



Development of a Selective and Sensitive LC-MS Assay for Determination of Sorafenib in Rat Plasma and its Application to a Pharmacokinetic Study

Jinzhang CAI¹, Fuli LIU², Jie DENG², Qingwei ZHANG³ & Guanyang LIN^{2*}

¹ The Second Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

² The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

³ Shanghai Institutes of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China

SUMMARY. Sorafenib is currently in phase III clinical trials as a single agent treatment for hepatocellular carcinoma and in combination with chemotherapy for malignant melanoma and non-small cell lung cancer. A sensitive and selective LC-MS method for determination of sorafenib in rat plasma was developed. An electrospray ionization source was applied and operated in positive ion mode; selective ion monitoring (SIM) mode was used for quantification using target fragment ions m/z 465 for sorafenib and m/z 326 for the internal standard (IS). Chromatographic separation was achieved on a Zorbax SB-C18 (2.1 mm \times 50 mm, 3.5 μ m) column with acetonitrile-0.1% formic acid in water as mobile phase with gradient elution. Calibration plot was linear over the range of 5-5000 ng/mL for sorafenib in rat plasma. Mean recoveries of sorafenib in rat plasma were in the range of 82.3%-89.3%. RSD of intra-day and inter-day precision were both < 14%. The method was successfully applied to pharmacokinetic study of sorafenib after oral administration of single dosage 5 and 10 mg/kg in rats.

RESUMEN. Sorafenib se encuentra actualmente en fase III de ensayos clínicos como tratamiento de agente único para el carcinoma hepatocelular y en combinación con la quimioterapia para el melanoma maligno y el cáncer de células no pequeñas de pulmón. Un método de LC-MS sensible y selectivo para la determinación de sorafenib en plasma de rata fue desarrollado, utilizando una fuente de ionización por electrospray operada en modo de iones positivos, con monitoreo selectivo de iones (SIM) para la cuantificación utilizando iones fragmento diana m/z 465 para el sorafenib y m/z 326 para el estándar interno (IS). La separación cromatográfica se realizó en una columna Zorbax SB-C18 (2,1 mm \times 50 mm, 3,5 μ m) utilizando como fase móvil acetonitrilo-ácido fórmico 0,1 % en agua con gradiente de elución. El gráfico de calibración fue lineal en el rango de 5-5000 ng/mL para sorafenib en plasma de rata. La recuperación media de sorafenib en plasma de rata se encontró en el rango de 82,3-89,3 %. El RSD de intra-día y entre días de precisión fueron ambos < 14 %. El método se aplicó con éxito para el estudio farmacocinético de sorafenib luego de la administración oral de dosis únicas de 5 y 10 mg/kg en ratas.

KEY WORDS: Sorafenib, LC-MS, Pharmacokinetics, Rat plasma.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: guanyanglinwzmc@gmail.com.