



Studies on Pharmacokinetics of Ketoprofen Injection in Rats

Shuai WANG¹, Hong ZHONG¹, Shuang LIU¹,
Lidong DENG¹, Chaoran DONG², Lei LUO^{1*} & Yonghuang LUO^{1*}

¹ College of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing, 400715, China

² School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Peking, 100191, China

SUMMARY. The aim of this paper is to establish a RP-HPLC method to measure ketoprofen concentrations in plasma of rats and compare the intramuscular and intravenous pharmacokinetics of ketoprofen injection. The separation was performed on a Shim-pack VP-ODS C₁₈ (250 × 4.6 mm, 5 μm) column. The mobile phases were composed of phosphate buffer (pH 3.5): acetonitrile: water = 2:43:55 (v/v/v) with a flow rate of 1.2 mL/min. The detection was carried out at 255 nm under the column temperature of 25 °C and the injection volume was 20 μL. Healthy male SD rats were randomly divided into two groups, a single intramuscular, caudal intravenous injection were conducted respectively, and administered dose was 10 mg/kg, blood samples were collected from the orbital venous plexus. After the protein was precipitated by hydrochloric acid, extracted and separated in ether, blow-dried in nitrogen, dissolved in mobile phase, purified in pre-column, the content of ketoprofen in rats' plasma was determined by RP-HPLC, and the data of each group was analyzed by DAS 2.0 pharmacokinetic software. Ketoprofen was separated from impurities with no other interference. The linear range was determined from 0.02 to 40 μg/mL with the correlation coefficient of 0.9998 for plasma concentrations of ketoprofen; the lower limit of quantification (LLOQ) was 0.02 μg/mL at S/N ≥ 5. Average extraction recoveries were 81.47, 82.32, and 79.88%, inter-day precisions were 2.98, 3.19, and 3.43%, intra-day precisions were 6.03, 4.82, and 5.27% for high, middle and low concentrations of ketoprofen, respectively. Pharmacokinetics parameters of ketoprofen in rats after single intramuscular and intravenous administration: T_{1/2Z} were 5.19 ± 0.08 and 2.95 ± 0.14 h, T_{max} were 0.33 ± 0.01 and 0.02 ± 0.01 h, C_{max} were 18.32 ± 0.02 and 19.02 ± 0.01 mg/L, AUC₀₋₂₄ were 36.46 ± 0.17 and 37.30 ± 0.23 mg/L.h, respectively. In conclusion, the method is simple, accurate, with strong specificity and good reproducibility and can be used for detecting plasma concentration of ketoprofen; ketoprofen by intramuscular injection was absorbed quickly and completely, and with high bioavailability, which could provide basic data for clinical intramuscular injection administration.

RESUMEN. El objetivo de este trabajo es establecer un método de RP-HPLC para medir las concentraciones de ketoprofeno en plasma de ratas y comparar la farmacocinética intramuscular e intravenosa del mismo. La separación se realizó en una columna Shim-pack VP-ODS C₁₈ (250 × 4,6 mm, 5 μm). La fase móvil estaba compuesta de tampón de fosfato (pH 3,5):acetonitrilo:agua = 02:43:55 (v/v/v) con una velocidad de flujo de 1.2 mL/min. La detección se realizó a 255 nm a una temperatura de columna de 25 °C y el volumen de inyección fue de 20 μL. Ratas SD macho sanas fueron divididas aleatoriamente en dos grupos, administrándoles una sola inyección intravenosa o intramuscular y la dosis administrada fue de 10 mg/kg; las muestras de sangre fueron recolectadas del plexo venoso orbital. Después de precipitar la proteína con ácido clorhídrico, se extrajo y se separó en éter, se secó por soplado con nitrógeno, se disolvió en la fase móvil, se purificó en pre-columna, el contenido de ketoprofeno en el plasma de las ratas se determinó por RP-HPLC y los datos de cada grupo se analizaron por el software farmacocinético DAS 2.0. El ketoprofeno se separó de las impurezas sin interferencia. El intervalo lineal para las concentraciones plasmáticas de ketoprofeno fue de 0,02-40 mg/mL con un coeficiente de correlación de 0,9998. El límite inferior de cuantificación (LLOQ) fue de 0,02 g/mL en S/N ≥ 5. Las recuperaciones promedio de extracción fueron 81,47, 82,32 y 79,88%, las precisiones inter-día fueron 2,98, 3,19 y 3,43% y las precisiones intradía fueron 6,03, 4,82 y 5,27% para las concentraciones altas, medias y bajas de ketoprofeno, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de ketoprofeno en ratas luego de la administración intramuscular e intravenosa individual fueron: T_{1/2Z} 5,19 ± 0,08 y 2,95 ± 0,14 h, T_{max} 0,33 ± 0,01 y 0,02 ± 0,01 h. C_{max} 18,32 ± 0,02 y 19,02 ± 0,01 mg/L, AUC₀₋₂₄ 36,46 ± 0,17 y 37,30 ± 0,23 mg/L.h, respectivamente. En conclusión, el método es simple, preciso, con fuerte especificidad y buena reproducibilidad y puede ser utilizado para la detección de la concentración plasmática de ketoprofeno; ketoprofeno por inyección intramuscular se absorbe rápida y completamente con una alta biodisponibilidad absoluta, hecho que podría proporcionar datos básicos para la administración por inyección intramuscular clínica.

KEY WORDS: ketoprofen injection, plasma concentration, pharmacokinetics, rats RP-HPLC.

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mail: luoyonghuang@126.com (Yonghuang Luo); 15730075066@sina.cn (Lei Luo)