

(以钠盐计), (3)氟康唑 $2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (4)庆大霉素 $1.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ (以硫酸盐计), (5)妥布霉素 $1.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ (以硫酸盐计), (6)阿米卡星 $5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ (以硫酸盐计)。等体积 (5 mL) 的试验药物溶液在一式 3 份的情况下配对置入玻璃容器 (模拟 Y 管加药)。样本在 -25°C 存放 4 h 期间, 对 G-CSF 的活性、药物浓度、pH 以及肉眼可见的物理变化进行分析。G-CSF 活性用体外生物分析, 抗微生物药物浓度用提示稳定性的 HPLC 法或荧光极化免疫分析法测定。

研究结果表明, G-CSF 以较低浓度与庆大霉素混合, 或以较高浓度与亚胺培南-西司他汀混合时, G-CSF 的活性受影响, 其余的混合溶液中 G-CSF 的活性均保持不变。在本研究中抗微生物药物浓度没有明显变化。在任一混合液中未观察到沉淀作用、颜色变化或混浊现象。除了 G-CSF 两种浓度与头孢他啶混合时的 pH 值有所增加外, 其他各组的 pH 变化可以忽略。

在多数情况下, G-CSF 与各种抗微生物药物的混合液放置长达 4 h, 其活性仍然保持; 在所有情况下, 抗微生物药物保持稳定。

(石宁江摘 熊方武校)

135 癫痫病人拉莫三嗪单药治疗的群体药代动力学 [英] / Hussein Z... // *Br J Clin Pharmacol*. -1997, 43(5). -457-465

拉莫三嗪 (lamotrigine, 商品名 Lamictal) 是一种化学结构与现有的抗癫痫药不同的新型抗癫痫药物。通过对新近确诊的癫痫病人, 用拉莫三嗪单药治疗长达 48 周的常规监测血药浓度数据的回顾性分析, 研究了拉莫三嗪的群体药代动力学, 主要是人口统计学因素、剂量、口服避孕药和治疗持续时间对拉莫三嗪药代动力学的影响。

采用的数据来自拉莫三嗪的第三次第 II 期临床试验资料。这三项临床试验均采用多中心、双盲和平行组试验。将拉莫三嗪与苯妥英

新近确认的肝、肾功能正常的癫痫病人。该群体包括 158 例白种人和 5 例亚洲人, 其中 81 例为男性, 82 例为女性, 年龄从 14~76 岁, 体重在 40.5~106.5 kg。在所有三次试验中, 由研究者依据疗效、安全性及血药浓度数据在 4, 6, 8, 12, 18 和 24 周末进行给药剂量调整。血药浓度-时间数据用非线性混合效应模型 (NONMEM) 处理, 结果表明符合具有一级吸收和消除的一室模型。分别对表观口服清除率 (CL_r)、表观分布容积 (V/F) 和吸收速率常数 (K_a) 的个体间差异进行分析。考察了血药浓度的剩余变异率。采用回归模型法探讨了体重、种族、年龄、性别、口服避孕药、剂量和治疗持续时间对 CL_r 的影响, 以及体重、年龄、种族及性别对 V/F 的影响。

结果表明, 体重、年龄、性别、口服避孕药和服抗癫痫药剂量对 CL_r 没有显著性影响。然而, 在 48 周的疗程中, 由于拉莫三嗪的自我诱导引起 CL_r 增加 17.3%, 即从 $1.94 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ 增加到 $2.28 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$, 另外, 在亚洲人中的 CL_r 较白种人低 28.7%, 病人间 CL_r 的总体变异系数为 32%。体重、年龄、种族和性别对 V/F 没有显著性影响, V/F 的最终群体估计值为 77.4 L , 病人间的变异系数为 34%。 K_a 的最终群体估计值为 3.18 h^{-1} 。

上述群体药代动力学参数值与以往在健康受试者和病人身上进行的试验结果一致。虽然种族差异和自我诱导引起清除率的变化会对拉莫三嗪的稳态血药浓度产生中度的影响, 但考虑到拉莫三嗪有大的治疗范围和血药浓度可达 2% 的剩余变异率, 这种影响不可能在临床上表现出显著性差异, 因而, 没有必要对此进行剂量调整。

(葛召恒摘 姚春芳校)

136 肝脏、心脏移植病人的全血环孢素监测方法 [英] / Gulbis B... // *J Pharm Biomed Anal*. -1997, 15(7). -957-962

