



Effect of Ethanol on Pharmacokinetics of Ketamine in Rat

Xianqin WANG^{1,#}, Qianqian WANG^{2,#}, Qiping HU², Yi ZHAO², Wenhao CHEN², Congcong WEN^{2,*}
& Bo WU^{2,*}

¹ *Shanghai Key Laboratory of Forensic Medicine, Institute of Forensic Science, Ministry of Justice, Shanghai, 200063, China*

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

SUMMARY. Twelve rats were divided into two groups, ketamine group and ketamine combined ethanol group, six rats for each group. A sensitive and selective ultra-performance liquid-chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method for determination of ketamine in rat plasma is developed. After addition of carbamazepine as an internal standard (IS), protein precipitation by acetonitrile was used to prepare samples. Chromatographic separation was achieved on a UPLC BEH C18 column (2.1 × 50 mm, 1.7 μm) with 0.1% formic acid and acetonitrile as the mobile phase with gradient elution. An electrospray ionization source was applied and operated in positive ion mode; multiple reactions monitoring (MRM) mode was used for quantification. Calibration plots were linear throughout the range 1-400 ng/mL for ketamine in rat plasma. Mean recoveries of ketamine in rat plasma were better than 71.4%. RSD of intra-day and inter-day precision were both less than 11%. The accuracy of the method was between 94.8 and 107.6%. The method was successfully applied to a pharmacokinetic study of ketamine after oral administration in rats. Compared to the ketamine group, the pharmacokinetic parameters ketamine combined ethanol group changed, AUC and C_{max} decreased ($p < 0.05$). It suggested that ethanol could induce the metabolism of ketamine when used in combination.

RESUMEN. Doce ratas fueron divididas en dos grupos, el grupo de ketamina y el grupo combinado ketamina + etanol, seis ratas en cada grupo. Se desarrolló un método de espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida de ultra-rendimiento (UPLC-MS/MS) sensible y selectivo para la determinación de ketamina en plasma de rata. Después de la adición de carbamazepina como estándar interno (IS) se utilizó la precipitación de proteínas con acetonitrilo para preparar las muestras. La separación cromatográfica se consiguió en una columna UPLC BEH C18 (2,1 × 50 mm, 1,7 μm) con ácido fórmico al 0,1% y acetonitrilo como fase móvil, con gradiente de elución. Se aplicó una fuente de ionización por electrospray operada en modo de iones positivos y se utilizó el modo de múltiple monitoreo de reacciones (MRM) para la cuantificación. Las curvas de calibración fueron lineales en el rango 1-400 ng/mL para la ketamina en plasma de rata. Las recuperaciones medias de ketamina en plasma de rata fueron superiores al 71,4%. La precisión RSD de intra-día y entre días fueron ambas menores al 11%. La precisión del método estuvo entre 94,8 y 107,6%. El método se aplicó con éxito a un estudio farmacocinético de ketamina después de la administración oral en ratas. En comparación con el grupo de ketamina, los parámetros farmacocinéticos del grupo etanol combinado con ketamina cambiaron, AUC y C_{max} disminuyeron ($p < 0,05$). Se sugiere que el etanol podría inducir el metabolismo de ketamina cuando se utilizan juntos.

KEY WORDS: ketamine, pharmacokinetics, plasma, UPLC-MS/MS.

These authors contributed equally to this work

* Authors to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* bluce494949@163.com (Congcong Wen), wubowzmu@163.com (Bo Wu)