

Determination and Pharmacokinetic Study of the Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Inhibitor Larotrectinib in Rat Plasma by UPLC-MS/MS

Yiping LIN¹, Yanli WEI¹, Meiling WU¹ & Yibin MEI^{2*}

¹ Jinhua Polytechnic, Jinhua 321007, Zhejiang, China

² The People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang, China

SUMMARY. Larotrectinib is a highly selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor in adults and children who had tumors with these fusions. A simple and quick bioanalytical method was completely developed and validated for the assay and pharmacokinetic investigation of larotrectinib in rat plasma using ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). Proteins in 0.1 mL plasma samples were prepared by precipitant acetonitrile containing diazepam as the internal standard (IS). Separation of the analyte from plasma samples were carried out on an Acquity UPLC BEH C18 column using acetonitrile and 0.1% formic acid in water as mobile phase for gradient elution. Positive-ion electrospray ionization (ESI) and multiple reaction monitoring (MRM) on a triple quadrupole tandem mass spectrometer were used for detection at the transitions of m/z 429.2→342.4 for larotrectinib and m/z 285.0→154.0 for diazepam (IS), respectively. In the range of 0.5-5000 ng/mL, the calibration curve of larotrectinib was linear with a lower limit of quantitation (LLOQ) of 0.5 ng/mL. Mean recovery of larotrectinib in plasma was in the range of 78.8-87.6%. The precision (RSD) was in the scope of 0.9-4.5% and the accuracy (RE) ranged from -12.2 to 6.2%. A pharmacokinetic study after oral administration of 20 mg/kg larotrectinib in rats illustrated the applicability of the new presented determination of larotrectinib.

RESUMEN. Larotrectinib es un inhibidor de la cinasa (TRK) de la tropomiosina altamente selectivo en adultos y niños que tuvieron tumores con estas fusiones. Se desarrolló y validó completamente un método bioanalítico simple y rápido para el ensayo y la investigación farmacocinética de larotrectinib en plasma de rata utilizando cromatografía líquida de ultra alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas (UPLC-MS/MS). Las proteínas en muestras de plasma de 0,1 mL se precipitaron mediante acetonitrilo que contiene diazepam como estándar interno (IS). La separación del analito de las muestras de plasma se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC BEH C18 usando acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua como fase móvil para elución en gradiente. La ionización por electropulverización de iones positivos (ESI) y el monitoreo de reacción múltiple (MRM) en un espectrómetro de masas tándem de cuadrupolo triple se utilizaron para la detección en las transiciones de m/z 429.2→342.4 para larotrectinib y m/z 285.0→154.0 para diazepam (IS), respectivamente. En el rango de 0.5-5000 ng/mL, la curva de calibración de larotrectinib fue lineal con un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 0.5 ng/mL. La recuperación media de larotrectinib en plasma estuvo en el rango de 78.8-87.6%. La precisión (RSD) estuvo dentro de 0.9-4.5% y la precisión (RE) varió de -12.2 a 6.2%. Un estudio farmacocinético después de la administración oral de 20 mg/kg de larotrectinib en ratas ilustró la aplicabilidad de la nueva determinación presentada de larotrectinib.

KEY WORDS: larotrectinib, , pharmacokinetic profile, plasma, UPLC-MS/MS.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: myb781329@aliyun.com