对全血环孢素 (cyclosporin A, CsA) 浓度进行定期监测。HPLC法具有高选择性, 但费时; 采用单克隆抗体的荧光极化免疫分析 (mFPIA)、酶倍增免疫测定技术 (EMIT) 和放射免疫分析 (RIA) 等方法几乎已取代了 HPLC法。

本文评价了两种免疫分析方法 mFPIA 和 EMIT 测定全血 CsA 母药浓度过高估算的幅度, 及这种过高估算在心脏和肝脏移植受者肝功能减弱情况下, 对治疗范围内 CsA 血药浓度的影响。

3例心脏移植、8例肝脏移植病人在移植后 4 周期间接受监测。每日上午服 CsA 前采集 EDTA 抗凝全血样品, 冷冻于冰箱, 1 周内分析。

常规 mFPIA 方法与 EMIT 方法作比较: 这些方法均按照生产厂家的指示进行操作, 但 mFPIA 方法作小的修改: 校正范围 $50 \sim 1\,000 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 代替 $100 \sim 1\,500 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。1 例肝脏、1 例心脏移植病人采用非特异性多克隆抗体的非特异性 CsA 分析 (pFPIA)。样品制备时以取代的 CsA 为内标, $300 \mu\text{L} \ 2\%$ 硫酸铵提取后, 庚烷洗涤。色谱条件: RP-HPLC, C8 柱 $5 \mu\text{m}$ ($25 \text{ cm} \times 4 \text{ mm id.}$), 柱温 75°C , 流动相为乙腈: 水: 甲醇: 2-异丙醇 = $270: 80: 380: 5$, 流速 $2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, UV 检测波长 210 nm , 用峰高比定量。商品化的全血 CsA 对照水平 1 和水平 2 用于评价 CsA 分析的质量。

实验结果表明, mFPIA 和 EMIT 方法在水平 1、2 的日内变异系数分别为 4.3% 、 4.8% ($n=36$) 和 8.5% 、 7.7% ($n=18$)。

纵向比较研究结果表明, mFPIA 方法所得全血 CsA 浓度显著高于 EMIT 方法 (中位 = $1.4 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)。比较 mFPIA 或 EMIT 与 HPLC 法测定的全血 CsA 结果, 发现 mFPIA 使用的单克隆抗体与 CsA 代谢产物, 尤其是与 CsA 主要代谢产物 AM1 有强烈交互作用。EMIT-CsA 与 HPLC-CsA 相比, 斜率、截距几乎无差别。EMIT-CsA 与 HPLC-CsA 相比, 斜率有较

每例病人的血浆总胆红素、碱性磷酸酶及 γ -谷氨酰转移酶水平均高于参考值的上限, 表明肝功能受损。11 例移植病人肌酸酐浓度恢复正常后, 1 例心脏移植、4 例肝脏移植病人肌酸酐浓度在第 2~28 d 高于参考值的上限 $106 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 表现为肾中毒 ($n=8$)。

纵向研究结果表明, mFPIA 与 EMIT 在心脏、肝脏移植术后估算 CsA 浓度上有差异, mFPIA 对两组病人的 CsA 浓度估算均明显高于 EMIT。mFPIA 使用的单克隆抗体比 EMIT 使用的单克隆抗体有明显的交互作用, 特别是与 AM1。

病人的肝功能受损, 临床上会导致 CsA 代谢物的蓄积。与 EMIT 相比较, mFPIA 对 CsA 浓度要高估 40% , 且个体间、个体内 CsA 浓度变化较大。有些作者报道免疫分析中使用的抗 CsA 抗体与 CsA 代谢物的交互作用可变性大, 根据移植器官不同, 估算 CsA 水平有很大差异。对这些结果的一种解释可能是由于肝功能受损的程度、移植类型、移植后监测时间的不同。所有这些因素会影响血中 CsA 不同代谢物的浓度。特别是那些对 CsA 代谢物排泄能力减弱的病人, 有交互作用的代谢物浓度过高及其可变性, 会导致用 mFPIA 测定 CsA 浓度时的正偏差。这种情况下仅根据 mFPIA 测定结果调整 CsA 治疗剂量是不可靠的, 还应参考测定 CsA 母体化合物特异性较高的方法, 如 EMIT 的测定结果。

本研究发现 8 例病人在移植后早期肌酸酐浓度超过正常值, 在肾功能恢复前后用 mFPIA 和 EMIT 测定 CsA 浓度无明显差异, 此时, 根据 mFPIA 或 EMIT 方法的测定结果, 均可调整 CsA 剂量。

(李小青摘 姚春芳校)