

Pharmacokinetics, Bioavailability Study in Rats, and Tissue Distribution in Mice of Enasidenib by UPLC-MS/MS

Yonghui SHEN¹ #, Liming HU² #, Caiming CHEN², Jingshi LIN²,
Jianfeng CHEN², Haihui GUO², Dongbo DAI² & Miaomiao ZHANG² *

¹ Department of Orthopaedics, The People's Hospital of Lishui, Lishui, Zhejiang 323000, China;
² Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Wenling, Wenling 317500, Zhejiang, China

SUMMARY. Enasidenib is a first-in-class, orally available inhibitor of mutant IDH2 and was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) as a treatment of adult patients with relapsed/refractory (R/R) acute myeloid leukemia (AML). Studies of enasidenib about pharmacokinetics and bioavailability after oral and intravenous administration and tissue distribution in animal model have not been reported. This limits basic research regarding this mutant IDH2 inhibitor drug. The ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method was used to determine the enasidenib in rat plasma, and mouse tissues with dacomitinib used as internal standard (IS). The mobile phase, which is acetonitrile solution containing 0.1 % formic acid, was applied in chromatographic separation on a CORTECS C18 column (2.1 × 50 mm, 1.6 μm) by gradient elution. To quantify the enasidenib, positive-electrospray ionization mode was used for multiple reaction monitoring (MRM). Target fragment ions were 474.57→456.64 m/z for enasidenib and 471.21→128.1 m/z IS. Calibration curve has a lower limit of quantification (LLOQ) of at least 1 ng/mL and was linear within 2-2000 ng/mL for enasidenib in the rat plasma and mouse tissues. Inter-day and intra-day accuracy were within 87.53 to 105.58% with precision of the method both less than 15%. The mean recovery value of enasidenib was > 99.53%. Our study demonstrated that although blood brain barrier existed, there were still rapid absorption and wide distribution of enasidenib in various tissues. The order of enasidenib concentration level observed in liver was kidney, spleen, lung, heart in the sequence of descending.

RESUMEN. Enasidenib es un inhibidor de IDH2 mutante disponible por primera vez en su clase y fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) como tratamiento para pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recurrente/refractaria (R/R). No se han informado estudios de enasidenib sobre farmacocinética y biodisponibilidad después de la administración oral e intravenosa y su distribución en tejidos en modelos animales. Esto limita la investigación básica con respecto a este fármaco inhibidor mutante de IDH2. El método de espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida ultrasensible (UPLC-MS/MS) se usó para determinar el enasidenib en plasma de rata y tejidos de ratón con dacomitinib como estándar interno (IS). La fase móvil, que es una solución de acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%, se aplicó en la separación cromatográfica en una columna CORTECS C18 (2,1 × 50 mm, 1,6 μm) por elución en gradiente. Para cuantificar el enasidenib, se usó el modo de ionización por electropulverización positiva para el monitoreo de reacción múltiple (MRM). Los iones del fragmento objetivo fueron 474.57→456.64 m/z para enasidenib y 471.21→128.1 m/z para el IS. La curva de calibración tiene un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de al menos 1 ng/mL y fue lineal dentro de 2-2000 ng/mL para enasidenib en plasma de rata y tejidos de ratón. La precisión intradiaria e intradiaria se encontraba dentro del 87.53 al 105.58% con una precisión del método inferior al 15%. El valor medio de recuperación de enasidenib fue > 99.53%. Nuestro estudio demostró que, aunque existía una barrera hematoencefálica, todavía había una rápida absorción y una amplia distribución de enasidenib en varios tejidos. El orden del nivel de concentración de enasidenib observado en el hígado fue riñón, bazo, pulmón y corazón en secuencia descendente.

KEY WORDS: bioavailability, enasidenib, pharmacokinetics, tissue, rats

These authors contributed equally to this work.

* Author to whom correspondence should be addressed: E-mail: zhangmm0553@126.com