

## 프로카인아미드의 HPLC 분석법 및 한국인에서의 약동학적 특징

배정우 · 김현경 · 양상인 · 김지홍 · 김경혜 · 장춘곤 · 박영서\* · 손의동\*\* · 이석용#

성균관대학교 약학대학, \*서울아산병원 소아과, \*\*중앙대학교 약학대학

(Received December 20, 2004; Revised March 18, 2005)

## HPLC Determination and Pharmacokinetic Profile of Procainamide in Korean Subjects

Jung-Woo Bae, Hyun-Kyung Kim, Sang-In Yang, Ji-Hong Kim, Kyung-Hye Kim,  
Choon-Gon Jang, Young-Seo Park\*, Uy-Dong Sohn\*\* and Seok-Yong Lee#

Lab. of Pharmacology, College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

\*Dept. Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul 138-736, Korea

\*\*College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

**Abstract** — Procainamide is the drug of second choice (after lidocaine) in most coronary care units for the treatment of sustained ventricular arrhythmias associated with acute myocardial infarction. The purpose of this study was to develop the efficient assay method of procainamide in human plasma and to assess the pharmacokinetic profile of procainamide in healthy Korean volunteers. The pharmacokinetics of procainamide administered orally was evaluated after a dose of 250 mg. Procainamide in plasma was assayed using a specific HPLC method with UV absorbance at 275 nm. AUC was  $4.58 \pm 0.90$   $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ ,  $C_{\text{max}}$   $1.34 \pm 0.39$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\text{max}}$   $1.06 \pm 0.34$  hr and half-life  $3.07 \pm 0.34$  hr.  $T_{\text{max}}$  was slightly shorter than that in Caucasian (1~2 hr), whereas the half-life was similar to that in Caucasian (2.5~4.1 hr).

**Keywords** □ procainamide, Pulcan capsules, HPLC

염산프로카인아미드(procainamide hydrochloride, 4-amino-N-[2-(diethylamino)ethyl]benzamide monohydrochloride)는 부정맥 치료제로서 sodium channel을 억제함으로써 항부정맥 효과를 나타내며, 많은 종류의 심부정맥에 사용되어지고 특히 심실성 부정맥에 효과적이다. 염산프로카인아미드는 퀴닌과 유사한 전기생리학적 효과를 가지는데, 비정상적인 기의 수축의 활성을 억제하는 효과는 더 적고 탈분극 세포에서 sodium channel을 억제하는 효과는 더 크다.<sup>1)</sup>

성인 1회 250~500 mg을 3시간마다 경구투여하며 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다. 부작용으로는 일시적으로 쓴맛, 식욕 감퇴, 오심, 구토, 설사 등이 있을 수 있으며, 과량투여시 구토, 혈압강하, 저뇨증, 심방급속 등이 있을 수 있다. 지속적으로 투여시 드물게 무과립세포증, 백혈구감소, 중성구감소, 혈소판감소, 빈혈 등이 올 수 있으나 투약 중단시 회복된다. 이 약에 과민증의

병력이 있는 환자, 심부전증, heart block, 근무력증, digitalis 중독환자, 전신흡반성낭창, Torsade de pointes, 심실기능이상자, 신장질환, 간장질환의 경우에는 사용을 피하여야 한다.

