

高效液相色谱法测定人血浆中利多卡因

周 蓓(深圳 518052 深圳市南山医院药剂科)

利多卡因是临床常用的局部麻醉药及抗心律失常的药物,其临床安全范围小,易引起中毒,监测利多卡因的血药浓度,可提高疗效,避免或减少毒副作用。测定利多卡因有许多方法,如气相色谱法^[1]、高效液相色谱法(HPLC)^[2,3]。但国内尚未见以安定为内标, HPLC测定利多卡因的报道,本文为临床监测血药浓度及研究药代动力学提供了又一快速、灵敏的方法。

1 材料与与方法

1.1 仪器与试剂:高效液相色谱仪(美国 Bio-Rad); 1306 型可调波长紫外检测器; HP3392A 型积分仪; 利多卡因标准品; 内标安定(西南制药三厂); 氢氧化钠、冰醋酸、正丁胺(市售分析纯); 甲醇、乙醚、二氯甲烷(市售分析纯), 并经分馏后使用。

1.2 色谱条件: ODS C₁₈ 反相柱及 C₁₈ 预柱; 流动相: 甲醇-水-正丁胺-冰醋酸(71:29:0.14:0.09), pH6.81, 减压脱气后循环使用; 流速 0.8ml/min; 检测波长: 220nm; 柱温 25℃。

1.3 血样预处理: 取 10ml 磨口试管数支, 加 1ml 血清或血浆及 20μl (0.05μg/μl) 安定溶液, 2mol/L NaOH 0.2ml, 8.0ml 乙醚-二氯甲烷(10:8, v/v) 混合液, 加盖, 旋摇器振荡 2min, 3000r/min 离心, 5min, 吸取有机提取液 6ml 于另一尖底试管, 并于 40℃ 恒温水浴空气吹干, 加 0.5ml 流动相, 旋摇器振荡 20s, 高速离心(1.4 万 r/min), 取重组液进样, 进行色谱分析。

2 试验结果

2.1 色谱行为: HPLC 进样分析的标准色谱, 利多卡因和内标的保留时间分别为 6.29 和 8.71min。

2.2 标准曲线: 取血清 1ml, 加利多卡因 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 7 和 10μg 及加 1μg 内标液, 预处理, 进样后样品峰高与内标峰高之比(Y)对样品量(X)进行线性回归处理, 线性范围 0.05 ~ 7μg/ml, $r = 0.9994$, 回归方程: $Y = 0.0292 + 0.2766X$ 。

2.3 提取率: 取 4 个浓度的标准血清样品, 以预处理后, 得到经提取后药物的峰高; 取相应浓度配制的标准液直接进样, 得未经处理的药物峰高。用下列公式计算其绝对回收率:

绝对回收率 = $\frac{\text{经血清提取后药物峰高}}{\text{标准液直接进样后峰高}} \times 8/6 \times 100\%$
血浆浓度为 7, 5, 1 和 0.5μg/ml 时的血浆中利多卡因的绝对回收率分别为 87.43%, 89.31%, 84.02% 和 89.81%, 平均回收率为 87.64% ($n = 3$)。

2.4 精密度: 分别在两个血药浓度(0.5 和 5μg/ml) 进行日内及日间精密度试验, 经预处理后, 得到药物的峰高(表 1)。

表 1 日内、日间精密度(%)

浓度 (μg/ml)	日内(n=3)		日间(n=5)	
	$\bar{x} \pm s$	RSD	$\bar{x} \pm s$	RSD
0.5	4642 ± 42.34	0.9	4475.4 ± 260.32	5.82
5	31244 ± 1026.70	3.29	31122.4 ± 2074.11	6.66

2.5 干扰实验: 取下列药品分别用流动相配成 20μg/

ml,均进样 20 μ l,结果见表 2。

表 2 本色谱条件下各药物的保留时间(min)

药 品	保留时间	药 品	保留时间
利多卡因	6.29	芬太尼	6.86
肾上腺素	4.91	氟胺酮	6.73
氯丙噻	14.00	安定	8.71
麻黄素	5.25	丁卡因	8.04
异丙噻	10.72	阿托品	5.82

混合样品的分离:取 20 μ g/ml 的利多卡因、芬太尼、肾上腺素、阿托品、氯丙噻及异丙噻各 100 μ l 混合,进样 20 μ l,结果 6 种药物均分开,保留时间分别为 6.27,6.84,4.90,5.76,14.17 和 10.90min。

3 讨 论

3.1 本实验是采用流动相循环使用,为便于保持恒定

的 pH 及较恒定的保留时间,可调整变化的 pH 值。

3.2 血中利多卡因标准曲线的线性范围包括其治疗浓度为 1.5~7 μ g/ml,中毒浓度为 9 μ g/ml,且线性关系良好($r=0.9994$),血中利多卡因的绝对回收率及精密度较为满意,不失为一种较好的测定方法。

3.3 用本法测定的手术病人通过背神经丛给予不同 pH 值的利多卡因或碱化利多卡因麻醉后的血药浓度各 5 例,并将所得数据用微机处理后作药代动力学分析,结果令人满意。

参考文献

- 1 张绿.利多卡因血药浓度的气相色谱法测定.昆明医学院,1989,1:22.
- 2 Tam YK, *et al.* J Chromatogr Biomed Appl, 1987, 432:199.
- 3 Hill Jetc. J Pharmac Ceut Sci, 1980, 69(11):1341.