



Determination of Podophyllotoxin in Rat Plasma by UPLC-MS/MS and its Application to Pharmacokinetics

Yunxi YAO¹ #, Hongzhe WANG² # &, Jianshe MA² *

¹ Department of Pharmacy, Ningbo Women & Children Hospital,
Ningbo 315032, China

² School of Basic Medicine, Wenzhou Medical University,
Wenzhou 325035, China

SUMMARY. Podophyllotoxin is a kind of cyclolignanolate compound which exists in many plants of Berberidaceae, such as *Illicium*, *Podophyllum*, and *Sinopodophyllum*. It plays an important role in anti-tumor, anti-virus, and immune regulation. A sensitive and simple ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method was developed to detect podophyllotoxin in rat plasma, and its pharmacokinetics in rats was investigated. Precipitation method with acetonitrile was used for preparation samples. A BEH C18 column was for chromatographic separation, methanol - 0.1% formic acid was for mobile phase with gradient elution. Positive electrospray ionization (ESI) with multiple reaction monitoring (MRM) mode was applied, m/z 415.2→247.0 and m/z 326.2→291.4 for podophyllotoxin and internal standard (IS). Linearity of podophyllotoxin (2-500 ng/mL) in rat plasma was acceptable ($r > 0.995$). Precision of podophyllotoxin were lower than 15%, accuracy was between 86.3 and 114.2%, and matrix effect was between 85.4 and 92.1%, the recovery was better than 78.2%. The UPLC-MS/MS method was successfully applied in the pharmacokinetics of podophyllotoxin in rats. The absolute bioavailability of the podophyllotoxin was 12.4% in rats.

RESUMEN. La podofilotoxina es un tipo de compuesto ciclolignanólido que existe en muchas plantas de Berberidaceae, como *Illicium*, *Podophyllum* y *Sinopodophyllum*. Desempeña un papel importante en la regulación anti-tumoral, antiviral e inmunitaria. Se desarrolló un método sensible y simple de espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida de ultra rendimiento (UPLC-MS/MS) para detectar podofilotoxina en plasma de rata, y se investigó su farmacocinética en ratas. Para la preparación de las muestras se utilizó el método de precipitación con acetonitrilo. Una columna BEH C18 fue para la separación cromatográfica, metanol - ácido fórmico al 0,1% fue usada como fase móvil con elución en gradiente. Se aplicó ionización por electropulverización positiva (ESI) con modo de monitoreo de reacción múltiple (MRM), m/z 415.2→247.0 y m/z 326.2→291.4 para podofilotoxina y estándar interno (IS). La linealidad de podofilotoxina (2-500 ng/mL) en plasma de rata fue aceptable ($r > 0,995$). La precisión de podofilotoxina fue menor al 15%, la precisión estuvo entre 86,3 y 114,2%, y el efecto de la matriz estuvo entre 85,4 y 92,1%, la recuperación fue mejor que 78,2%. El método UPLC-MS/MS se aplicó con éxito en la farmacocinética de podofilotoxina en ratas. La biodisponibilidad absoluta de la podofilotoxina fue del 12,4% en ratas.

KEY WORDS: bioavailability, pharmacokinetics, podophyllotoxin, rat, UPLC-MS/MS.

These authors contributed equal to this work.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: jianshema@gmail.com