염산프로카인아미드의 경구투여시 흡수속도는 비교적 빠른 편이고 투여량의 75~90%가 장관에서 흡수되며 흡수율은 음식물의 섭취에 크게 영향받지 않는다. 분포용적은 1.5~2.5 l/kg이고, 단백결합률은 15~25%, 경구투여 후 1~2시간 경과시( $T_{\text{max}}=1\sim 2$ 시간) 최고 혈장농도에 도달한다.<sup>2,3)</sup> 혈장소실반감기는 비교적 짧아 약 2.5~4.1시간 정도인 것으로 여러 곳에서 보고하고 있다.<sup>2,4-7)</sup> 주 대사경로는 아세틸화이며, 투여 용량의 30~60%가 N-아세틸 프로카인아미드로 생성되며 염산프로카인아미드와 비슷한 정도의 활성을 가지고 있다. 이 활성대사체의 반감기는 6~9시간으로 알려져 있다.<sup>8)</sup> 약물의 많은 부분이 신장을 통하여 배설이 되므로 신장질환자에서는 소실반감기가  $13.9 \pm 4.5$ 시간으로 증가한다.<sup>9)</sup> 심실성 부정맥을 억제하기 위한 염산프로카인아미드의 혈중농도는 4~8  $\mu\text{g/ml}$  정도이며, 부작용은 대략 혈중농도가 12  $\mu\text{g/ml}$  보다 높을 때 발생한다.<sup>8)</sup>

각 인종과 민족에 따라 유전적인 소인의 차이가 있어 개개 약

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 031-290-7781 (팩스) 031-290-7738  
(E-mail) sylee@skku.ac.kr

물의 약동학적 특징이 차이가 있을 수 있으며, 이로 인하여 타인종이나 민족을 대상으로 실험된 결과를 바탕으로 약물 치료를 진행할 경우 예상과는 다르게 최선의 치료 효과를 얻지 못하는 경우가 많다. 따라서 국내인을 대상으로 각 약물의 약동학적 특징을 측정하는 것은 임상적으로 중요한 의미가 있다.

약물의 혈중 농도 분석에는 고성능액체크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC)와 가스크로마토그래피(gas chromatography, GC)를 이용한 방법이 널리 사용되고 있다. 혈중 프로카인아미드의 분석에는 HPLC방법이 가장 선호되어 사용되며 여러 기존의 방법<sup>10-12)</sup>들이 보고되었다.

본 연구에서는 프로카인아미드 혈중농도의 HPLC를 이용한 분석법을 개발하고, 이를 이용하여 생체이용률시험을 수행하여 한국인에서 약물동력학적 특징을 연구하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 시약 및 기기

염산프로카인아미드(procainamide HCl)는 한국유나이티드제약의 플칸캡셀(250 mg/cab)을 사용하였으며, 각 피험자에게 1캡셀(procainamide HCl로서 250 mg)을 경구투여 하였다.

염산프로카인아미드 표준품과 내부표준물질로 사용한 카페인 및 초산나트륨, 수산화나트륨은 Sigma(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, USA)로부터 구입하였다. HPLC용 아세트니트릴, 디클로로메탄(J.T. Baker Co., USA), 생리식염수, 헤파린(중외제약, 한국)을 사용하였다. HPLC System은 Waters 515 HPLC Pump 와 Waters 717 Plus Autosampler를, 검출기로는 Waters 2487 Dual  $\lambda$  Absorbance Detector(이상 Waters, USA)를, 컬럼은 Capcell Pak C18 UG120 5  $\mu$ m(4.6  $\times$  150 mm, Shiseido Fine Chemical, 일본)를, 데이터 처리장치로는 영리과학의 Autochro Win-Chromatography Data System(한국)을 사용하였다.

### 피험자 선정

피험자는 만 19~55세의 건강한 남성 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고, 시험개시 1개월 이내에 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 및 억제 약물을 복용한 사실이 없고 과도한 음주를 하지 않으며, 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 식품의약품안전청의 규정에 따라 모집 공고하고 지원신청서를 받은 후 서울아산병원에서 건강진단을 실시하여 적합판정을 받은 16명을 선정하였다. 피험자의 건강진단은 문진과 내과적인 진찰을 받고 다음과 같은 임상병리 검사를 실시하였다. 혈액병리검사(hemoglobin, hematocrit, platelet, WBC, differential count of WBC), 혈액화학검사(BUN, creatinine, total protein, albumin, sGOT, sGPT, total bilirubin, fasting blood sugar,

