



Pharmacokinetic Profile of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir in Rats

Beibei XU, Xizhou LIN, Yi YE & Liang ZHENG *

Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, China

SUMMARY. An ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method was developed to determine sofosbuvir in rat plasma using diazepam as the internal standard (IS). Sample preparation was accomplished through a protein precipitation procedure with acetonitrile to 0.1 mL plasma sample. The analyte and IS were separated on an Acquity UPLC BEH C18 column (2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm) with the mobile phase of acetonitrile and 0.1% formic acid in water with gradient elution at a flow rate of 0.40 mL/min. The injection volume was 2 μL. The detection was performed on a triple quadrupole tandem mass spectrometer equipped with electrospray ionization (ESI) by multiple reactions monitoring (MRM) of the transitions at m/z 530.3→243.1 for sofosbuvir and m/z 285.2→193.1 for IS. The linearity of this method was found to be within the concentration range of 10-2500 ng/mL with a lower limit of quantification of 10 ng/mL. Only 3.0 min was needed for an analytical run. The matrix effect was 94.0 to 98.5% for sofosbuvir. The intra- and inter-day precision (RSD%) were less than 8.3% and accuracy (RE%) was within ± 8.2%. The recovery ranged from 75.1 to 83.3%. Sofosbuvir was sufficiently stable under all relevant analytical conditions. The method was also successfully applied to the pharmacokinetic study of sofosbuvir in rats. The pharmacokinetic parameters were demonstrated as followed: $t_{1/2}$ was 0.99 ± 0.17 h, C_{max} was 1096.08 ± 153.83 ng/mL, and $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ was 2281.61 ± 242.29 ng/mL.h.

RESUMEN. Se desarrolló un método tándem de cromatografía líquida de ultra-eficiencia en tándem con de espectrometría de masas (UPLC-MS/MS) para determinar sofosbuvir en plasma de rata utilizando diazepam como estándar interno (IS). La preparación de la muestra se llevó a cabo a través de un procedimiento de precipitación de proteínas con acetonitrilo para 0,1 mL muestra de plasma. El analito y IS se separaron en una columna Acquity UPLC BEH C18 (2,1 × 50 mm, 1,7 μm) con fase móvil de acetonitrilo y ácido fórmico 0,1% en agua con gradiente de elución a un caudal de 0,40 mL/min. El volumen de inyección fue de 2 μL. La detección se realizó en un espectrómetro de masas en tándem de triple cuadrupolo equipado con ionización por electrospray (ESI) de múltiples reacciones de control (MRM) de las transiciones a m/z 530,3→243,1 para sofosbuvir y m/z 285,2→193,1 para IS. Se encontró que la linealidad de este método está dentro del intervalo de concentración de 10 a 2500 ng/mL con un límite inferior de cuantificación de 10 ng/mL. Sólo se necesitan 3,0 min para una serie de análisis. El efecto de la matriz era de 94,0 a 98,5% para sofosbuvir. La precisión intra- y entre días (RSD%) era menos de 8,3% y la precisión (RE%) fue de ± 8,2%. La recuperación osciló desde 75,1 hasta 83,3%. Sofosbuvir fue suficientemente estable en todas las condiciones analíticas ensayadas. El método también se aplicó con éxito para el estudio farmacocinético de sofosbuvir en ratas. Los parámetros farmacocinéticos se demostraron como sigue: $t_{1/2}$ fue de $0,99 \pm 0,17$ h, C_{max} fue $1096,08 \pm 153,83$ ng/mL, y $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ fue $2281,61 \pm 242,29$ ng/mL.h.

KEY WORDS: sofosbuvir, UPLC-MS/MS, rat plasma, pharmacokinetics.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: zhengliang66@126.com