



Pharmacokinetic Study of Miltefosine in Rat Plasma by UPLC-MS/MS

Dongxin CHEN¹, Hongguo GUAN², Huitao LI², Suping YANG²,
Ze Zheng LIU², Lijing ZHANG², Yingying LIN², Congcong WEN² & Xiaomin YU^{3*}

¹ Department of Pharmacy, Lihuili Hospital, Ningbo Medical Center, Ningbo 315000, China.

² Laboratory Animal Centre, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China.

³ School of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China.

SUMMARY. Miltefosine is a new oral drug to treat leishmaniasis, with relatively high efficacy rates reported for treatment of New World cutaneous, mucocutaneous, and visceral leishmaniasis. In this work, a sensitive and selective ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method for determination of miltefosine in rat plasma was developed and validated. After addition of diazepam as an internal standard (IS), protein precipitation by acetonitrile-methanol (9:1, v/v) was used to prepare samples. Chromatographic separation was achieved on a UPLC BEH C18 column (2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm) with 0.1% formic acid and methanol as the mobile phase with gradient elution. An electrospray ionization source was applied and operated in positive ion mode; multiple reactions monitoring (MRM) mode was used for quantification using target fragment ions m/z 408.2→86.1 for miltefosine, and m/z 285.1→193.1 for IS. Calibration plots were linear throughout the range 10-4000 ng/mL for miltefosine in rat plasma. Mean recoveries of miltefosine in rat plasma ranged from 86.7% to 96.4%, matrix effect of miltefosine in rat plasma ranged from 99.2% to 110.2%. RSD of intra-day and inter-day precision were both < 7%. The accuracy of the method was between 93.7% and 105.2%. The method was successfully applied to pharmacokinetic study of miltefosine after either oral or intravenous administration.

RESUMEN. La miltefosina es un nuevo fármaco oral para el tratamiento de la leishmaniasis, con tasas relativamente altas de eficacia reportadas para el tratamiento de la enfermedad cutánea del Nuevo Mundo, la mucocutánea, y la leishmaniasis visceral. En este trabajo fue desarrollado y validado un método sensible y selectivo de ultra cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas (UPLC-MS/MS) para la determinación de miltefosina en plasma de rata. Después de la adición de diazepam como estándar interno (IS), la precipitación de proteínas por acetonitrilo-metanol (9:1, v/v) se usó para preparar muestras. La separación cromatográfica se logró en una columna de UPLC BEH C18 (2,1 × 100 mm, 1,7 μm) con 0,1% de ácido fórmico y metanol como fase móvil, con gradiente de elución. Se aplicó una fuente de ionización por electrospray operada en modo de ion positivo; el modo de supervisión múltiples reacciones (MRM) se utilizó para la cuantificación, usando fragmentos de iones diana m/z 408,2→86,1 para miltefosina, y m/z 285,1→193,1 para IS. Los gráficos de calibración fueron lineales en todo el rango de 10 a 4000 ng/mL para la miltefosina en plasma de rata. Las recuperaciones medias de miltefosina en plasma de rata oscilaron entre 86,7 y 96,4%, el efecto de la matriz de miltefosina en plasma de rata osciló entre el 99,2 y el 110,2%. La precisión RSD de intra-día y entre días fueron ambos < 7%. La precisión del método estuvo entre 93,7 y 105,2%. El método se aplicó con éxito para el estudio farmacocinético de la miltefosina después de la administración oral o intravenosa.

KEY WORDS: miltefosine, pharmacokinetics, rat, UPLC-MS/MS.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: yuxiaominwz@163.com