



## Development of a High Sensitive Assay for Determination of Berberine in Rat Plasma by LC-MS and its Application to a Pharmacokinetic Study

Xin XU<sup>1</sup>, Nan GUO<sup>2</sup>, & Qing WEN<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Jinan Central Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, China

<sup>2</sup> Institute of Clinical Pharmacology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, China

**SUMMARY.** Berberine has been confirmed to have multiple bioactivities including anti- inflammation, cholesterol-lowering, anti-diabetes, and cardiovascular protection. But the plasma concentration of Berberine is very low, so a sensitive detection method is critical for the *in vivo* investigation of berberine. In this study, a sensitive and rapid liquid chromatography–mass spectrometric (LC-MS) assay method with the LLOQ at 0.05ng/mL was developed and validated. The separation was performed on Cosmosil C18 column (4.6 × 100 mm, 3 μm) with the mobile phase consists a composition of acetonitrile solution and a 0.05% formic acid aqueous solution (25:75, v/v). The detection was performed in the positive ionization mode using target ions at M+ m/z 336.1 for berberine and 220.0 for the IS. Calibration curve was linear over the range of 0.05-50 ng/mL. The intra- and inter-day precision values were less than 10.7% and the relative error were within ± 13.6%. The fully validated LC-MS method has been successfully applied to the pharmacokinetic study of berberine in rats after the oral administration.

**RESUMEN.** Se ha confirmado que la berberina tiene múltiples bioactividades tales como antiinflamatorio, reductor del colesterol, antidiabético y protección cardiovascular. Pero la concentración plasmática de berberina es muy baja, por lo que un método de detección sensible es fundamental para su investigación *in vivo*. En este estudio se desarrolló y validó un método de ensayo de espectrometría de masas (LC-MS) de cromatografía líquida sensible y rápida con un LLOQ de 0,05 ng/mL. La separación se realizó en una columna Cosmosil C18 (4,6 × 100 mm, 3 μm) con la fase móvil compuesta por una composición de solución de acetonitrilo y una solución acuosa de ácido fórmico al 0,05% (25:75, v/v). La detección se realizó en el modo de ionización positiva usando iones objetivo a M+ m/z 336.1 para berberina y 220.0 para IS. La curva de calibración fue lineal en el rango de 0.05-50 ng/mL. Los valores de precisión intra- e inter-día fueron menores a 10.7% y el error relativo estuvo dentro de ± 13.6%. El método LC-MS completamente validado se ha aplicado con éxito al estudio farmacocinético de la berberina en ratas después de la administración oral.

**KEY WORDS:** berberine, LC-MS, pharmacokinetic study, rat plasma.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: wenq0619@126.com