

Introduction

Le rétinoblastome est la tumeur maligne intraoculaire primaire la plus courante. Il existe des traitements, dont le topotécan fait parti, qui permettent la survie à >95%. [1,2] Par contre, il y a un manque de données dans la littérature sur la stabilité des solutions de topotécan à 20 µg/mL et à 200 µg/mL dans du NaCl 0.9% dans des seringues prêtes à l'emploi ne permet pas de produire ce traitement en petites séries.

Objectifs

Il s'agit de développer et valider une méthode analytique indiquant la stabilité par UHPLC-UV-DAD et UHPLC-MS pour quantifier la forme active du topotécan (lactone) dans les solutions injectables de topotécan de 200 et 20 µg/mL et étudier leurs stabilités.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une méthode isocratique de 10 minutes qui a été développée sur le système UHPLC-DAD et UHPLC-MS afin d'indiquer la stabilité du topotécan. La méthode a été validée à partir des solutions préparées de l'Hycamtin® et des standards. Afin de démontrer qu'elle est indiquée pour la stabilité de ces solutions, une dégradation forcée a été effectuée par HCl 0.5M / NaOH 0.5M / H₂O₂ (3%) / 100°C à reflux / 48h sous UV à Tamb°C.

Résultats et discussion

La validation est effectuée dans un intervalle de dosage de 10 à 200 µg/mL (r²=0.9996). La limite de détection est de 0.2650 µg/mL et la limite de quantification est de 10 µg/mL. Les limites d'acceptation de la méthode sont de ±6% avec un profil d'exactitude (β-tolérance de 0.95), une précision (intermédiaire relative) <2.2% et une répétabilité (RSD) <1.7%.

	TPT carboxyle	Impureté 1	Impureté 2	Impureté 3
Dégradation basique	100%	-	-	-
Dégradation basique avec chaleur	100%	-	-	-
Dégradation acide	-	-	-	-
Dégradation acide avec chaleur	-	-	-	-
Dégradation oxydative	-	-	-	-
Dégradation oxydative avec chaleur	-	0.21%	0.39%	0.03%
Dégradation thermique	-	0.18%	12.99%	-
Dégradation lumière seringue	0.47%	-	-	-
Dégradation lumière verre	6.76%	-	-	-
Dégradation UV seringue	1.44%	-	-	-
Dégradatio UV verre	5.69%	-	-	-

Table 1: % d'aire de pic après la dégradation accélérée

Conclusions

La méthode développée répond aux critères d'acceptation pour la validation des méthodes analytiques selon les normes ICH et SFSTP. Le dosage des solutions du topotécan se trouve dans l'intervalle d'acceptation. Elle est simple, précise et exacte. Au vu des résultats de la validation, elle peut être utilisée pour étudier la stabilité des solutions du topotécan.

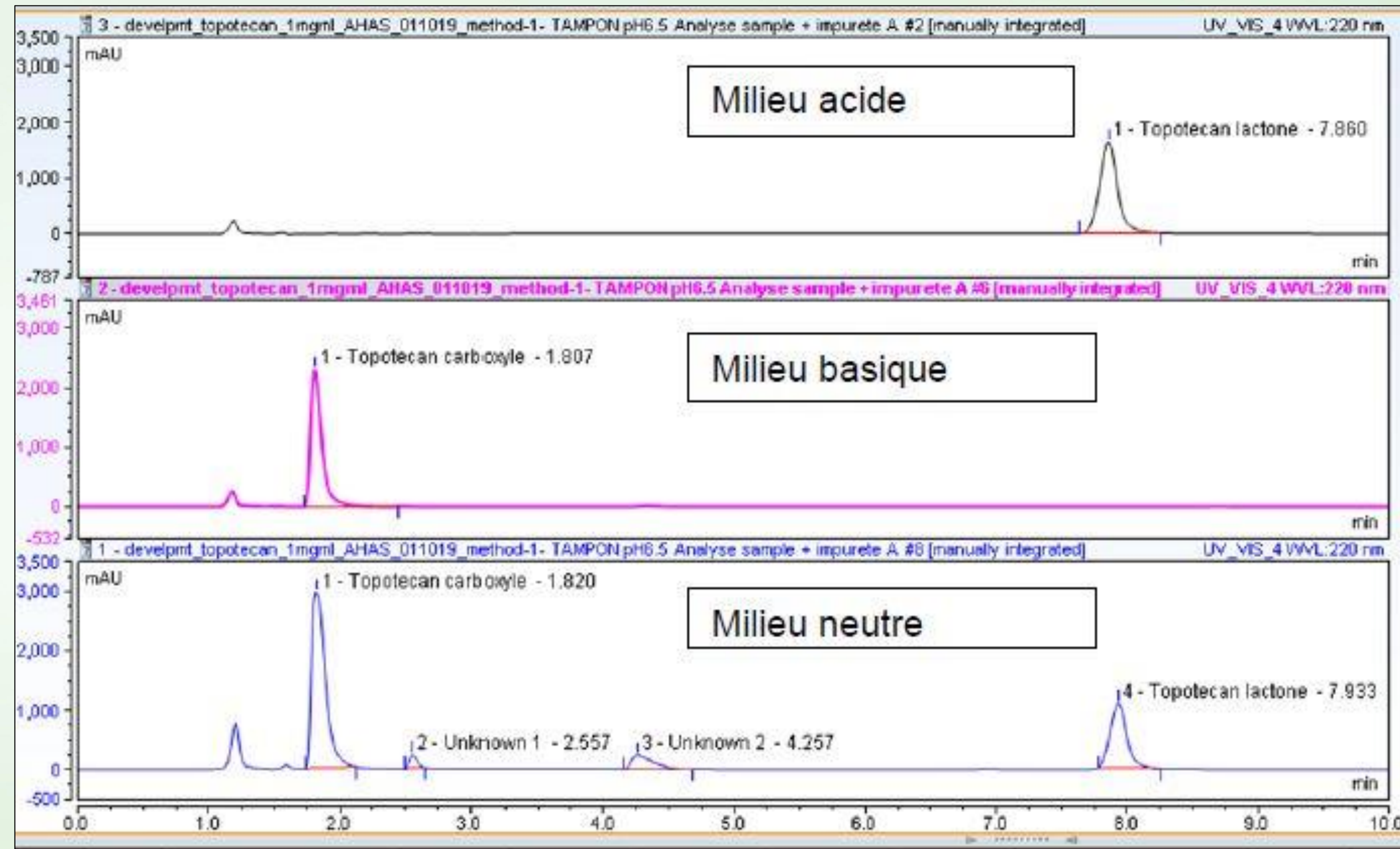


Figure 1: Comparaison de trois chromatogrammes en différents milieux

Références

- [1] How lader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lew is DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review , 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012 (Accessed on March 30, 2016).
- [2] Luo C, Deng YP. Retinoblastoma: Concerning its initiation and treatment. Vol. 6, International Journal of Ophthalmology. 2013. p. 397-401.