

Determination of 1-Hydroxymidazolam, Midazolam and Dexmedetomidine in Human Plasma by UPLC-MS/MS in Therapeutic Drug Monitoring

Jing YE ¹ #, Aixia HAN ² #, Xin HAN ³, Yunfang ZHOU ² *, & Shuanghu WANG ² *

¹ Department of Education and Training, ² Laboratory of Clinical Pharmacy,
³ Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Lishui University, Lishui 323000, China

SUMMARY. The aim of the study was to establish an accurate and validated UPLC-MS/MS method for the determination of 1-hydroxymidazolam, midazolam, and dexmedetomidine in hospitalized human plasma in therapeutic drug monitoring. The method was developed and validated with an ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and carbamazepine was used as internal standard (IS). The mobile phase, acetonitrile solution containing 0.1 % formic acid, was applied in chromatographic separation on a CORTECS C18 column (2.1 × 50 mm, 1.6 μm) with gradient elution. To quantify the 1-hydroxymidazolam, midazolam, and dexmedetomidine, positive-electrospray ionization mode was used for multiple reaction monitoring (MRM). Target fragment ions were 342.03→324.02 m/z for 4-hydroxymidazolam, 326.02→290.99 m/z for midazolam, 201.24→95.22 m/z for dexmedetomidine, and 237→194.1 m/z IS. Calibration curve has a lower limit of quantification (LLOQ) of at least 1 ng/mL and was linear within 0.5-50 ng/mL for 1-hydroxymidazolam and dexmedetomidine, and 1-100 ng/mL for midazolam in human plasma. Inter-day and intra-day accuracy were within 87.4 to 106.1% with precision of the method both less than 15%. The mean recovery value of 1-hydroxymidazolam, midazolam and dexmedetomidine were > 96.39%. The validated method showed the capability of the method to be used as an alternative for plasma analysis in therapeutic drug monitoring (TDM) in hospitalized patients.

RESUMEN. El objetivo del estudio fue establecer un método UPLC-MS/MS preciso y validado para la determinación de 1-hidroximidazolam, midazolam y dexmedetomidina en plasma humano hospitalizado en la monitorización terapéutica de fármacos. El método fue desarrollado y validado con una espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida ultrarresistente (UPLC-MS/MS) y se utilizó carbamazepina como patrón interno (IS). La fase móvil, solución de acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0.1%, se aplicó en separación cromatográfica en una columna CORTECS C18 (2.1 × 50 mm, 1.6 μm) con gradiente de elución. Para cuantificar el 1-hidroximidazolam, el midazolam y la dexmedetomidina, se usó el modo de ionización por electropulverización positiva para el monitoreo de reacción múltiple (MRM). Los iones de fragmentos diana fueron 342.03→324.02 m/z para 4-hidroximidazolam, 326.02→290.99 m/z para midazolam, 201.24→95.22 m/z para dexmedetomidina y 237→194.1 m/z para el IS. La curva de calibración tiene un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de al menos 1 ng/mL y fue lineal dentro de 0.5-50 ng/mL para 1-hidroximidazolam y dexmedetomidina, 1-100 ng/mL para midazolam en plasma humano. La precisión intradiaria e intradiaria se encontraba dentro del 87.4% al 106.1%, con una precisión del método inferior al 15%. El valor de recuperación medio de 1-hidroximidazolam, midazolam y dexmedetomidina fue > 96,39%. El método validado mostró la capacidad del método para ser utilizado como una alternativa para el análisis de plasma en la monitorización terapéutica de medicamentos (TDM) en pacientes hospitalizados.

KEY WORDS: dexmedetomidine, midazolam, therapeutic drug monitoring, UPLC-MS/MS.

These authors contributed equally to this work.

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mail: zyf2808@126.com