total cholesterol, alkaline phosphatase), 뇨검사(specific gravity, colour, pH, glucose, albumin, bilirubin, WBC, RBC), 내과적 검진(기왕력 및 신체검사) 및 심전도 검사를 실시하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은  $68.3 \pm 6.4$  kg, 나이는  $21.6 \pm 2.5$  세이었다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생체이용률 시험을 실시하였다. 피험자들은 시험 시작 12시간 전부터 금식시켰으며 또한 투약 12시간 전부터 채혈종료시까지 피험자의 운동, 흡연, 크산틴계 음료 및 음주 등을 제한 관리하였다.

### 약물투여 및 혈액채취

피험자는 시험 전일 10시에 취침하여 시험 당일 오전 6시에 기상하였으며, 오전 7시 30분에 피험자 등의 상완 정맥 부위에 heparin-locked catheter를 설치하고 blank 혈액으로 각각 10 ml 씩을 채혈하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 염산프로카인아미드 1캡셀(procainamide HCl로서 250 mg)씩을 물 240 ml와 함께 투약하였다.

채혈은 약물의 예상 혈중소실반감기 약 3시간(일본의약품집)을 토대로 반감기의 3배 이상인 10시간 동안 실시하였고, 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8 및 10시간으로 총 13시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 2 ml의 혈액을 빼내어 버리고 약 10 ml의 혈액을 채취하여 피험자 관리 번호와 채혈 시간이 기재되어 있는 vacutainer에 넣었다. 채혈 후 I.V. catheter안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 혈장 분리관에 옮겨 담고 분석 시까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다. 식사에 의한 영향을 배제하기 위하여 투약 전 12시간 이상 절식한 상태에서 투약 후 4시간까지는 금식 상태를 유지시켰으며, 투약 후 4시간 경과시 동일한 점심식사를 섭취하였다.

### 혈장중 프로카인아미드의 분석

혈장중 프로카인아미드의 분석은 기준에 알려진 프로카인아미드 HPLC 분석법<sup>10-12)</sup>을 부분적으로 변경하여 실시하였다. 이동상으로는 3% 아세트니트릴을 함유한 20% 0.075 M 초산나트륨 완충(pH 4.3 with acetic acid) 혼합용액을 사용하고 유속 1 ml/min에서 정량하였다. UV 검출기의 검출과장 선정은 염산프로카인아미드 용액과 내부표준물질로 사용될 카페인 용액의 200 nm 부터 800 nm까지의 각 과장에서 흡광도를 UV spectrophotometer를 사용하여 측정하여 최적의 검출과장(275 nm)을 선택하였다.

염산프로카인아미드 표준품을 증류수에 녹인 용액을 blank 혈장으로 1:9의 비율로 희석하여 1 ml의 혈장중 농도가 프로카인아미드로서 각각 0.05, 0.1, 1, 4, 7 및 10  $\mu\text{g/ml}$ 이 되도록 혈장

시료를 만들었다. 각각의 표준혈장 1 ml에 내부표준물질로 카페인(50 µg/ml) 100 µl를 가한 후 흔들어 섞었다. 여기에 6 ml의 디클로로메탄을 가하고 30초 동안 vortexing하여 추출한 다음 2,500 rpm에서 10 분간 원심분리시켰다. 여기에서 유기용매층을 취하여 깨끗한 시험관에 옮긴 다음 55°C 질소기류하에서 증발·건조시킨 후 잔사를 이동상 1 ml에 용해시킨 후 그 중 50 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 면적비에 대한 프로카인아미드의 면적비로 검량선을 작성하였다.

정밀성은 프로카인아미드와 내부표준물질의 피크면적비의 표준편차를 프로카인아미드와 내부표준물질의 피크면적비의 평균값으로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 정확성은 검량선에 의하여 정량한 농도의 평균값을 기지의 농도로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 감도(정량한계)는 크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 구하였다.

