

## Determination of Selumetinib in Rat Plasma by UPLC-MS/MS and Application to a Pharmacokinetic Study

Jing LI<sup>1</sup>, Zhan-jie ZHANG<sup>1</sup>, Ming-ming YAN<sup>2</sup>, Shao-zong YANG<sup>1</sup>, Yi-wei SONG<sup>1</sup> & Jun DONG<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> College of Food and Drugs, Luoyang Polytechnic, Luoyang, 471002, PR China

<sup>2</sup> The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, 471003, PR China

**SUMMARY.** An ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method was developed to determine selumetinib 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 × 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 detection was performed on a triple quadrupole tandem mass spectrometer equipped with electrospray ionization (ESI) by multiple reactions monitoring (MRM) of the transitions at  $m/z$  459.0→301.1 for selumetinib and  $m/z$  285.2→193.2 for IS. The linearity of this method was found to be within the concentration range of 10-5000 ng/mL with a lower limit of quantification of 10 ng/mL. The matrix effect was 97.7 to 108.1% for selumetinib. The intra- and inter-day precision (RSD%) were less than 8.5% and accuracy (RE%) was within ± 8.3%. The recovery ranged from 74.9 to 80.1%. Selumetinib was sufficiently stable under all relevant analytical conditions. The method was also successfully applied to the pharmacokinetic study of selumetinib in rats.

**RESUMEN.** Se desarrolló un método de espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida de ultra-rendimiento (UPLC-MS/MS) para determinar selumetinib en plasma de rata usando diazepam como estándar interno (IS). La preparación de la muestra se realizó mediante un procedimiento de precipitación de proteínas con acetonitrilo a 0,1 mL de muestra de plasma. El analito y el IS se separaron en una columna Acquity UPLC BEH C18 (2.1 × 50 mm, 1.7 μm) con una fase móvil de acetonitrilo y ácido fórmico al 0.1% en agua con gradiente de elución a una velocidad de flujo de 0.40 mL/min. La detección se realizó en un espectrómetro de masas en tándem de triple cuadrupolo equipado con ionización por electropulverización (ESI) mediante monitoreo de reacciones múltiples (MRM) de las transiciones a  $m/z$  459.0→301.1 para selumetinib y  $m/z$  285.2→193.2 para IS. Se encontró que la linealidad de este método está dentro del rango de concentración de 10-5000 ng/mL con un límite inferior de cuantificación de 10 ng/mL. El efecto de la matriz fue de 97.7 a 108.1% para selumetinib. La precisión intra- e interdiaria (% RSD) fue inferior al 8,5% y la precisión (% RE) estuvo dentro de ± 8,3%. La recuperación varió de 74.9 a 80.1%. Selumetinib fue suficientemente estable en todas las condiciones analíticas relevantes. El método también se aplicó con éxito al estudio farmacocinético de selumetinib en ratas.

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

\* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* 969436153@qq.com