



## A Simple HPLC Method for the Determination of Nintedanib in Rabbit Plasma and its Application to a Pharmacokinetic Study

Jian-long ZHAO, Jian-chi ZHANG, Cheng-zheng QIU, Yin ZHANG & Xiang-jun QIU\*

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

**SUMMARY.** In this study, a simple, rapid and sensitive high performance liquid chromatography (HPLC) method is developed for the determination of nintedanib in rabbit plasma samples using carbamazepine as the internal standard (IS). Sample preparation was accomplished through one-step liquid-liquid extraction with ethyl acetate, and chromatographic separation was carried out on an Agilent ZORBAX SB-C18 (4.6 × 125 mm, 5 μm) at 35 °C. Mobile phase composed of a mixture of acetonitrile-0.1% trifluoroacetic acid-water (35:20:45) at flow rate of 1.0 mL/min. Wavelength was set at 286 nm. The chromatographic retention times of nintedanib and IS were 4.53 and 5.47 min, respectively. The lower limit of quantitation (LLOQ) was 5.0 ng/mL, and no interferences were detected in the chromatograms. The devised HPLC method was validated by evaluating its intra- and inter-day precisions and accuracies in a linear concentration range between 5.0 and 200 ng/mL. The method has also been successfully applied to a pharmacokinetic study of nintedanib in rabbits for the first time, which provides the basis for the further development and application of nintedanib.

**RESUMEN.** En este estudio se desarrolló un método simple, rápido y sensible de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para la determinación de nintedanib en muestras de plasma de conejo utilizando carbamazepina como patrón interno (IS). La preparación de la muestra se realizó mediante extracción líquido-líquido en una etapa con acetato de etilo, y la separación cromatográfica se llevó a cabo en un ZORBAX SB-C18 Agilent (4,6 × 125 mm, 5 μm) a 35 °C. LLa fase móvil estuvo compuesta de una mezcla de acetonitrilo-0.1% de ácido trifluoroacético-agua (35:20:45) a una velocidad de flujo de 1.0 mL/min. La longitud de onda se ajustó a 286 nm. Los tiempos de retención cromatográfica de nintedanib e IS fueron de 4.53 y 5.47 min, respectivamente. El límite inferior de cuantificación (LLOQ) fue de 5,0 ng/mL y no se detectaron interferencias en los cromatogramas. El método de HPLC ideado se validó mediante la evaluación de sus precisiones y precisiones intra- e interdía en un rango de concentración lineal entre 5,0 y 200 ng/mL. El método se ha aplicado con éxito a un estudio farmacocinético de nintedanib en conejos por primera vez, que proporciona la base para el posterior desarrollo y aplicación de nintedanib.

**KEY WORDS:** HPLC, nintedanib, pharmacokinetics, plasma, rabbit.

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