혈장시료의 처리는 혈장 1 ml에 내부표준물질로 카페인(50 µg/ml) 100 µl를 가한 후 검량선 작성시 사용한 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 최종시료 50 µl를 HPLC에 주입하여 프로카인아미드의 농도를 구하였다.

**약동학적지표의 산출**

최고혈중농도(C<sub>max</sub>), 최고혈중농도시점(T<sub>max</sub>), 곡선하면적(AUC), 소실반감기(T<sub>1/2</sub>), 소실상수(K<sub>e</sub>) 등은 식품의약품안전청에서 제작한 BA-Calc 2002 프로그램을 사용하여 구하였다.

**실험 결과**

**분석 조건의 검증**

프로카인아미드와 내부표준물질인 카페인의 흡광도를 scanning

한 결과는 Fig. 1과 같았다. 프로카인아미드는 약 198 nm와 275 nm에서 최대흡광도를 나타내며, 카페인은 약 197 nm와 260 nm에서 최대흡광도를 나타내었다. 따라서 본 연구에서는 UV 검출기의 파장을 275 nm으로 결정하였다.

혈장시료 처리법에 따라 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 크로마토그램은 Fig. 2와 같았으며, 프로카인아미드 피크의 유지시간은 약 2.6분, 내부표준물질 피크의 유지시간은 약 4.4분이었고, 분석조건에서 프로카인아미드 및 내부표준물질(I.S.)은 기타 혈장 성분들과 잘 분리되었다.

Blank 혈장 시료, 50 µg/ml 내부표준물질 100 µl를 spike한 혈장 시료, 0.05(정량한계농도), 0.1, 1, 4, 7 및 10 µg/ml의 표준액과 50 µg/ml 내부표준물질 100 µl를 spike한 혈장 시료를 혈장중 프로카인아미드 분석방법에 의해 검체를 처리한 후 HPLC로 분석하였을 때, 혈장 시료로부터 구한 프로카인아미드의 검량선의 계산식은  $y=0.2376x-0.0052(r^2=0.9999)$ 로 0.05~10 µg/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 내부표준물질과 시험물질의

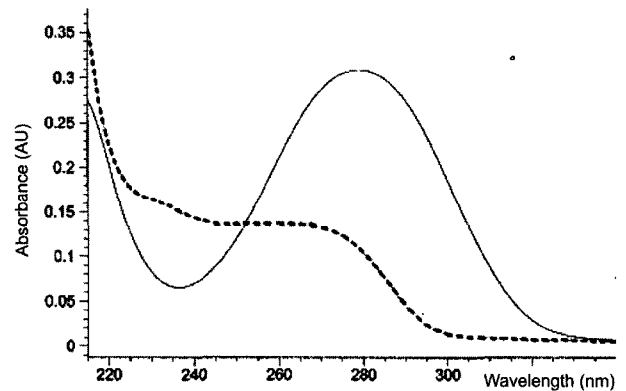


Fig. 1 - Absorbance spectrum of procainamide and caffeine (— : procainamide, .... : caffeine).

