



## Simultaneous Determination of Lapatinib, Cabozantinib, Imatinib, Dasatinib, Sorafenib, Crizotinib, Erlotinib and SAHA in Rat Plasma by UPLC-MS/MS

Jiazhi WANG<sup>1</sup>, Yunfang ZHOU<sup>2\*</sup>, Cheng WANG<sup>3</sup>, & Jianmiao CHEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310000, China.*

<sup>2</sup> *The Laboratory of Clinical Pharmacy, The People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, China.*

<sup>3</sup> *The Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, China.*

**SUMMARY.** An ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method has been developed for the specific and simultaneous determination of receptor tyrosine kinases (RTKs) inhibitors (lapatinib, cabozantinib, imatinib, dasatinib, sorafenib, crizotinib, erlotinib) and histone deacetylase (HDAC) inhibitor SAHA in rat plasma with midazolam as internal standard. The plasma samples can be extracted with minimal effort by utilizing a simple protein precipitation with acetonitrile. The chromatographic separation was achieved using a C18 column (2.1 × 100 mm, 1.7 μm). The mobile phase consisted of acetonitrile and water (containing 0.1% formic acid) with gradient elution. The triple quadrupole mass spectrometric detection was performed by using multiple reactions monitoring in positive electrospray ionization. The intra-day and inter-day RSD value were < 14%, and the accuracy ranged from 85.4 to 112.2%. The recoveries were > 64.1% and the matrix effects ranged from 92.4 to 108.2%. The calibration curves in plasma were linear in the range of 2-2000 ng/mL for all analytes with correlation coefficient > 0.993. Effectiveness of this method was validated with pharmacokinetic studies of the dasatinib and sorafenib in rat plasma.

**RESUMEN.** Se ha desarrollado un método de cromatografía líquida de ultra resolución en tándem con espectrometría de masas (UPLC-MS/MS) para la determinación específica y simultánea de inhibidores de receptores de tirosina kinasas (lapatinib, cabozantinib, imatinib, dasatinib, sorafenib, crizotinib, erlotinib) y el inhibidor de histona deacetilasa (HDAC) SAHA en plasma de ratas usando midazolam como estándar interno. Las muestras de plasma se pueden extraer con mínimo esfuerzo mediante la utilización de una sencilla precipitación de proteínas con acetonitrilo. La separación cromatográfica se consiguió usando una columna C18 (2,1 x 100 mm, 1,7 μm). La fase móvil consistió en acetonitrilo y agua (que contiene ácido fórmico al 0,1%) con gradiente de elución. La detección por espectrometría de masas de triple cuadrupolo se realizó mediante el uso de reacciones múltiples de monitoreo con ionización electrospray positiva. Los valores de RSD intra-día y entre días fueron < 14%, y la exactitud varió desde 85,4 hasta 112,2%. Las recuperaciones fueron > 64,1% y los efectos de la matriz variaron desde 92,4 hasta 108,2%. Las curvas de calibración en plasma fueron lineales en el rango de 2-2000 ng/mL para todos los analitos, con coeficiente de correlación > 0.993. La efectividad de este método fue validado con estudios farmacocinéticos de dasatinib y sorafenib en plasma de rata.

**KEY WORDS:** HDAC inhibitor, rat, RTKs inhibitor, UPLC-MS/MS.

\* Author to whom correspondence should be addressed. *Email:* zyf2808@126.com.