中国药理学报　1986年5月；7（3）：236-239

高效液相色谱法测定血中奎尼丁浓度及其药物动力学研究

王永铭、李　端、王锦平、杨香媛、张红露[1]、单　婕[1]、李志善[2]
（上海医科大学药学系药理学教研室和中山医院心内科[2]，上海 200032）

提要　用反相高效液相色谱法测定血浆奎尼丁浓度，奎尼丁的保留时间为4.8 min，最低有效检测浓度为0.29 μg/ml．对5名健康中国人测得药物动力学参数为 $K=0.24\pm0.22\ h^{-1}$，$K_a=1.3\pm0.8\ h^{-1}$，$t_{1/2}=7\pm6$ h，$C_{max}=0.5\pm0.3\ \mu g/ml$，$t_{max}=2\pm0.6$ h，$AUC_{0-24h}=7\pm6\ \mu g\cdot h/ml$．本法简单准确，适用于国内临床作血药浓度监测．

关键词　高效液相色谱法；　奎尼丁；　药物动力学

1984年9月15日收稿　1985年6月24日修回

[1] 本校药理专业1984年毕业生

抗心律失常药奎尼丁易产生毒性反应．为保证用药安全有效，临床常需进行血药浓度监测．已报道的方法主要有气相色谱法[1]、高效液相色谱法[2]、荧光法[3]、酶免疫法[3]及气相色谱-质谱法[4]等．本文采用反相高效液相色谱法结合国内具体条件测定单次po后不同时相的血药浓度，为研究奎尼丁的药效学、药物动力学及临床监测提供一种简便准确的测定方法．

材　　料

硫酸奎尼丁粉(BDH)，硫酸奎尼丁片(信谊药厂)，内标物达克罗宁(dyclonine hydrochloride)．流动相为甲醇:水:冰醋酸(1000:10:0.5 v/v)．YSB 高效液相色谱仪系中国科学院上海分院仪器厂产品，紫外检测器波长254 nm，层析柱 5×150 mm，内装固定相为 YWG-C_{18}，10 μ.

方 法 和 结 果

分析方法

1．*标准液及内标液*　奎尼丁标准液(按游离碱计算)100 μg/ml 氯仿；达克罗宁内标液 160 μg/ml 氯仿。

2．*奎尼丁的高效液相层析测定*　取标准液及内标液各 25 μl，混匀。取 5 μl 进样．流动相流速为 1.5 ml/min，泵压 60 kg/cm^2，仪器灵敏度档放在 0.02 OD．层析结果见图 1。奎尼丁和内标物的保留时间(t_R)分别为 4.8 min 和 8 min.

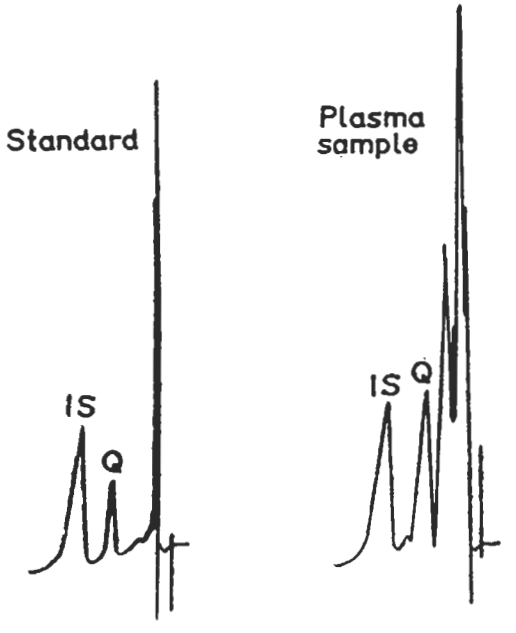

Fig 1.　Typical HPLC of quinidine (Q) and internal standard (IS)

3．*血浆中药物的提取*　取肝素抗凝血浆 1 ml，加硼酸缓冲液(pH 9.0) 1 ml，加入标准液 100 μl，内标液 25 μl，混匀．先后用乙醚 2，2 和 3 ml 提取 3 次，合并提取液置 40℃蒸干．再用 2 ml 乙醚淋洗管壁 2 次，蒸干。残留物用无水乙醇 50 μl 溶解后取 5 μl 进样。层析图见图 1.

4．*血浆中提取奎尼丁的标准曲线*　取肝素抗凝血浆 1 ml，置 10 ml 有塞试管中，共 6 份。分别加入奎尼丁标准液 5，10，30，50，70 和 100 μl，再加入内标液 25 μl，按前法提取后取 5 μl 进样。结果见图 2．其相关系数 r = 0.9990，线性范围为 0.5–10 μg/ml，最低有效检出浓度为 0.29 μg/ml.

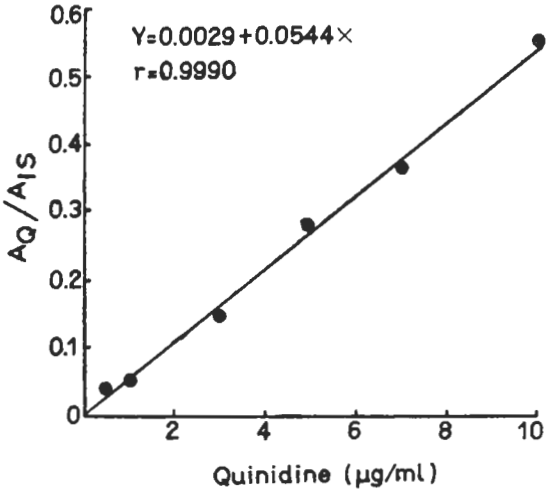

Fig 2.　Standard curve of quinidine in plasma. A = area, Q = quinidine, IS = internal standard

家兔灌胃和志愿者口服奎尼丁后的药物动力学参数　兔 5 只，♂，ig 奎尼丁 200 mg/kg；志愿者 5 名，男性，每人 po 奎尼丁 200 mg．给药后定时取血，经提取后进样．从测定结果算得药物动力学参数($\bar{x}\pm$SD)：

兔，$K_e = 0.2\pm0.07\ h^{-1}$，$t_{1/2} = 4.14\pm1.95$ h，$C_{max} = 5.9\pm1.8$ μg/ml，$t_{max} = 1.91\pm0.32$ h，$AUC_{0-24h} = 60.2\pm12.6$ μg·h/ml.