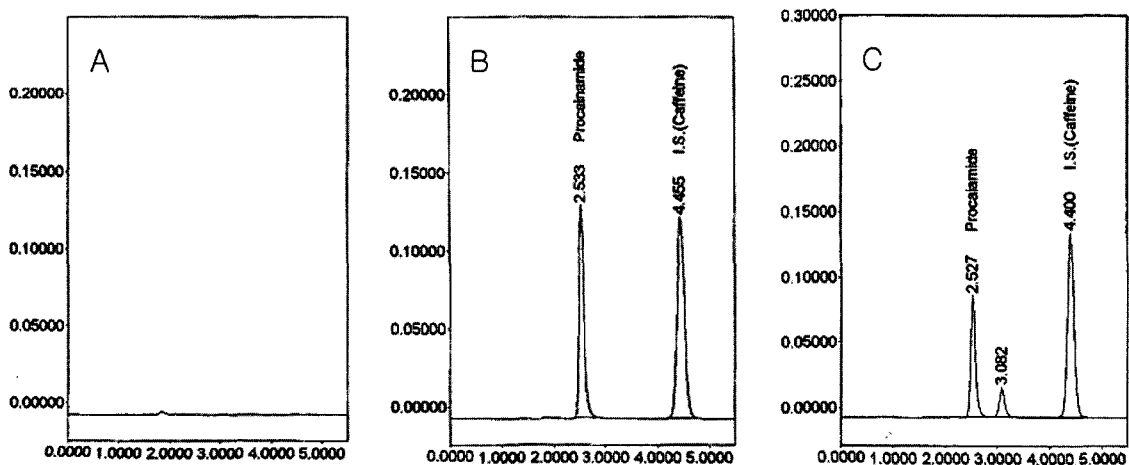


Fig. 2 - HPLC chromatogram of plasma procainamide (A: blank human plasma, B: human plasma spiked with procainamide (5 µg/ml) and I.S. (caffeine 3 µg/ml), C: human plasma sample at 45 min after administration of procainamide HCl 250 mg).

**Table I** – Precision, accuracy and recovery of HPLC assay method for plasma procainamide ( $n=5$  for precision and accuracy,  $n=3$  for recovery)

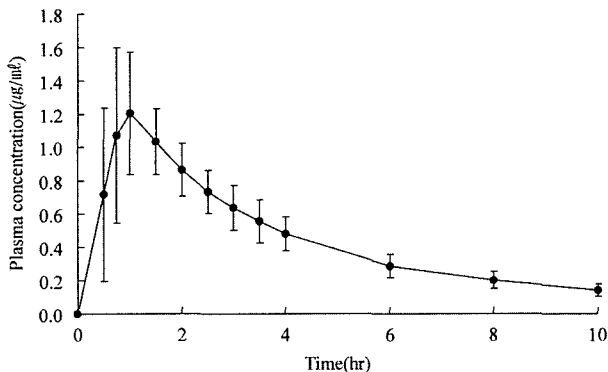
Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Precision (CV%)		Accuracy (%)	Recovery (%)	
	Intra-day	Inter-day		Warfarin	I.S.
0.05	7.40	5.44	108.55	93.44	90.66
0.1	2.68	6.29	94.93	90.58	92.04
1	1.29	1.37	98.00	86.49	87.02
4	2.42	1.20	100.60	92.36	92.81
7	1.83	0.99	100.22	94.34	94.26
10	1.95	0.40	99.82	99.30	98.92
<b>Mean</b>			<b>92.75</b>	<b>92.62</b>	
<b>S.D.</b>			<b>4.24</b>	<b>3.95</b>	

회수율은 각각 92.75와 92.62%이었다. 본 분석 방법의 정밀성 (CV, %)은 일내 정밀성이 3% 이하, 정량한계농도에서의 일내 정밀성은 8% 이하였고, 일간 정밀성은 7% 이하, 정량한계농도에서의 일간 정밀성은 6% 이하였다. 정확성은 94~101%, 정량한계농도에서의 정확성은 109%였다(Table I). 감도(정량한계)는 크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 구하였으며, 0.05  $\mu\text{g/ml}$ 이었다.

이들 결과들을 고려할 때 혈장 중 프로카인아미드에 대한 본 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

### 혈장중 프로카인아미드의 농도추이

각 피험자들에게 염산프로카인아미드를 투여한 후 구한 평균 혈장 중 약물농도-시간 곡선을 Fig. 3에 나타내었는데 경구투여시 프로카인아미드의 흡수속도는 비교적 빨라서 16명의 피험자 중 1명이 투여 후 30분 경과시 최고혈중농도에 도달하였고, 4명이 투여 후 45분 경과시 그리고 6명이 1시간, 5명이 1시간 30분

