



Validated UPLC-MS/MS method for Determination of Dacomitinib in Rat Plasma and its Application to Pharmacokinetic Study

Xiaowen LIU ^{1,2} #, Ailian HUA ³ #, Hui JIANG ¹, Jia XU ¹, Yunfang ZHOU ² * & Feihong HU ⁴ *

¹ College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University,
Hangzhou, 310053, China

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

³ Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Yuhang,
Lipings, Yuhang District, Hangzhou, 330110, Zhejiang, China

⁴ Department of Obstetrics and gynecology, The People's Hospital of Lishui,
Lishui, 323000, Zhejiang, China

SUMMARY. Dacomitinib is a second-generation irreversible epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. In this work, a sensitive and selective UPLC-MS/MS method for determination of dacomitinib in rat plasma was developed. Protein precipitation by acetonitrile-methanol (9:1, v/v) was used to prepare samples with the addition of enasidenib as an internal standard (IS). Chromatographic separation was achieved on a CORTECS UPLC C18 column (2.1 × 50 mm, 1.6 μm) with acetonitrile and water (containing 0.1% formic acid) as the mobile phase with gradient elution at a flow rate of 0.4 mL/min. Multiple reaction monitoring (MRM) mode with the positive electrospray ionization was quantified using target fragment ions m/z 471.21→128.1 for dacomitinib and m/z 474.57→456.64 for IS. Calibration plots were linear through-out the range 1-500 ng/mL for dacomitinib in rat plasma. The standard curves of dacomitinib were linear, and the lower quantification limit was 0.1 ng/mL. Mean recoveries of dacomitinib in rat plasma ranged from 86.1% to 94.8%. RSD of intra-day and inter-day precision were both < 8.59%. The accuracy of the method was between 95.48% to 106.59%. The developed and validated method was perfectly used in the pharmacokinetic study of dacomitinib after gavage administration in rats.

RESUMEN. Dacomitinib es un inhibidor irreversible de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico de segunda generación. En este trabajo, se desarrolló un método UPLC-MS/MS sensible y selectivo para la determinación de dacomitinib en plasma de rata. Se utilizó la precipitación de proteínas con acetonitrilo-metanol (9: 1, v/v) para preparar muestras con la adición de enasidenib como patrón interno (IS). La separación cromatográfica se logró en una columna CORTECS UPLC C18 (2,1 × 50 mm, 1,6 μm) con acetonitrilo y agua (que contenía ácido fórmico al 0,1%) como fase móvil con gradiente de elución a un caudal de 0,4 mL/min. El modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM) con ionización por electropulverización positiva se cuantificó utilizando iones de fragmentos diana m/z 471,21→128,1 para dacomitinib y m/z 474,57→456,64 para IS. Los gráficos de calibración fueron lineales en todo el rango de 1 a 500 ng/mL para dacomitinib en plasma de rata. Las curvas estándar de dacomitinib fueron lineales y el límite de cuantificación inferior fue de 0,1 ng/mL. Las recuperaciones medias de dacomitinib en plasma de rata oscilaron entre el 86,1% y el 94,8%. La RSD de precisión intradiaria e interdiaria fue < 8.59%. La precisión del método estuvo entre el 95,48% y el 106,59%. El método desarrollado y validado se utilizó perfectamente en el estudio farmacocinético de dacomitinib después de la administración por sonda en ratas.

KEY WORDS: dacomitinib, pharmacokinetic. UPLC-MS/MS.

These authors contributed equally to this work.

* Authors to whom correspondence should be addressed: E-mails: zyf2808@lsu.edu.cn (Y. Zhou); 1569835045@qq.com (F. Hu).