



A Sensitive LC-MS/MS Method for the Clinical Pharmacokinetic Study of Metadoxine in Healthy Volunteers

Hengli ZHAO ^{1,2} *, Haisheng WANG ², Zengjun FANG ² & Yanhui GAO ³ *

¹ Jinan Central Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, 250013, China

² The Second Hospital of Shandong University, Jinan, 250033, China

³ School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan, 250012, China

SUMMARY. Metadoxine (MTDX), an ion-pair salt of pyridoxine and 2-pyrrolidone-5-carboxylate, exhibited significant pharmacological activities on alcoholic liver disease. A rapid and sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method was developed to identify the characteristics of metadoxine pharmacokinetics. Pyridoxine, the activated ingredient of MTDX, was used to evaluate MTDX pharmacokinetics. Pyridoxine was isolated from 50 μ L samples with acetonitrile and its separation was performed on a SunFire C18 column by isocratic elution with 5 mM ammonium acetate (containing 0.05% ethanoic acid)-methanol (35:65, v/v). The analytes were detected using a tandem mass spectrometer in the positive ionization and multiple-reaction monitoring mode. The ion transition of m/z 170.3 \rightarrow 134.3 was utilized to quantify pyridoxine and 175.2 \rightarrow 130.2 for the edaravone (internal standard, IS). The calibration curves showed good linearity over the plasma and urine concentration range of 25-5000 ng/mL for pyridoxine. The intra- and inter-day precisions (RSD %) for each analyte were less than 8.1%, and the accuracies ranged from -5.5% to 5.2%. The validated LC-MS/MS method was further successfully applied to MTDX pharmacokinetic study.

RESUMEN. La metadoxina (MTDX), una sal de piridoxina y 2-pirrolidona-5-carboxilato de par iónico, mostró actividades farmacológicas significativas en la enfermedad hepática alcohólica. Se desarrolló un método espectrométrico de masas en tándem con cromatografía líquida rápida y sensible (LC-MS/MS) para identificar las características farmacocinéticas de metadoxina. La piridoxina, el ingrediente activado de MTDX, se utilizó para evaluar la farmacocinética de MTDX. La piridoxina se aisló de muestras de 50 μ L con acetonitrilo y su separación se realizó en una columna SunFire C18 por elución isocrática con acetato de amonio 5 mM (que contiene ácido etanoico al 0,05%) - metanol (35:65, v/v). Los analitos se detectaron usando un espectrómetro de masas en tándem en el modo de ionización positiva y monitoreo de reacción múltiple. La transición de iones de m/z 170.3 \rightarrow 134.3 se utilizó para cuantificar piridoxina y 175.2 \rightarrow 130.2 para la edaravona (patrón interno, IS). Las curvas de calibración mostraron buena linealidad sobre el rango de concentración de plasma y orina de 25-5000 ng/mL para piridoxina. Las precisiones intra- e interdiarias (RSD%) para cada analito fueron inferiores al 8.1%, y las precisiones variaron de -5.5% a 5.2%. El método validado de LC-MS/MS se aplicó con éxito al estudio farmacocinético de MTDX.

KEY WORDS: edaravone, LC-MS/MS, metadoxine, pharmacokinetics, pyridoxine.

* Authors to whom correspondence should be addressed. *E-mails:* xiaolegold@163.com (H. Zhao); may@sdu.edu.cn (Y. Gao).