

Development and Validation of UPLC-MS/MS Method for Determination of Brexpiprazole in Rat Plasma

Meng-yuan WU, Bing-bing WANG, Hao XUE, Ya-fei KANG, Yu-xin ZHANG & Xiang-jun QIU *

Medical College of Henan University of Science and Technology,
Luoyang 471023, PR China

SUMMARY. The present study was designed to develop an ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method for determination of brexpiprazole in rat plasma. The rat plasma sample preparation was accomplished through a protein precipitation procedure with acetonitrile. Carbamazepine was as the internal standard (IS). Brexpiprazole and IS were separated on an Acquity UPLC BEH C18 column (2.1 × 50 mm, 1.7 μm), the mobile phase was acetonitrile and 0.1% formic acid in water with gradient elution, and the flow rate was 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 434.2→273.2 for brexpiprazole and m/z 237.1→194.2 for IS. The linearity of brexpiprazole in rat plasma was found to be within the concentration range of 5-1000 ng/mL, and the lower limit of quantification was 5 ng/mL. Only 3.0 min was needed for an analytical run. The matrix effect was 91.6 to 103.5% for brexpiprazole. The intra-day and inter-day precision (RSD %) were less than 8.4% and accuracy (RE %) was within ± 9.4%. The recovery ranged from 75.8 to 81.1%. Brexpiprazole was sufficiently stable under all relevant analytical conditions. The method was also successfully applied to the pharmacokinetic study of brexpiprazole in rats. After oral administration of brexpiprazole (2.0 mg/kg), the pharmacokinetic parameters of brexpiprazole were demonstrated as following: $t_{1/2} = 4.94 \pm 1.88$ h, $C_{max} = 404.88 \pm 106.29$ ng/mL, and $AUC_{0 \rightarrow \infty} = 3148.18 \pm 637.17$ ng/mL·h.

RESUMEN. El presente estudio fue diseñado para desarrollar un método de espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida de alta resolución (UPLC-MS/MS) para la determinación de brexpiprazol en plasma de rata. La preparación de la muestra de plasma de rata se realizó mediante un procedimiento de precipitación de proteínas con acetonitrilo. La carbamazepina fue el estándar interno (IS). Brexpiprazol e IS se separaron en una columna Acquity UPLC BEH C18 (2.1 × 50 mm, 1.7 μm), la fase móvil fue acetonitrilo y ácido fórmico al 0.1% en agua con gradiente de elución, y el caudal fue 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 en m/z 434.2→273.2 para brexpiprazol y m/z 237.1→194.2 para IS. Se encontró que la linealidad de brexpiprazol en plasma de rata estaba dentro del rango de concentración de 5-1000 ng/mL, y el límite inferior de cuantificación fue de 5 ng/mL. Sólo se necesitaron 3 min para una corrida analítica. El efecto de la matriz fue del 91,6 al 103,5% para brexpiprazol. La precisión intradiaria e intradiaria (RSD%) fue inferior al 8,4% y la precisión (RE%) estuvo dentro de ± 9,4%. La recuperación varió de 75,8 a 81,1%. Brexpiprazol fue suficientemente estable en todas las condiciones analíticas relevantes. El método también se aplicó con éxito al estudio farmacocinético de brexpiprazol en ratas. Después de la administración oral de brexpiprazol (2.0 mg/kg), los parámetros farmacocinéticos de brexpiprazol resultaron de la siguiente manera: $t_{1/2} = 4.94 \pm 1.88$ h, $C_{max} = 404.88 \pm 106.29$ ng/mL, y $AUC_{0 \rightarrow \infty} = 3148.18 \pm 637.17$ ng/mL·h.

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

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