



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

Xiao-zhen ZHENG<sup>1</sup>, Xiao-di HAN<sup>1</sup>, Chang-liang WANG<sup>2</sup>,  
Li-jun CHEN<sup>2</sup>, Ya-ping LI<sup>2</sup>, & Jie HU<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng, 475000, PR China

<sup>2</sup> Medical College of Henan University of Science and Technology, Luoyang, 471003, PR China

<sup>3</sup> Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang 471003, PR China

**SUMMARY.** A rapid, sensitive and selective ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method was developed and validated for the determination and pharmacokinetic investigation of linagliptin in rat plasma. Sample preparation was accomplished through a simple one-step deproteinization procedure with 0.2 mL of acetonitrile to a 0.1 mL plasma sample. Plasma samples were separated by UPLC on an Acquity UPLC BEH C18 column using a mobile phase consisting of acetonitrile-0.1% formic acid in water with gradient elution. The total run time was 3.0 min and the elution of linagliptin was at 1.09 min. The detection was performed on a triple quadrupole tandem mass spectrometer in the multiple reaction-monitoring (MRM) mode using the respective transitions  $m/z$  473.2→420.3 for linagliptin and  $m/z$  285.2→193.2 for diazepam (internal standard), respectively. The calibration curve was linear over the range of 0.1-20 ng/mL with a lower limit of quantitation (LLOQ) of 0.1 ng/mL. Mean recovery of linagliptin in plasma was in the range of 76.1-82.2%. Intra-day and inter-day precision were both < 8.4%. This method was successfully applied in pharmacokinetic study after oral administration of 1.0 mg/kg linagliptin in rats.

**RESUMEN.** Un método de cromatografía líquida de ultra-rendimiento en tándem con espectrometría de masas (UPLC-MS/MS) rápido, sensible y selectivo fue desarrollado y validado para la determinación y la investigación farmacocinética de linagliptina en plasma de rata. La preparación de la muestra se llevó a cabo a través de un simple procedimiento de desproteinización de una sola etapa con 0,2 mL de acetonitrilo a 0,1 mL de una muestra de plasma. Las muestras de plasma se separaron por UPLC en una columna Acquity UPLC BEH C18 usando una fase móvil que consiste en ácido fórmico acetonitrilo-0,1% en agua con un gradiente de elución. El tiempo de ejecución total fue de 3,0 min y la elución de linagliptina fue de 1,09 min. La detección se realizó en un espectrómetro de masas en tándem de triple cuadrupolo en el modo de seguimiento de múltiple reacción (MRM) utilizando las transiciones  $m/z$  473,2→420,3 para linagliptina y  $m/z$  285,2→193,2 para diazepam (patrón interno), respectivamente. La curva de calibración fue lineal en el intervalo de 0,1 a 20 ng/mL con un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 0,1 ng/mL. La recuperación media de linagliptina en plasma estuvo en el rango de 76,1 a 82,2%. La precisión intra-día y entre días fueron < 8,4%. El método se aplicó con éxito en el estudio farmacocinético después de la administración oral a ratas de 1,0 mg/kg de linagliptina.

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

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