



An Optimized High-Performance HPLC-PDA Method for the Clinical Application of Paclitaxel Therapeutic Drug Monitoring

Natália B. ANDRIGUETTI^{1,2}, Roberta Z. HAHN^{1,2}, Ramon M.M. VILELA³, Helena KLÜCK³,
Suziane RAYMUNDO^{1,2}, Anelise SCHNEIDER¹, Marcos F. BASTIANI^{1,2}, Nadine B. ANDRIGUETTI^{1,2},
Gilberto SCHWARTSMANN³, Marina V. ANTUNES^{1,2} & Rafael LINDEN^{1,2,*}

¹ Analytical Toxicology Laboratory, ² Postgraduate Program on Toxicology and Analytical Toxicology, Universidade Feevale, Novo Hamburgo-RS, Brazil
³ Oncology Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre-RS, Brazil

SUMMARY. The aim of this study was to develop a method for the determination of paclitaxel in human plasma by high-performance liquid chromatographic with photodiode array detector, suitable for the clinical implementation of therapeutic drug monitoring of this chemotherapeutic drug. Liquid-liquid extraction was performed to extract paclitaxel from 500 μ L of plasma samples with a mixture of acetonitrile and 1-chlorobutane. Separation was performed in a Hypersil Gold C18 column (150 x 4.6 mm, 5 μ m), eluted with a mixture of triethylammonium phosphate buffer 0.5 mM pH 3,4 and acetonitrile (52:48, v/v). The wavelength monitored was 227 nm. Retention time was 6.99 min for paclitaxel and 6.5 min for the internal standard (docetaxel 2 μ g/mL), with total run time of 8 min. The method was linear from 10 to 500 ng/mL. Accuracy was 97.06-110.18%, intra-assay precision was 1.29 to 5.59%, and inter-assay precision was 3.34 to 9.27%. Processed samples are stable up to 12 h in the autosampler and for three freeze and thaw cycles. Paclitaxel concentrations obtained from 18 cancer patients were all within the linear of the assay. The method for determination of paclitaxel using high-performance liquid chromatography was developed, and presented suitable characteristics for the use in therapeutic monitoring of this antineoplastic drug.

RESUMEN. El objetivo de este estudio fue desarrollar un método para la determinación de paclitaxel en plasma humano mediante cromatografía líquida de alta resolución con detector de matriz de fotodiodos, adecuado para la implementación clínica de la monitorización de fármacos terapéuticos de este fármaco quimioterapéutico. La extracción líquido-líquido se realizó para extraer paclitaxel de 500 μ L de muestras de plasma con una mezcla de acetonitrilo y 1-clorobutano. La separación se realizó en una columna Hypersil Gold C18 (150 x 4,6 mm, 5 μ m), se eluyó con una mezcla de tampón de fosfato de trietilamonio 0,5 mM de pH 3,4 y acetonitrilo (52:48, v/v). La longitud de onda monitoreada fue de 227 nm. El tiempo de retención fue de 6,99 min para paclitaxel y de 6,5 min para el estándar interno (docetaxel 2 μ g/mL), con un tiempo de ejecución total de 8 min. El método fue lineal de 10 a 500 ng/mL. La precisión fue de 97.06-110.18%, la precisión dentro del ensayo fue de 1.29 a 5.59%, y la precisión entre ensayos fue de 3.34 a 9.27%. Las muestras procesadas son estables hasta 12 h en el automuestreador y durante tres ciclos de congelación y descongelación. Las concentraciones de paclitaxel obtenidas de 18 pacientes con cáncer estaban todas dentro de la linealidad del ensayo. El método desarrollado para la determinación de paclitaxel usando cromatografía líquida de alta resolución presentó características adecuadas para el uso en la monitorización terapéutica de este fármaco antineoplásico.

KEY WORDS: antineoplastic drug, high-performance liquid chromatography, paclitaxel, therapeutic drug monitoring.

* Authors to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* rafael.linden@feevale.br