

## Study on the Pharmacokinetics of Sonidegib in Rats

Saili XIE, Xiaoxia HU & Lei YE \*

The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University,  
Wenzhou 325000, China

**SUMMARY.** Sonidegib is a potent, selective and oral hedgehog pathway inhibitor (HPI) and has been approved for treating locally advanced basal cell carcinoma. The aim of this study was to establish and validate a simple and fast ultra performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method for the determination of sonidegib in rat plasma. Plasma samples were prepared by protein precipitation with acetonitrile. The separation was achieved on an Agilent ZORBAX Hilic Plus RRHD column (2.1 × 50 mm, 1.8 μm) by a gradient mobile phase (acetonitrile and 0.1% formic acid in water). Detection for sonidegib was conducted in positive-ion electrospray ionization mass spectrometry by multiple reaction monitoring. The linearity of this method was in the range of 5-10000 ng/mL ( $r^2 > 0.995$ ) with a lower limit of quantification (5 ng/mL). The intra- and inter-day precision was below 9.6% and accuracy was from -8.8% to 7.4%. The recovery was in the range of 76.7-80.4% for sonidegib and 78.9% for carbamazepine (internal standard, IS). Stability studies under different conditions were indicated to be stable. The method has been fully developed and successfully applied to a pharmacokinetic study of sonidegib in rats.

**RESUMEN.** Sonidegib es un potente y selectivo inhibidor oral de la vía de hedgehog (HPI) y ha sido aprobado para tratar el carcinoma basocelular localmente avanzado. El objetivo de este estudio fue establecer y validar un método de cromatografía líquida de ultra rendimiento simple y rápida con espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS) para la determinación de sonidegib en plasma de rata. Las muestras de plasma se prepararon por precipitación de proteínas con acetonitrilo. La separación se logró en una columna Agilent ZORBAX Hilic Plus RRHD (2,1 × 50 mm, 1,8 μm) mediante una fase móvil de gradiente (acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua). La detección de sonidegib se realizó en espectrometría de masas de ionización por electrospray de ion positivo mediante monitorización de reacción múltiple. La linealidad de este método estuvo en el rango de 5-10000 ng/mL ( $r^2 > 0.995$ ) con un límite inferior de cuantificación de 5 ng/mL). La precisión intra e interdía fue inferior al 9,6% y la precisión fue del -8,8% al 7,4%. La recuperación estuvo en el rango de 76.7-80.4% para sonidegib y 78.9% para carbamazepina (estándar interno, IS). Los estudios de estabilidad en diferentes condiciones eran estables. El método se aplicó con éxito a un estudio farmacocinético de sonidegib en ratas

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

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: yelei2020@163.com