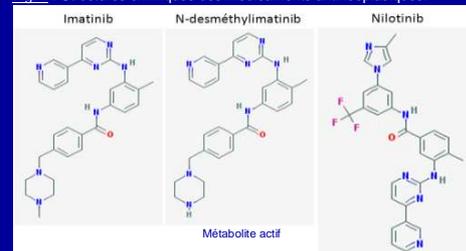
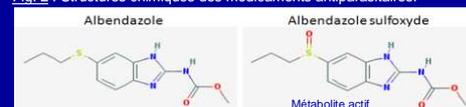


Fig. 2 : Structures chimiques des médicaments antiparasitaires.



## Matériel et méthode

• **Pré-traitement de l'échantillon** : extraction liquide-liquide de 1 ml de sérum après ajout d'un standard interne (**azaconazole** – Fig. 3)

Fig. 3 : Structure chimique de l'azaconazole (= SI).



• **Equipement** : système Acquity® UPLC (Waters Corporation®) couplé à un DAD (Fig. 4)

• **Colonne** : Acquity® BEH C18 (Waters Corporation®) 150 mm x 2,1 mm, 1,7 µm / T°: 40°C

• **Phase mobile** : mode gradient (Table 1)  
(A) acetonitrile; (B) Acétate d'ammonium  
20 mM pH8

• **Débit** : 0,4 ml/min

• **Volume d'injection** : 10 µl

• **Longueurs d'onde de quantification**

Nilotinib	260 nm
Imatinib	263 nm
Norimatinib	264 nm
Albendazole	295 nm
Albendazole sulfoxyde	292 nm

Fig. 4 : UHPLC-DAD



Table 1 : Gradient de la phase mobile

Temps (min.)	% A	% B
0	30	70
6	35	65
7	80	20
9	30	70
10	30	70

• **Méthode de validation** :

La validation analytique est réalisée selon la méthode de l'erreur totale au moyen du logiciel e•noval (V3.0 Arlenda®)

→ 7 standards de calibration : en double pendant 3 jours – 8 standards de validation : en triple pendant 3 jours



## Résultats

Les médicaments antinéoplasiques et antiparasitaires analysés sont identifiés ensemble en **10 minutes** (Fig. 5).

Toutes les droites de calibration sont linéaires ( $r^2 > 0,99$ ) (Fig. 6).

La méthode développée est **spécifique** et **linéaire** de 0,20 à 5 mg/L pour le nilotinib, de 0,05 à 5 mg/L pour l'imatinib, de 0,10 à 5 mg/L pour le norimatinib, de 0,075 à 5 mg/L pour l'albendazole et de 0,05 à 5 mg/L pour l'albendazole sulfoxyde (Table 2).

Fig. 5 : Chromatogramme des 5 médicaments et du standard interne.

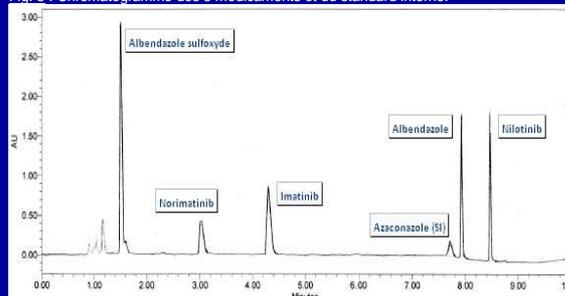


Table 2 : Limites de quantification (LOQ), limites de linéarité (LOL) et intervalles thérapeutiques.

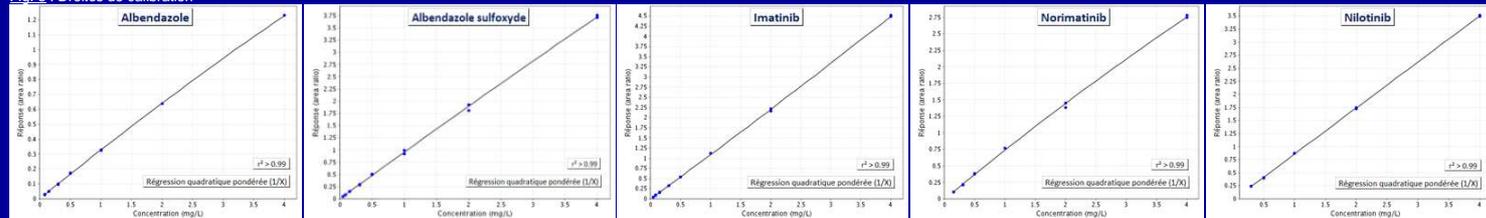
Molécule	LOQ (mg/L)	LOL (mg/L)	Intervalle thérapeutique (mg/L)
Nilotinib	0,200	5	0,3 - 2,0
Imatinib	0,050	5	>1
Norimatinib	0,100	5	-
Albendazole	0,075	5	-
Alb. sulfoxyde	0,050	5	0,5 - 1,5

La méthode présente une **sensibilité acceptable** par rapport aux intervalles thérapeutiques recommandés (Table 2). (2, 4, 5)

Pour l'ensemble des molécules analysées, la **justesse** est représentée par un biais **inférieur à 10 %**.

Les **précisions intra- et inter-essais** sont représentées par un coefficient de variation **inférieur à 10 % et 18 %**, respectivement.

Fig. 6 : Droites de calibration



**Conclusion** : Nous avons développé une méthode de dosage par UHPLC-DAD simple, rapide et spécifique, adaptée au suivi thérapeutique pharmacologique du nilotinib, de l'imatinib et de son métabolite actif, le norimatinib, ainsi que de l'albendazole et de son métabolite actif, l'albendazole sulfoxyde.

**Références** : 1. Gao B. et al., Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *J Clin Oncol*. 2012; 30(32): 4017-25. 2. Teng J. et al., The role of TDM of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia and metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors. *Ther Drug Monit* 2012; 34(1): 85-97. 3. Sotelo J. et al., Pharmacokinetic optimisation of the treatment of neurocysticercosis. *Clin Pharmacokinet*. 1998; 34(6): 503-15. 4. Schulz M. et al., Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie*. 2003; 58(7): 447-74. 5. Yuki M. et al., HPLC assay for the determination of nilotinib in human plasma. *Biol Pharm Bull*. 2011; 34(7): 1126-8.