



Simultaneous Determination of Imatinib and its Active Metabolite by UPLC-MS/MS in Rat Plasma and its Application to a Pharmacokinetic Study

Kun ZHANG ^{1*}, Han GUO ², Xiao-pan ZHANG ², Ming-jun ZHOU ³ & Zheng CHANG ³

¹ Department of Pharmacy, Henan Medical College, Zhengzhou, 451191, China

² Children's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou Institute of pediatric research, Zhengzhou, 450053, China

³ Medical College of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

SUMMARY. A rapid and sensitive ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method was developed for the determination of concentration of imatinib and its active metabolite N-desmethyl imatinib in rat plasma. The imatinib and its active metabolite and the internal standard (carbamazepine) were separated on an Acquity UPLC BEH C18 chromatography column (2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm) using gradient elution with a mobile phase of acetonitrile and 0.1% formic acid in water at a flow rate of 0.4 mL/min. The detection was performed on a triple quadrupole tandem mass spectrometer by multiple reaction monitoring (MRM) mode to monitor the precursor-to-product ion transitions of *m/z* 494.2→394.2 for imatinib, *m/z* 480.2→394.2 for N-desmethyl imatinib and *m/z* 237.1→194.2 for carbamazepine (IS) using a positive electrospray ionization interface. The method was validated for 1.0-2000 ng/mL for imatinib and 0.5-200 ng/mL for N-desmethyl imatinib using 100 μL of plasma sample. Total time for each chromatograph was 3.0 min. The intra- and inter-day precision and accuracy of the quality control samples at low, medium, and high concentration levels exhibited relative standard deviations (RSD) < 9.7% and the accuracy values ranged from -11.1% to 9.3%. The method was successfully applied to a pharmacokinetic study of imatinib and N-desmethyl imatinib in rats after oral administration of imatinib.

RESUMEN. Se desarrolló un método rápido y sensible de cromatografía líquida de ultra rendimiento en tándem con espectrometría de masas (UPLC-MS/MS) para la determinación de la concentración de imatinib y su metabolito activo N-desmetil imatinib en plasma de rata. Imatinib, su metabolito activo y el patrón interno (carbamazepina) se separaron en una columna de cromatografía Acquity UPLC BEH C18 (2,1 mm × 50 mm, 1,7 μm) utilizando elución en gradiente con una fase móvil de acetonitrilo y ácido fórmico 0,1% en agua a una velocidad de flujo de 0,4 mL/min. La detección se realizó en un espectrómetro de triple cuadrupolo de masas en tándem por el modo de monitorización de reacción múltiple (MRM) para monitorizar las transiciones precursor-producto a iones de *m/z* 494,2→394,2 para imatinib, *m/z* 480,2→394,2 para imatinib N-desmetil y *m/z* 237,1→194,2 para carbamazepina (IS) utilizando una interfaz de ionización electrospray positivo. El método fue validado de 1,0 a 2000 ng/mL para imatinib y 0,5 a 200 ng/mL para N-desmetil imatinib usando 100 μL de muestra de plasma. El tiempo total para cada cromatografía fue de 3,0 min. La precisión y exactitud intra- e inter-día de las muestras de control de calidad a bajo, medio y altos niveles de concentración mostraron desviaciones estándar relativas (RSD) < 9,7% y los valores de precisión oscilaron entre -11,1% y 9,3%. El método se aplicó con éxito a un estudio farmacocinético de imatinib y N-desmetil imatinib en ratas después de la administración oral de imatinib.

KEY WORDS: imatinib, N-desmethyl imatinib, UPLC-MS/MS, plasma, pharmacokinetics.

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