

Effect of Ethanol on Pharmacokinetics of Tramadol in Rat by Ultra-Performance Liquid-Chromatography Tandem Mass Spectrometry

Zhi'en CHEN^{1,#}, Hua ZHOU^{2,#}, Jing YUE¹, Yifei YING¹, Yanyan JIANG³, Weiqiang JIN³,
Yi ZHOU³, Zhiguang ZHANG³, Dongxin CHEN², Shuanghu WANG^{4,*} & Feihong HU^{5,*}

¹ Department of Drug Maintenance Therapy, The Second People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, China

² Department of Pharmacy, Ningbo Medical Treatment Center, Lihuili Hospital, Ningbo 315040, China

³ Laboratory Animal Centre, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

⁴ Laboratory of Clinical Pharmacy, People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, China

⁵ Department of Gynaecology and Obstetrics, The People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, China

SUMMARY. Twelve rats were divided into two groups, tramadol group and tramadol 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 tramadol 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 tramadol in rat plasma. Mean recoveries of tramadol in rat plasma were better than 70.0%. RSD of intra-day and inter-day precision were both less than 10%. The accuracy of the method was between 95.1 and 105.7%. The method was successfully applied to a pharmacokinetic study of tramadol after oral administration in rats. Compared to the tramadol group, the pharmacokinetic parameters tramadol combined ethanol group changed, with increases in AUC, MRT and t_{1/2}, and a decrease in CL (p < 0.05). It is suggested that ethanol could increase adverse reactions, and tramadol could cause toxicity when used in combination.

RESUMEN. Doce ratas fueron divididas en dos grupos, el grupo tramadol y el grupo tramadol-etanol combinado, seis ratas para cada grupo. Se desarrolló un método sensible y selectivo de espectrometría de masas en tandem con cromatografía líquida de ultra-rendimiento (UPLC-MS/MS) para la determinación de tramadol 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 elución en gradiente. Se aplicó una fuente de ionización por electrospray y se operó en modo de iones positivos, utilizando el modo de supervisión de múltiples reacciones (MRM) para la cuantificación. Las parcelas de calibración fueron lineales en el intervalo de 1-400 ng/mL para tramadol en plasma de rata. Las recuperaciones medias de tramadol fueron superiores al 70,0%. La RSD de la precisión intra-día e inter-día fueron menores al 10%. La exactitud del método estuvo entre 95,1 y 105,7%. El método se aplicó con éxito al estudio farmacocinético de tramadol después de la administración oral en ratas. En comparación con el grupo de tramadol, los parámetros farmacocinéticos del grupo de etanol combinado con tramadol se modificaron, con aumentos en el AUC, MRT y t_{1/2} y una disminución en CL (p < 0,05). Se sugiere que el etanol podría aumentar las reacciones adversas y que tramadol podría causar toxicidad cuando se lo utiliza en combinación con etanol.

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

These authors contributed equally to this work.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: wsh0417@163.com (Shuanghu Wang), hufeihong2017@163.com (Feihong Hu)