

Simultaneous Determination of Magnesium Isoglycyrrhizinate and Its Active Metabolite 18 α -Glycyrrhetic Acid in Rat Plasma by UPLC-MS-MS

Rong XING^{1,2}, Biao QU³, Yuru ZHAO², Qiao LIAO², Xin CHEN³,
Bin HU⁴, Daiyin PENG³ & Guangji WANG^{1*}

¹ *Key laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 210009, PR China*

² *Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233004, PR China*

³ *Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui, 230038, PR China*

⁴ *China National Supervision and Examination Center for Foodstuff Quality, Anhui Province, 230031, PR China*

SUMMARY. A simple, reproducible, rapid and sensitive liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) method was developed for simultaneous determination of magnesium isoglycyrrhizinate (MgIg) and its active metabolite 18 α -Glycyrrhetic acid (18 α -GA) concentration in rat plasma with clopidogrel as internal stand (IS). Multiple reaction monitoring (MRM) with positive scan mode, were set at m/z 823.67/453.50, m/z 471.31/177.14, and 322.20/212.15 for MgIg, 18 α -GA and IS, respectively. The intra- and inter-day precision (RSD) at four QC levels were both less than 15% and accuracies ranged from 93.6 to 112.7% for MgIg, and ranged from 94.6 to 108.2% for 18 α -GA. We successfully set up a reproducible, novel, sensitive, facile LC-MS-MS method for simultaneous detection of MgIg and 18 α -GA with the low limit of quantification (LLOQ) of 4.0 ng/mL for MgIg and 2.0 ng/mL for 18 α -GA. Although magnesium ion interfered with determination, we improved the sensitivity of 2.5 times for GL and 5 times for GA, when compared with reported method of Glycyrrhizin acid (GL) and GA. MgIg, 18 α -GA and IS were extracted with simple and convenient liquid-liquid extraction of methanol rather than relatively complicated and expensive solid-phase extraction (SPE). The validated method was successfully applied to pharmacokinetic study in rat plasma after intravenous administration of MgIg injection.

RESUMEN. Fue desarrollado un método reproducible, simple, rápido y sensible de cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas (LC-MS-MS) para la determinación simultánea en plasma de rata de la concentración de isoglycyrrhizinato de magnesio (MgIg) y su metabolito ácido activo 18 α -glicirretínico (18 α -GA), con clopidogrel como soporte interno (IS). Monitorización de reacción múltiple (MRM) con modo de exploración positiva, se fijó en m/z 823,67/453,50, m/z 471,31/177,14 y 322,20 212,15 por MgIg, 18 α -GA y ES, respectivamente. La precisión intra- e inter-día (RSD) en cuatro niveles de control de calidad eran menos del 15% y la precisión varió desde 93,6 hasta 112,7% para MgIg y desde 94,6 hasta 108,2% para 18 α -GA. Hemos creado con éxito un nuevo método de LC-MS-MS reproducible, sensible y fácil para la detección simultánea de MgIg y 18 α -GA con bajo límite de cuantificación (LLOQ) de 4,0 ng/mL para MgIg y 2,0 ng/mL para 18 α -GA. Aunque el ion magnesio interfirió con la determinación, hemos mejorado la sensibilidad en 2,5 veces para GL y 5 veces para GA, cuando se compara con el método informado de ácido glicirricina (GL) y GA. MgIg, 18 α -GA y IS se extrajeron mediante extracción líquido-líquido simple y conveniente de metanol en lugar de extracción en fase sólida relativamente complicada y costosa (SPE). El método validado se aplicó con éxito para el estudio de farmacocinético en plasma de rata después de la administración intravenosa de inyección de MgIg.

KEY WORDS: active metabolism, 18 α -glycyrrhetic acid, magnesium isoglycyrrhizinate, pharmacokinetic, UPLC-MS-MS.

* Author to whom correspondence should be addressed. *Email:* guangjiwang@hotmail.com