**Fig. 3** – Plasma concentration of procainamide after oral administration of procainamide HCl 250 mg. Each value represents the Mean $\pm$ S.D. of 16 volunteers.**Table II** – Pharmacokinetic parameters of oral procainamide (250 mg) in 16 Korean volunteers

Parameters	AUC ( $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ )	$C_{\text{max}}$ (ng/ml)	$T_{\text{max}}$ (hr)	$K_e$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$T_{1/2}$ (hr)
Mean	4.58	1.34	1.06	0.228	3.07
S.D.	0.90	0.39	0.34	0.024	0.34

경과시 최고혈중농도에 도달하였으며 10시간 이후에도 최저정량 한계농도 이하로 감소하지 않았다.

### 프로카인아미드의 약동학적 파라메타

각 피험자의 AUC,  $C_{\text{max}}$ ,  $T_{\text{max}}$ ,  $K_e$  및  $T_{1/2}$ 과 같은 생체이용률 파라메타를 BA-Calc 2002 프로그램을 이용하여 구하였으며 그 평균값을 정리하여 Table II에 나타내었다.

경구투여시 프로카인아미드의 흡수속도는 비교적 빨라서 평균 최고혈중농도 도달시간은  $1.06 \pm 0.34$ 시간이었다. 최고혈중농도는 가장 높은 피험자가 2.06  $\mu\text{g/ml}$ 이었으며 가장 낮은 피험자가 0.70  $\mu\text{g/ml}$ 로 약 3배의 차이를 보였으며 평균은  $1.34 \pm 0.39 \mu\text{g/ml}$ 이었다. AUC는 가장 높은 피험자가 6.31  $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 이고 가장 낮은 피험자가 2.78  $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 이었으며 평균은  $4.58 \pm 0.90 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 이었다. 소실상수( $K_e$ )는 평균  $0.228 \pm 0.024 \text{hr}^{-1}$ 이었다. 소실반감기는 가장 느린 피험자가 3.83시간이었으며, 가장 빠른 피험자는 2.6시간이었고, 평균은  $3.07 \pm 0.34$ 시간이었다.

## 고 찰

본 연구에서는 혈장중 프로카인아미드를 효율적으로 분리하고 HPLC를 이용하여 빠르고, 편리하게 효과적으로 정량할 수 있는 새로운 HPLC 분석법을 개발하였다. 디클로로메탄을 사용하여 혈장 중 프로카인아미드와 내부표준물질인 카페인을 분리한 추출법은 수득률이 매우 높고 일정하여 효율성과 편리성이 매우 높은 추출방법임을 확인하였다. 이 방법을 본 실험에서 적용하였을 때 다른 내인성 피이크와 중첩없이 잘 분리되었으며, 측정감도도 프로카인아미드의 혈중농도를 측정하기에 적합하였다.

본 연구에서 16명의 건강한 피험자에게 250 mg의 염산프로카인아미드의 복용시  $T_{\text{max}}$ 는 평균  $1.06 \pm 0.34$ 시간으로 빠른 흡수속도를 나타내었고, 혈장소실반감기는 평균  $3.07 \pm 0.34$ 시간으로 나타났다. 이는 백인들에서  $T_{\text{max}}$ 가 1~2시간이라는 것<sup>2,3</sup>과 비교시 약간 빠른 편이며, 혈장소실반감기는 비교적 짧아 백인들에서 약 2.5~4.1시간 정도<sup>2,4-7</sup>인 것과 비교하여 비슷한 것으로 나타났다.

