

Validated UPLC-MS/MS Technology for Simultaneous Determination of Ivosidenib and Enasidenib in Beagle Dog Plasma and Pharmacokinetics Application

Chun-yan ZHOU^{1,2}, Xiao-hang SU¹, Yu-ji ZHANG¹,
Ghulam WOSHUR¹, Xiao-nan GENG¹, & Xiang-jun QIU^{1*}

¹ School of Basic Medical Sciences, Henan University of Science and Technology,
Luoyang, 471023, PR China

² Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province,
Henan Provincial Orthopedic Hospital, Luoyang, 471003, PR China

SUMMARY. In our research, an UPLC-MS/MS technology for the simultaneous detection of ivosidenib and enasidenib in beagle dogs plasma was developed and validated. After precipitation with acetonitrile, beagle dog plasma was detected. It was carried out using an Acquity UPLC BEH C18 column and a mobile phase of acetonitrile-formic acid at a flow rate of 0.4 mL/min for gradient elution. Multiple reaction monitoring (MRM) was shown in positive ion mode to monitor Ivosidenib, enasidenib, and pirfenidone (Internal standard, IS) as the following mass conversion pairs: m/z 582.85→185.97 for ivosidenib, m/z 474.04→456.01 for enasidenib, and m/z 185.98→91.97 for IS. The method for the detection of ivosidenib and enasidenib by UPLC-MS/MS showed good linearity. The inter-day and intra-day precisions had RSDs of 2.98%-7.85% and 3.73%-7.17% , respectively. The RE value was -2.83% to 2.25%. The rate of recovery after extraction was over than 80% , and the matrix effect was close to 100%. The stability RSD was lower than 7.58%. The UPLC-MS/MS approach was an excellent technique used to simultaneously determine ivosidenib and enasidenib, and it had been used successfully in beagle dog pharmacokinetic research.

RESUMEN. En nuestra investigación, se desarrolló y validó una tecnología UPLC-MS/MS para la detección simultánea de ivosidenib y enasidenib en plasma de perros beagle. Después de la precipitación con acetonitrilo, se detectó plasma de perro beagle. Se llevó a cabo utilizando una columna Acquity UPLC BEH C18 y una fase móvil de acetonitrilo-ácido fórmico a un caudal de 0,4 mL/min para gradiente de elución. Se mostró el monitoreo de reacciones múltiples (MRM) en modo de iones positivos para monitorear ivosidenib, enasidenib y pirfenidona (estándar interno, IS) como los siguientes pares de conversión de masa: m/z 582.85→185.97 para ivosidenib, m/z 474.04→456.01 para enasidenib , y m/z 185.98→91.97 para IS. El método para la detección de ivosidenib y enasidenib por UPLC-MS/MS mostró una buena linealidad. Las precisiones interdiarias e intradiarias tenían RSD de 2,98 %-7,85 % y 3,73 %-7,17 % , respectivamente. El valor RE fue de -2,83% a 2,25%. La tasa de recuperación después de la extracción superó el 80 % y el efecto matriz estuvo cerca del 100 %. La estabilidad RSD fue inferior al 7,58%. El enfoque UPLC-MS/MS fue una excelente técnica utilizada para determinar simultáneamente ivosidenib y enasidenib, y se había utilizado con éxito en la investigación farmacocinética de perros beagle.

KEY WORDS: Beagle dogs, enasidenib, ivosidenib, pharmacokinetics, UPLC-MS/MS.

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