

Plasma Protein Binding and Pharmacokinetic Studies of SKLB-0714, a DprE1 Inhibitor by a Simple and Sensitive Liquid Chromatographic Method

Xinyu YOU¹, Chao GAO², Menghua XIONG², Tiantao GAO², Yaojie SHI² & Luoting YU^{1,2*}

¹ Department of Pharmaceutical and Bioengineering, School of Chemical Engineering,
Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610065, China

² Laboratory of Medicinal Chemistry, Cancer Center, West China Hospital,
Sichuan University and Collaborative Innovation Center for Biotherapy, Chengdu 610041, China

SUMMARY. In the present study, a simple, sensitive, and selective high performance liquid chromatographic method was developed for the estimation of SKLB-0714 in plasma and other biological samples. The suitability of the HPLC method was evaluated by determining SKLB-0714 concentrations in plasma protein-binding and pharmacokinetic studies. Plasma and biological samples were extracted using protein precipitation techniques with acetonitrile (ACN) and BTZ038 was selected as internal standard. The retention times of SKLB-0714 and the internal standard were 4.07 and 5.45 min, respectively. The recovery and stability of the assay were evaluated from spiked amounts. The lowest limit of quantification was found to be 21.9 ng/mL, which was 5 times lower than the minimal inhibitory concentration of SKLB-0714 (MIC = 0.0036 µg/mL for *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra). Plasma protein-binding data indicated that SKLB-0714 was a high plasma protein-binding rate drug. Pharmacokinetic studies revealed that oral formulations of SKLB-0714 should be further explored to improve bioavailability for further clinic application.

RESUMEN. En el presente estudio se desarrolló un método de cromatografía líquida de alta resolución simple, sensible y selectivo para la estimación de SKLB-0714 en plasma y otras muestras biológicas. La idoneidad del método de HPLC se evaluó determinando las concentraciones de SKLB-0714 en estudios de unión a proteínas plasmáticas y de farmacocinética. Se extrajeron muestras utilizando técnicas de precipitación de proteínas con acetonitrilo (ACN) y se seleccionó al BTZ038 como estándar interno. Los tiempos de retención de SKLB-0714 y el estándar interno fueron 4,07 y 5,45 min, respectivamente. La recuperación y la estabilidad del ensayo se evaluaron a partir de cantidades aumentadas. Se encontró que el límite más bajo de cuantificación era de 21,9 ng/mL, 5 veces menor que la concentración inhibitoria mínima de SKLB-0714 (MIC = 0,0036 µg/mL para *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra). Los datos de unión a proteínas plasmáticas indicaron que SKLB-0714 era un fármaco de alta tasa de unión a proteínas plasmáticas. Los estudios farmacocinéticos revelaron que las formulaciones orales de SKLB-0714 deben explorarse más a fondo para mejorar la biodisponibilidad en su aplicación clínica.

KEY WORDS: HPLC, pharmacokinetic, plasma protein binding, SKLB-0714.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: yuluot@scu.edu.cn