



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

Guoquan CAO<sup>1</sup>, Qingwei ZHANG<sup>2</sup>, & Xuezhi YANG<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China.

<sup>2</sup> Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China.

**SUMMARY.** A sensitive and selective UPLC-MS/MS method for determination of letrozole in rat plasma was developed. After addition of midazolam as internal standard (IS), protein precipitation by acetonitrile-methanol (9:1, v/v) was used as sample preparation. Chromatographic separation was achieved on a C18 column (2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm) with acetonitrile-0.1% formic acid in water as mobile phase with gradient elution. An electrospray ionization source was applied and operated in positive ion mode; multiple reaction monitoring (MRM) mode was used for quantification using target fragment ions m/z 286.2→217.1 for letrozole and m/z 326.0→291.0 for IS. Calibration plots were linear over the range of 2-2000 ng/mL for letrozole in rat plasma. Mean recoveries of letrozole in rat plasma were in the range of 77.9-79.5%. RSD of intra-day and inter-day precision were both < 12%. The method was successfully applied to pharmacokinetic study of letrozole after oral administration of single dosage 25 mg/kg in rats.

**RESUMEN.** Fue desarrollado un método de UPLC-MS/MS sensible y selectivo para la determinación de letrozol en plasma de rata. Después de la adición de midazolam como estándar interno (IS) se precipitaron las proteínas mediante acetonitrilo-metanol (9:1, v/v). La separación cromatográfica se realizó en una columna C18 (2,1 mm x 100 mm, 1,7 μm) con ácido fórmico-acetonitrilo 0,1% en agua como fase móvil, con gradiente de elución. Se aplicó una fuente de ionización por electrospray operada en modo de ion positivo; el modo de seguimiento de reacción múltiple (MRM) se usó para la cuantificación, utilizando como iones fragmento diana m/z 286,2 → 217,1 para letrozol y m/z 326,0 → 291,0 para IS. Las curvas de calibración fueron lineales en el rango de 2-2000 ng/mL para letrozol en plasma de rata. Las recuperaciones medias de letrozol en plasma de rata estaban en el rango de 77,9-79,5%. Las RSD de precisión intra-día e inter-días fueron ambos < 12%. El método se aplicó con éxito para el estudio farmacocinético de letrozol después de la administración oral de dosis única de 25 mg/kg en ratas.

**KEY WORDS:** Letrozole, Pharmacokinetics, Rat plasma, UPLC-MS/MS.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: yangxuezhi1977@163.com