人，$K = 0.24\pm0.22\ h^{-1}$，$K_a = 1.3\pm0.8$

h^{-1}, $t_{1/2}=7\pm6$ h, $C_{max}=0.5\pm0.3$ μg/ml, $t_{max}=2\pm0.58$ h, $AUC_{0-24h}=7.3\pm6.4$ μg·h/ml.

疗效与血浓度 4名心律失常患者，住院期间按常规剂量服用奎尼丁治疗。经复律后，再次服用奎尼丁，2.5 h后采集病人血样，提取后进样。测得其平均血浓度为1.14±0.30 μg/ml.

讨 论

用高效液相色谱法测定血中奎尼丁浓度，在国内迄今未见报道。国外虽有过介绍，但限于仪器的成本高，在国内较难推广，或因流动相中含有缓冲盐类[5-7]，易使国产仪器中的泵阻塞而失灵。为此，我们建立了能较普遍适用于国内临床使用的奎尼丁血药浓度测定法。用本法在5名志愿受试者po奎尼丁200 mg后，测得平均$t_{\frac{1}{2}}$为6.8±5.7 h，达峰时间为2 h，与文献报道[8,9]近似；但5例中可能因年龄相差较大(24-51岁)等因素，所见各种参数个体差异较大。

健康人单次服用或心律失常患者连续服用奎尼丁过程中，测定血浆浓度未见有干扰峰出现；而同时收集尿液，用本法提取后进样，则在原药峰前可见有一个较大的峰，这很可能是奎尼丁的代谢产物，但不干扰血浆标本的测定。因此，本法与其它方法相比，较为简便、准确，有效测定水平与实际血药浓度相适应，适合用于国内临床监测奎尼丁血浓度。

参 考 文 献

1 Valentine JL, Driscoll P, Hamburg EL, Thompson ED. *J Pharm Sci* 1976; 65 : 96
2 Crouthamel WG, Kowarski B, Narang PK. *Clin Chem* 1977; 23 : 2030
3 Batra KK, Omand J, Baselt RC. *Ibid* 1981; 27 : 780
4 Huffman DH, Hignite CE. *Ibid* 1976; 22 : 810
5 Persson BA, Lagerstrom PO. *J Chromatogr* 1976; 122 : 305
6 Peat MA, Jennison TA. *Clin Chem* 1978; 24: 2166
7 Kates RE, Mckennon DW, Comstock TJ. *J Pharm Sci* 1978; 67 : 269
8 Ueda CT, Dzindzio BS. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23 : 158
9 Mahon WA, Mayersohn M, Inaba T. *Ibid* 1976; 19 : 566

Acta Pharmacologica Sinica 1986 May; 7 (3) : 236-239

Determination of quinidine in plasma and its pharmacokinetics by high pressure liquid chromatography

WANG Yong-ming, LI Duan, WANG Jin-ping, YANG Xiang-yuan, ZHANG Hong-lu[1], SHAN Jie[1], LI Zhi-shan[2]

(Dept Pharmacology, School of Pharmacy and Dept Cardiology, Zhong Shan Hospital[2], Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

ABSTRACT: Reverse-phase liquid chromatographic assay method was used for quantitative analysis of quinidine in plasma. The mobile phase was a mixture of methanol: water: glacial acetic acid (1000 : 10 : 0.5 v/v) and the flow rate was 1.5 ml/min. Dyclonine was used as an internal standard. The retention times for quinidine and dyclonine were 4.8 and 8 min, respectively. Plasma levels could be assayed for concentrations of 0.5-10 μg/ml. Pharmacokinetic parameters were measured in 5 healthy volunteers and 5 ♂ rabbits after oral administration of quinidine 200 and

200 mg/kg, respectively. The $\bar{x} \pm SD$ were as follows: Men: $k = 0.24 \pm 0.22\ h^{-1}$, $K_a = 1.3 \pm 0.8\ h^{-1}$, $t_{1/2} = 7 \pm 6$ h, $C_{max} = 0.5 \pm 0.3$ μg/ml, $t_{max} = 2 \pm 0.58$ h, $AUC_{0-24h} = 7.3 \pm 6.4$ μg·h/ml. Rabbits: $K_a = 0.2 \pm 0.07\ h^{-1}$, $t_{1/2} = 4.14 \pm 1.95$ h, $C_{max} = 5.9 \pm 1.8$ μg/ml, $t_{max} = 1.91 \pm 0.32$ h, $AUC_{0-24h} = 60.2 \pm 12.6$ μg·h/ml. The HPLC method described is rapid, accurate for the clinical monitoring of quinidine concentration in plasma.

KEY WORDS high pressure liquid chromatography; quinidine; pharmacokinetics

[1] The graduates of Pharmacology Speciality in this University in 1984

* * * * * *