



Pharmacokinetic Study and UPLC-MS/MS Method Development of Ibrutinib in Mouse

Wei-feng LIU¹, Xiao-kang ZHENG², Ke-li CHEN², Yang JIAO², & Xin-shuai WANG^{1*}

¹ *The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University
of Science and Technology, 471003 Luoyang, PR China*

² *Medical College of Henan University of Science and Technology, 471003 Luoyang, PR China*

SUMMARY. A sensitive and rapid ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method was developed to determine ibrutinib in mouse plasma using pirfenidone 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 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→84.0 for ibrutinib and *m/z* 186.2→92.1 for IS. The linearity of this method was found to be within the concentration range of 1-400 ng/mL with a lower limit of quantification of 1 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 study of ibrutinib in mouse after oral administration.

RESUMEN. Se desarrolló un método sensible y rápido de cromatografía líquida de ultra resolución en tándem con espectrometría de masas (UPLC-MS/MS) para determinar ibrutinib en plasma de ratón usando pirfenidona como estándar interno (IS). La preparación de la muestra se llevó a cabo a través de un procedimiento de precipitación de proteínas con acetonitrilo. El analito y el IS se separaron en una columna Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 50 mm, 1,7 μm) con una fase móvil de acetonitrilo y ácido fórmico al 1% en agua, con gradiente de elución a un caudal de 0,40 mL/min. La detección se realizó en un espectrómetro de masas en tándem de triple cuadrupolo equipado con ionización por electrospray (ESI) de control de múltiples reacciones (MRM) de las transiciones a *m/z* 441,2→84,0 para ibrutinib y *m/z* 186,2→92,1 para el IS. La linealidad del método se encuentra en el intervalo de concentración de 1 a 400 ng/mL, con un límite inferior de cuantificación de 1 ng/mL. Sólo se necesitaron 3,0 min para una serie de análisis. El método descrito fue superior a los métodos anteriores y se aplicó con éxito para el estudio farmacocinético de ibrutinib después de la administración oral en ratones.

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

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