

Gender-Dependent Pharmacokinetics Study of the Total Lignans of *Schisandra chinensis* in Rats by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry

Huilian LI¹, De Ji², Chunqin MAO², Yi TAO², Tulin LU^{1,2*}, & Huizhen LIU¹

¹ College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

² Jiangsu Key Laboratory of Chinese Medicine Processing,
Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

SUMMARY. Gender-dependent pharmacokinetics study in rats was performed using a sensitive, efficient and specific method after administration of the total lignans of *Schisandra chinensis*. Five sedative and hypnotic lignans (schisandrin, schisandrol B, schisantherin A, deoxyschisandrin, schisandrin B) of *Schisandra chinensis* were simultaneously quantified in rat plasma. The plasma sample was deproteinized by the addition of three volumes of methanol followed by centrifugation. The detection of the analytes was performed on an Agilent 6120B single quadrupole mass spectrometer with positive electrospray ionization (ESI) in select-ion-monitoring (SIM) mode. No endogenous interference were observed at retention time of the five analytes and internal standard (IS). All calibration curves of the five components showed good linearity ($r > 0.995$), with the range of 10.5~2625 ng/mL for schisandrin, 2~550 ng/mL for schisandrol B, 2.1~5525 ng/mL for schisantherin A, 10.9~2712.5 ng/mL for deoxyschisandrin, 11.4~2850 ng/mL for schisandrin B, and the lower limits of quantitation (LLOQ) was 10, 2.2, 5.5, 5.5, and 5.7 ng/mL, respectively. The intra- and inter-day precisions (RSD%) were within 14.3% for all analytes, while the accuracies was within 14.5%. The average recoveries of five analytes were greater than 78.6%, and the mean value of matrix effect was ranged from 82.4 to 94.4%. Five analytes were proved to be stable during storage, preparation and analytic procedures. The pharmacokinetic parameters of the five analytes were significantly different by genders difference ($P < 0.05$). A faster absorption process was found in male rats. The maximum peak values of plasma concentration (C_{max}) and the area under time-concentration curve (AUC) in the female rats were 2-4 times higher than those in the male rats. The all results above indicated there may be gender treatment in clinic. This paper may be helpful for the research and development of drugs for liver diseases with the total lignans of *S. chinensis*.

RESUMEN. Se realizó un estudio de farmacocinética-sexo dependiente en ratas con un método sensible, eficiente y específico después de administrar los lignanos totales de *Schisandra chinensis*. Cinco lignanos sedantes e hipnóticos (schisandrina, schisandrol B, schisantherina A, deoxyschisandrina y schisandrina B) se cuantificaron simultáneamente en plasma de rata, desproteinización con 3 vol. de metanol, seguido de centrifugación. La detección de los analitos se realizó en un espectrómetro de masas de cuadrupolo Agilent 6120B con ionización por electronebulización positiva (ESI) en modo de selección de monitoreo de iones (SIM). No se observó ninguna interferencia endógena en el tiempo de retención de los cinco analitos y el estándar interno (IS). Todas las curvas de calibración mostraron buena linealidad ($r > 0.995$): 10,5~2625 ng/mL para schisandrina, 2~550 ng/mL para schisandrol B, 2,1~5525 ng/mL para schisantherina A, 10,9~2712,5 ng/mL para deoxyschisandrina, 11,4~2.850 ng/mL para schisandrina B; los límites inferiores de cuantificación (LLOQ) fueron de 10, 2,2, 5,5, 5,5 y 5,7 ng/mL, respectivamente. Las precisiones inter- e intra-día (RSD %) estaban dentro de un 14,3 % para todos los analitos, mientras que la seguridad fue del 14,5 %. Las recuperaciones promedio de los cinco analitos fueron mayores que 78,6 % y el valor medio de efecto de la matriz varió de 82,4 a 94,4 %. Los cinco analitos demostraron ser estables durante los procedimientos de almacenamiento, preparación y análisis. Los parámetros farmacocinéticos fueron significativamente diferentes por diferencia de sexos ($P < 0,05$). Se encontró que el proceso de absorción es más rápido en las ratas macho. Los valores máximos de concentración en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración - tiempo (AUC) en las ratas hembras fueron 2-4 veces superiores a los de las ratas macho. Los resultados indican que puede haber tratamiento de género en la clínica. Este trabajo puede ser útil para la investigación y desarrollo de medicamentos para enfermedades del hígado con los lignanos totales de *S. chinensis*.

KEY WORDS: Gender difference, HPLC-ESI-MS, pharmacokinetics, *Schisandra chinensis*, the total lignans.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: lutuling2005@126.com