

高效液相色谱法同时测定奎尼丁、 普鲁卡因酰胺、N-乙酰普鲁卡因酰胺和双异丙吡胺

Robert R. Bridges, 等 (美国, 盐湖城犹他大学医学中心人类毒理和病理系)

各种抗心律失常药奎尼丁(Q)、普鲁卡因酰胺(PA) N-乙酰普鲁卡因酰胺(NAPA)和双异丙吡胺(D), 无论单用或并用已经采用和报道的分析方法就有多种, 如比色法和荧光法、免疫测定法、气相以及气质联用色谱法等, 但它们或者不能灵敏、专一, 或者就是只能测定单一的药物。这里介绍的这种HPLC法, 合并使用了三种内标物(1-辛可尼丁(C), N-丙基普鲁卡因酰胺(PPA)和对氯双异丙吡胺(CD)), 能同时对联合使用的这四种抗心律失常药进行测定。已报道的HPLC法中, 有键相法和吸附层析法。本法是使化合物在硅胶柱上通过结合成离子对和吸附层析得到分离, 使用普通的具254nm固定波长及恒定的流动相系统的HPLC仪, 平均变异系数5.9%。

材料 ①标准品甲醇贮备液各10ml, 游离碱浓度100mg/dl。其中RA 11.55mg、D12.88mg、Q12.06mg、NAPA、PPA、CD和C各10mg。②合并内标液(PPA 5mg/dl、CD9mg/dl、C 14mg/dl)由上述贮备液稀释制得: 0.05ml PPA, 0.9ml CD、1.4ml C加甲醇至10ml。③试剂: 0.01N硫酸、硼酸钠缓冲液、0.05N硝酸铵及3.0N氢氧化铵。④仪器: Spectra Physics Model 3500 HPLC仪, 具254nm固定波长检测器, 50 μ l进样环及10 μ m \times 25cm硅胶柱(PXS10125, Whatman)。流动相: 10ml

3.0N氢氧化铵、120ml 0.05N硝酸铵加甲醇至1升(1:12:87)。流动速率2.0ml/min, 压力75 atm。检测器0.08 AFS、记录纸速0.5cm/min。

方法 以无药物的正常人体血浆配制如下药物血浓度: PA和NAPA各1, 5, 10, 15 μ g/ml; Q和D各1, 2.5, 5, 10 μ g/ml。取此血样1.0ml (均用血浆作空白), 2.0ml缓冲液, 50 μ l合并内标液置16 \times 100mm具聚四氟乙烯螺旋纹帽的特制管中, 室温分次涡旋混合10分钟。向各管加乙醚5.0ml, 涡旋20秒, 离心(3000 rpm) 5分钟, 取醚液约4.5ml, 移入另一管中, 涡旋时, 精密吸取50 μ l 0.01N硫酸沿管壁加入, 涡旋30秒, 加塞离心10分钟, 取酸层30 μ l进样, 峰高对浓度做标准曲线, 二者有如下关系: $y = ax + b$ 。

结果与讨论 抗心律失常药物、部分代谢物及内标物保留时间如下: PPA 3.00分、Q 3.75分、C 4.00分、NAPA 5.07分、PA 5.70分、DHQ(二氢奎尼丁) 5.90分、CD 7.00分、DD(单一N-去烷基双异丙吡胺) 8.33分、D 9.00分。灵敏度皆为0.5 μ g/ml。PA、NAPA、Q在20 μ g/ml以下, D在15 μ g/ml以下均为线性。准确度及精密度良好。经测定56种可能与Q、PA或D处方并用的药物均不产生干扰。对116个病人样品用本法测定也未发现干扰。回收实验表明, 除NAPA外, 基本回收完全。

表 1 用本法测定无干扰的药物和代谢物

心脏用药	硝基安定	7-羟基克塞平
利多卡因	氟硝安定	8-羟基克塞平
心得安	替马西泮	吩噻嗪类
4-羟基心得安	抗忧郁药	氯丙嗪
茶心定	阿米替林	甲硫达哌
可乐宁	去甲替林	甲砒达哌
苯妥英	丙咪嗪	其它
苯并二氮杂革类	去甲丙咪嗪	胺苯环庚烯
安定	多虑平	金钢烷胺
去甲安定	去甲多虑平	奎宁
环丙安定	普罗替林	卡巴咪嗪
氯羟安定	氯丙咪嗪	10,11-卡巴咪嗪
舒宁	三甲丙咪嗪	安眠酮
氟安定	10-羟基阿咪替林	新安眠酮
N-去烷基氟安定	10-羟基去甲替林	丙氧吩
N-1-羟乙基氟安定	麦普替林	去甲丙氧吩
氯安定氧化物	氯哌氧草	氯羟苯恶唑
去甲氯定氧化物	7-羟基氯哌氧草	安坦
去甲氧安定	8-羟基氯哌氧草	双硫仑
	克塞平	依米丁

本法作为抗心律失常药的分离，已在实验室使用了五年多，精确度和重复性稳定，色谱柱可连续使用一年。

(参考文献26篇略)

[J.Anal.Toxicology《分析毒理学杂志》，7(2):65~68,1983(英文)]

贺卫东节译 张紫洞校

※

※

※

※

※

· 文摘 ·

地高辛与异搏定

据多次报道异搏定能使心脏病患者和健康志愿受试者的地高辛稳态血浆浓度增加60%至80%。有关这种相互作用的研究表明，异搏定能影响地高辛的代谢和肾清除率。基本问题是这种药物动力学的相互作用是否可致地高辛毒性的危险性增加？现已对此问题作了研究。

在受试者心律不齐期间采用直接试验的方法评价异搏定是否增加地高辛的毒性危险尚未得到证实。然而，在地高辛可能导致心律失常与细胞内的钠升高和钾的浓度降低之间有联系。这些改变可测定红细胞得以证实。采用的实验过程是收集服用地高辛受试者的血液，并测定其红细胞中钠的浓度。当地高辛与异搏定并用时，可用同样方法重复试验。

结果表明，异搏定能增加地高辛的血浆浓度和减少其排泄，从而证实了以往的研究。药物动力学的改变与红细胞中钠的浓度比对照组发生较大变化有关。而异搏定对红细胞中钠的浓度无影响。

虽然是间接获得的证据，但作者认为，“上述数据表明，异搏定可能增加地高辛诱导心律失常的危险性”。并且建议如果两药并用，应将地高辛的血浆浓度维持在正常治疗范围内。

[AJP《澳大利亚药理学杂志》，65(768):202,1984(英文)]

涂力成译 苏开仲校