



Pharmacokinetic Study of Tramadol in Rat by Liquid Chromatography Mass Spectrometry

Kezhi LIN¹, Zezheng LIU², Suping YANG², Yingying LIN²,
Congcong WEN², Zhiyi WANG³ & Chan CHEN⁴*

¹ Medical Experimental Teaching Center, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

² Laboratory Animal Centre of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

³ The Second Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital
of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

⁴ The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

SUMMARY. Tramadol is a synthetic opioid analgesic with multiple pharmacological actions, and has been widely used for acute, chronic, and neuropathic pain. In this study, a sensitive and selective liquid chromatography mass spectrometry method for the determination of tramadol in rat plasma has been developed. After addition of diazepam as internal standard (IS) and protein precipitation by acetonitrile-methanol (90/10, v/v), chromatographic separation was achieved on a C18 (2.1 mm × 50 mm, 5 μm) column with acetonitrile-0.1% formic acid in water as mobile phase with gradient elution. An electrospray ionization source was applied and operated in positive ion mode; selective ion monitoring (SIM) mode was used for quantification. Calibration plots were linear over the range of 5-2000 ng/mL for tramadol in rat plasma. Mean recoveries of tramadol in rat plasma were in the range of 88.7-94.6%. RSD of intra-day and inter-day precision were both less than 11%. The accuracy of the method ranged from 95.6 to 112.3%. The method was successfully applied to pharmacokinetic study of tramadol after intravenous (5, 10 mg/kg) and oral administration (10, 200 mg/kg) in rats. The bioavailability of tramadol was 59.8% in rats.

RESUMEN. El tramadol es un analgésico opiáceo sintético con múltiples acciones farmacológicas, y ha sido ampliamente utilizado para dolor neuropático agudo y crónico. En este estudio se ha desarrollado un método sensible y selectivo de cromatografía líquida con espectrometría de masas para la determinación de tramadol en plasma de rata. Después de la adición de diazepam como estándar interno (IS) y la precipitación de proteínas por acetonitrilo-metanol (90/10, v/v), la separación cromatográfica se realizó en una columna C18 (2,1 mm × 50 mm, 5 μm) con acetonitrilo-0,1% ácido fórmico en agua como fase móvil, con gradiente de elución. Se aplicó una fuente de ionización por electrospray operada en modo de ion positivo; el monitoreo selectivo de modo iones (SIM) se utilizó para la cuantificación. Las curvas de calibración fueron lineales en el rango de 5-2000 ng/mL para tramadol en plasma de rata. Las recuperaciones medias de tramadol en plasma de rata estaban en el rango de 88,7 - 94,6%. La precisión RSD de intra-día y entre días fueron ambos < 11%. La exactitud del método osciló entre el 95,6 y el 112,3%. El método se aplicó con éxito para el estudio farmacocinético de tramadol después de la administración intravenosa (5, 10 mg/kg) y la administración oral (10, 200 mg/kg) en ratas. La biodisponibilidad de tramadol fue del 59,8% en ratas.

KEY WORDS: bioavailability, LC-MS, pharmacokinetics, rat plasma, tramadol.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: chenchan99@126.com.