



Pharmacokinetics, Tissue Distribution and Excretion Studies of Ginkgolic Acid (17:1) in Rats

Li LI^{1,2}, Changchuan GUO¹, Hui ZHOU¹, Haihong HU¹, Lushan YU¹, Huidi JIANG¹ & Su ZENG^{1*}

¹ Laboratory of Pharmaceutical Analysis and Drug Metabolism,
Zhejiang Province Key Laboratory of Anti-Cancer Drug Research, College of Pharmaceutical Sciences,
Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, 310058, People's Republic of China

² Zhejiang Hospital, Hangzhou, Zhejiang, 310013, People's Republic of China

SUMMARY. A rapid and sensitive method for the determination of ginkgolic acid (17:1) in rat plasma, tissues, urine, feces and bile was developed using high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). The biological samples were processed with ethyl acetate extraction and separated on an Elite hypersil BDS C₁₈ column (2.1 × 100 mm, 3 μm) and eluted with acetonitrile-water (93:7, v/v, containing 0.1% formic acid). Detection of the analytes was achieved using negative ion electrospray ionization (ESI) in the multiple reaction monitoring (MRM) mode. The MS/MS ion transitions monitored were *m/z* 373→329 and *m/z* 345→301 for GA (17:1) and internal standard, respectively. The analyte showed good linearity over a wide concentration range ($r^2 > 0.995$) and the lower limit of quantification was 10 ng/mL. The method was successfully applied to the pharmacokinetics, tissue distribution and excretion studies of GA (17:1) in rats. The pharmacokinetic investigation demonstrated that GA (17:1) was rapidly absorbed with an absolute bioavailability approximate 19.5%. The tissue distribution result indicated that liver and kidney were the major accumulation tissues for GA (17:1) in rats. In addition, GA (17:1) could hardly penetrate the blood-brain barrier. The excretion study suggested that feces was the main excretion pathway, while high proportion of GA (17:1, > 35%) was excreted as the unchanged form.

RESUMEN. Se desarrolló un método rápido y sensible para la determinación de ácido ginkgólico (17:01) en plasma, tejidos, orina, heces y bilis de ratas usando cromatografía líquida de alto rendimiento en tándem con espectrometría de masas (HPLC-MS/MS). Las muestras biológicas se extrajeron con acetato de etilo y se separaron en una columna de Elite Hypersil BDS C₁₈ (2,1 × 100 mm, 3 μm) y se eluyó con acetonitrilo-agua (93:7, v/v, que contiene ácido fórmico al 0,1 %). La detección de los analitos se logró utilizando electropulverización de iones con ionización negativa (ESI) en modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM). Las transiciones de iones monitoreadas MS/MS fueron *m/z* 373→329 y *m/z* 345→301 para GA (17:1) y estándar interno, respectivamente. El analito mostró una buena linealidad en un amplio intervalo de concentración ($r^2 > 0,995$) y el límite inferior de cuantificación fue de 10 ng/mL. El método se aplicó con éxito a la farmacocinética, la distribución en los tejidos y estudios de excreción de GA (17:01) en ratas. La investigación demostró que la farmacocinética GA (17:01) se absorbe rápidamente con una biodisponibilidad absoluta aproximada del 19,5%. El resultado indicó que la distribución del tejido del hígado y los riñones son los principales tejidos de acumulación de GA (17:01) en ratas. Además, GA (17:01) apenas podía penetrar la barrera de sangre-cerebro. El estudio sugiere que la excreción de heces fue la principal vía de excreción, mientras que la alta proporción de GA (17:01, > 35 %) se excreta en forma inalterada.

KEY WORDS: Determination, Excretion, Ginkgolic acid (17:1), LC-MS/MS, Pharmacokinetics, Tissue distribution.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: zengsu@zju.edu.cn