



Determination of Apremilast in Rat Plasma by UPLC-MS/MS and its Application to a Pharmacokinetic Study

Xiaole CHEN¹, Zezheng LIU², Jing ZHANG², Shihong ZHOU²,
Minle CHEN³, Quan ZHOU³, Congcong WEN² & Xueli HUANG³*

¹ Department of pharmacy, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, China.

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

³ Analytical and Testing Center, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China.

SUMMARY. Apremilast is a novel, orally administered inhibitor of the intracellular enzyme, phosphodiesterase 4 (PDE4). In this work, a sensitive and selective ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method for determination of apremilast 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 × 100 mm, 1.7 μm) with 0.1% formic acid and acetonitrile 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 483.1→178.1 for apremilast, and m/z 285.1→193.1 for IS. Calibration plots were linear throughout the range 2-2000 ng/mL for apremilast in rat plasma. Mean recoveries of apremilast in rat plasma ranged from 87.8% to 90.4%. RSD of intra-day and inter-day precision were both < 6%. The accuracy of the method was between 96.0% and 107.5%. The method was successfully applied to pharmacokinetic study of apremilast after either oral or intravenous administration. The bioavailability of apremilast was reported as 14.5%.

RESUMEN. Apremilast es una nuevo inhibidor de la enzima intracelular fosfodiesterasa 4 (PDE4) administrado por vía oral. 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 apremilast en plasma de rata. Después de la adición de diazepam como estándar interno (IS), se usó la precipitación de proteínas con acetonitrilo-metanol (9:1, v/v) para preparar las muestras. La separación cromatográfica se logró en una columna de UPLC BEH C18 (2.1 x 100 mm, 1,7 μm) con 0,1% de ácido fórmico y acetonitrilo como fase móvil con gradiente de elución. Se aplicó una fuente de ionización por electrospray operada en modo de ion positivo y se utilizó el modo de supervisión de múltiples reacciones (MRM) para la cuantificación, usando iones fragmento diana m/z 483,1→178,1 para apremilast, y m/z 285,1→193,1 para IS. Los gráficos de calibración para apremilast en plasma de rata fueron lineales en todo el rango de 2-2000 ng/mL. Las recuperaciones medias de apremilast en plasma de rata oscilaron entre 87,8 y 90,4%. La precisión RSD de intra-día y entre días fueron ambos < 6%. La precisión del método está entre 96,0% y 107,5%. El método se aplicó con éxito para estudio farmacocinético de apremilast después de la administración oral o intravenosa. La biodisponibilidad de apremilast fue el 14,5%.

KEY WORDS: apremilast, UPLC-MS/MS, pharmacokinetics, rat

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: huangxueli20101010@163.com