



Simultaneous Determination of Ibrutinib and its Active Metabolite PCI-45227 in Rat Plasma by HPLC-UV: Its Pharmacokinetic Application

Xing-hao GUO, Wan WANG, Chun-yang ZHU, Wen-hao ZUO, Zi-hong LI,
De-qian WU, Kun-peng MA, Shao-bin LI & Xiang-jun QIU *

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

SUMMARY. We developed and validated a novel, sensitive, selective and inexpensive high performance liquid chromatography (HPLC) method for simultaneous determination of ibrutinib and its active metabolite PCI-45227 in rat plasma. This method is applicable to a unit with limited resources. Sample preparation was achieved by a liquid-liquid extraction procedure with ethyl acetate. The ZORBAX Eclipse XDB C18 (4.6 × 150 mm, 5 μm) chromatography column be used to separate ibrutinib, PCI-45227 and carbamazepine (internal standard, IS). A mixture of acetonitrile-0.2% trifluoroacetic acid-water (42:27:31, v/v/v) was used as the mobile phase. The retention times of ibrutinib, PCI-45227, and carbamazepine were approximately 10.8, 4.8, and 7.1 min, respectively. The linearity was found to be within the concentration range of 10-2000 ng/mL for ibrutinib and PCI-45227 in rat plasma. The intra- and inter-day precision for the two compounds in plasma were between 1.98 and 10.41%, and the absolute value of accuracy was less than 4.67%. Mean recovery for ibrutinib, PCI-45227 and IS of 82.94, 84.30, and 80.86% were consistent across low, medium, and high QC levels. Ibrutinib and PCI-45227 were stable under all tested conditions. This method was successfully applied in pharmacokinetic study after oral administration of 10.0 mg/kg ibrutinib in rats.

RESUMEN. Desarrollamos y validamos un método novedoso, sensible, selectivo y económico de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) para la determinación simultánea de ibrutinib y su metabolito activo PCI-45227 en plasma de rata. Este método es aplicable a una unidad con recursos limitados. La preparación de la muestra se logró mediante un procedimiento de extracción líquido-líquido con acetato de etilo. La columna de cromatografía ZORBAX Eclipse XDB C18 (4,6 × 150 mm, 5 μm) se puede usar para separar ibrutinib, PCI-45227 y carbamazepina (estándar interno, IS). Se usó una mezcla de acetonitrilo-ácido trifluoroacético-agua al 0,2% (42:27:31, v/v/v) como fase móvil. Los tiempos de retención de ibrutinib, PCI-45227 y carbamazepina fueron de aproximadamente 10.8, 4.8 y 7.1 min, respectivamente. Se encontró que la linealidad estaba dentro del rango de concentración de 10-2000 ng/mL para ibrutinib y PCI-45227 en plasma de rata. La precisión intra- e inter-día para los dos compuestos en plasma estuvo entre 1.98 y 10.41%, y el valor absoluto de precisión fue menor que 4.67%. La recuperación media de ibrutinib, PCI-45227 e IS de 82.94, 84.30 y 80.86% fue consistente con niveles de control de calidad bajos, medios y altos. Ibrutinib y PCI-45227 se mantuvieron estables en todas las condiciones probadas. Este método se aplicó con éxito en un estudio farmacocinético después de la administración oral de 10,0 mg/kg de ibrutinib a ratas.

KEY WORDS: Ibrutinib; PCI-45227; HPLC; Rat plasma; Pharmacokinetics.

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