



Pharmacokinetic Study of Dabrafenib in Rat Plasma by UPLC-MS/MS

Xinhua LUO ¹ #, Peiwu GENG ² #, Jin ZHANG ¹, Lijing ZHANG ³,
Yingying LIN ³, Mengzhi XU ³, Congcong WEN ³ & Yangping SHENTU ⁴ *

¹ Department of Clinical Lab Medicine,

Taizhou Municipal Hospital affiliated with Taizhou University, Taizhou 318000, China.

² Laboratory of Clinical Pharmacy, The People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, China.

³ Laboratory Animal Centre, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China.

⁴ School of Basic Medicine, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China.

SUMMARY. Dabrafenib is a drug for the treatment of cancers associated with a mutated version of the gene BRAF. In this work, a sensitive and selective ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method for determination of dabrafenib 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* 520.1→307.1 for dabrafenib, and *m/z* 285.1→193.1 for IS. Calibration plots were linear throughout the range 2-5000 ng/mL for dabrafenib in rat plasma. Mean recoveries of dabrafenib in rat plasma ranged from 90.9% to 95.8%, matrix effect of dabrafenib in rat plasma ranged from 106.8 to 111.0%. RSD of intra-day and inter-day precision were both < 10%. The accuracy of the method was between 94.4 and 107.2%. The method was successfully applied to pharmacokinetic study of dabrafenib after either oral or intravenous administration.

RESUMEN. Dabrafenib es un fármaco utilizado en el tratamiento de cánceres asociados con una versión mutada del gen BRAF. 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 dabrafenib en plasma de rata. Después de la adición de diazepam como estándar interno (IS), se usó la precipitación de proteínas por acetonitrilo-metanol (9:1, v/v) para preparar las muestras. La separación cromatográfica se logró en una columna de UPLC BEH C18 (2,1 × 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; se utilizó el modo de supervisión de múltiples reacciones (MRM) para la cuantificación, usando iones fragmento diana *m/z* 520,1→307,1 para dabrafenib y *m/z* 285,1→193,1 para IS. Los gráficos de calibración fueron lineales en todo el rango de 2-5000 ng/mL para dabrafenib en plasma de rata. Las recuperaciones medias de dabrafenib en plasma de rata oscilaron entre 90,9 y 95,8% y el efecto de la matriz de dabrafenib en plasma de rata varió entre 106,8 a 111,0%. La RSD de la precisión intra-día y entre días fueron ambas < 10%. La precisión del método estuvo entre 94,4 y 107,2%. El método se aplicó con éxito para estudio farmacocinético después de la administración oral o intravenosa de dabrafenib.

KEY WORDS: dabrafenib, pharmacokinetics, rat, UPLC-MS/MS.

These authors contributed equally to this work.

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