혈장중 프로카인아미드의 농도는 0.70-2.60  $\mu\text{g/ml}$ (평균:  $1.34 \pm 0.39 \mu\text{g/ml}$ )이었고, AUC는 2.78~6.31  $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ (평균:  $4.58 \pm 0.90 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ )이었다. 이처럼 프로카인아미드는 개인별로 혈중농도(본 연구에서 0.70~2.60  $\mu\text{g/ml}$ )와 생체이용률의 차이가 심할 뿐

아니라, 연구자에 따라서도 변화가 심하다. 이러한 이유는 염산 프로카인아미드가 간의 NAT-2(arylamine N-acetyltransferase)에 의해 N-acetylprocainamide로 대사되어지는데, 아세틸화에 관여하는 이 효소가 다형성을 나타내기 때문인 것으로 사료된다.<sup>13)</sup> 각 인종과 민족, 대상에 따라 약물의 약동학적인 특징의 차이를 좀더 분명히 설명해 줌으로써 일률적인 약물치료를 진행할 경우 예상과는 다르게 최선의 효과를 얻지 못하는 경우가 나타날 수 있음을 말해준다. 따라서 앞으로 환자들의 NAT-2효소의 유전형 분석을 통하여 fast 또는 slow acetylator를 구분하여 각 환자에게 맞는 알맞은 염산프로카인아미드의 용량으로 투여하는 것이 가능함을 시사한다.

### 참고문헌

- 1) Katzung, B. G. : Basic and Clinical Pharmacology. 8th ed., McGraw-Hill Inc., NY, p. 231 (2001).
- 2) Giardina, E. G., Dreyfuss, J., Bigger, J. T., Shaw, J. M. and Schreiber, E. C. : Metabolism of procainamide in normal and cardiac subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* **19**, 339 (1976).
- 3) Giardina, E. G. : Procainamide: clinical pharmacology and efficacy against ventricular arrhythmias. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **432**, 177 (1984).
- 4) Dutcher, J. S., Strong, J. M., Lucas, S. V., Lee, W. K. and Atkinson, A. J. Jr. : Procainamide and N-acetylprocainamide kinetics investigated simultaneously with stable isotope methodology. *Clin. Pharmacol. Ther.* **22**, 447 (1977).
- 5) Gibson, T. P., Lowenthal, D. T., Nelson, H. A. and Briggs, W. A. : Elimination of procainamide in end stage renal failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* **17**, 321 (1975).
- 6) Gibson, T. P., Matusik, E. J. and Briggs, W. A. : N-Acetylprocainamide levels in patients with end-stage renal failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* **19**, 206 (1976).
- 7) Gibson, T. P., Atkinson, A. J. Jr., Matusik, E., Nelson, L. D. and Briggs, W. A. : Kinetics of procainamide and N-acetylprocainamide in renal failure. *Kidney Int.* **12**, 422 (1977).
- 8) Dollery, C. : The Therapeutic Drugs. 2nd ed. Churchill Livingstone, London, p. P215 (1999).
- 9) Du Souich, P. and Erill, S. : Metabolism of procainamide in patients with chronic heart failure, chronic respiratory failure and chronic renal failure. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **14**, 21 (1978).
- 10) Coyle, J. D., MacKichan, J. J., Boudoulas, H. and Lima, J. J. : Reverse-phase liquid chromatography method for measurement of procainamide and three metabolites in serum and urine: percent of dose excreted as deethyl metabolites. *J. Pharm. Sci.* **76**, 402 (1987).
- 11) Jamali, F., Alballa, R. S., Mehvar, R. and Lemko, C. H. : Longer plasma half-life procainamide utilizing a very sensitive high performance liquid chromatography assay. *Ther. Drug. Monit.* **10**, 91 (1988).
- 12) Lessard, E., Fortin, A., Coquet, A., Belanger, P. M., Hamelin, B. A. and Turgeon, J. : Improved high-performance liquid chromatographic assay for the determination of procainamide and its N-acetylated metabolite in plasma: application to a single-dose pharmacokinetics study. *J. Chromatogr. Sci.* **36**, 49 (1998).
- 13) Reidenberg, M. M., Drayer, D. E., Levy, M. and Warner, H. : Polymorphic acetylation procainamide in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* **17**, 722 (1975).