

Determination of Voriconazole in Human Plasma by RP-HPLC and its Application to Therapeutic Drug Monitoring

Ke-li CHEN¹, Tao XU², De-chao HUANG¹, Cong MA¹, Chen ZHANG¹ & Xiang-jun QIU^{1*}

¹ *Medical College of Henan University of Science and Technology, Luoyang, 471023, PR China*

² *Ningbo First Hospital, Ningbo Hospital of Zhejiang University, Ningbo 315010, PR China*

SUMMARY. A high performance liquid chromatography (HPLC) method for the determination of voriconazole in human plasma samples has been developed and was applied to the therapeutic drug monitoring of voriconazole. The analytical column was packed with ZORBAX Eclipse XDB C18. A mixture of acetonitrile-0.1% trifluoroacetic acid-water (38:42:20) was used as the mobile phase with the flow rate at 1.0 ml/min. The column temperature was set at 35 °C. The detection wavelength was set at 258 nm. Carbamazepine was used as internal standard (IS), plasma was extracted by ethyl acetate under basic conditions. Excellent linear relationship was obtained from the range of 0.05 to 10.00 µg/mL ($r = 0.9997$). The lower limit of quantitation (LLOQ) was 0.05 µg/mL, and no interferences were detected in the chromatograms. The chromatographic retention times of voriconazole and IS were 6.4 and 5.6 min, respectively. The intra-day RSDs were 4.53%, 3.58%, and 2.26% and inter-day RSDs were 5.10%, 3.62%, and 2.39%, respectively at three concentrations (0.25, 2.50, and 7.50 µg/mL), the relative recoveries were $99.76 \pm 5.07\%$, $101.08 \pm 3.28\%$, and $100.15 \pm 2.48\%$, respectively. The method was successfully applied to the therapeutic drug monitoring of voriconazole in Chinese patients. Weight based voriconazole doses were prescribed to 36 patients for empirical treatment of invasive fungal infections. The method is simple, rapid, accurately and can be suitable for voriconazole clinical therapeutic drug monitoring. Routine TDM of voriconazole may reduce adverse events and improve the treatment response in invasive fungal infections.

RESUMEN. Se ha desarrollado un método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para la determinación de voriconazol en muestras de plasma humano y se aplicó a la monitorización terapéutica de voriconazol. La columna analítica se empaquetó con ZORBAX Eclipse XDB C18. Se utilizó una mezcla de acetonitrilo-0.1% de ácido trifluoroacético-agua (38:42:20) como fase móvil con un caudal de 1,0 mL/min. La temperatura de la columna se ajustó a 35 °C. La longitud de onda de detección se estableció en 258 nm. Se usó carbamazepina como patrón interno (IS), el plasma se extrajo con acetato de etilo en condiciones básicas. Se obtuvo una excelente relación en el rango de 0.05 a 10.00 µg/mL ($r = 0.9997$). El límite inferior de cuantificación (LLOQ) fue de 0.05 µg/mL y no se detectaron interferencias en los cromatogramas. Los tiempos de retención cromatográfica de voriconazol e IS fueron de 6,4 y 5,6 min, respectivamente. Las DSR intradía fueron 4.53%, 3.58% y 2.26% y las DSR interdía fueron 5.10%, 3.62% y 2.39%, respectivamente a tres concentraciones (0.25, 2.50 y 7.50 µg/mL), las recuperaciones relativas fueron de $99.76 \pm 5.07\%$, $101.08 \pm 3.28\%$ y $100.15 \pm 2.48\%$, respectivamente. El método se aplicó con éxito a la monitorización terapéutica de voriconazol en pacientes chinos. Las dosis de voriconazol en base al peso se prescribieron a 36 pacientes para el tratamiento empírico de las infecciones fúngicas invasivas. El método es simple, rápido, preciso y puede ser útil para la monitorización terapéutica de voriconazol. La TDM de rutina de voriconazol puede reducir los eventos adversos y mejorar la respuesta al tratamiento en infecciones fúngicas invasivas.

KEY WORDS: HPLC, plasma, therapeutic drug monitoring, voriconazole.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* lyxiangjun@126.com