

UPLC-MS/MS Method for the Determination of Ibrutinib in Mice Plasma: Application to Evaluation of the Pharmacokinetic and Tissue Distribution Study

Pei-ying JI¹, Fang-hua WANG¹, Zi-CHENGYU¹, & Zhi-wen LI^{2*}

¹ *Department of Pharmacy, Yangpu Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200090, China*

² *Department of Pharmacy, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China*

SUMMARY. A sensitive and rapid ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method was developed to determine ibrutinib in mice plasma and tissue using midazolam as the internal standard (IS). Sample preparation was accomplished through a protein precipitation procedure with acetonitrile. The analyte and IS were separated on an Acquity UPLC BEH C18 column (2.1 × 50 mm, 1.7 μm) with the mobile phase of acetonitrile and 0.1% formic acid in water with gradient elution at a flow rate of 0.40 mL/min. The detection was performed on a triple quadrupole tandem mass spectrometer equipped with electrospray ionization (ESI) by multiple reactions monitoring (MRM) of the transitions at m/z 441.2→84.1 for ibrutinib and m/z 326.2→291.1 for IS. The linearity of this method was found to be within the concentration range of 5-3000 ng/mL with a lower limit of quantification of 5.0 ng/mL. Only 3.0 min was needed for an analytical run. The method herein described was superior to previous methods and was successfully applied to the pharmacokinetic and tissue distribution study of ibrutinib in mice after oral administration.

RESUMEN. Se desarrolló un método sensible y rápido de cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas (UPLC-MS/MS) para determinar el ibrutinib en plasma y tejido de ratones utilizando midazolam como estándar interno (IS). La preparación de la muestra se realizó mediante un procedimiento de precipitación de proteínas con acetonitrilo. El analito y el IS se separaron en una columna Acquity UPLC BEH C18 (2,1 × 50 mm, 1,7 μm) con la fase móvil de acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua con elución en gradiente a un caudal de 0,40 mL/min. La detección se realizó en un espectrómetro de masas tándem de triple cuadrupolo equipado con ionización por electronebulización (ESI) mediante el monitoreo de reacciones múltiples (MRM) de las transiciones a m/z 441.2→84.1 para ibrutinib y m/z 326.2→291.1 para IS. Se encontró que la linealidad de este método está dentro del rango de concentración de 5-3000 ng/mL con un límite inferior de cuantificación de 5.0 ng/mL. Solo se necesitaron 3.0 min para una corrida analítica. El método aquí descrito fue superior a los métodos anteriores y se aplicó con éxito al estudio de distribución de tejido y farmacocinética de ibrutinib en ratones después de la administración oral.

KEY WORDS: ibrutinib, pharmacokinetics, plasma, tissue distribution, UPLC-MS/MS.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* lzw820818@163.com