

应用蒙特卡洛模拟法评估伏立康唑临床给药方案^Δ

罗轶凡^{1,2*}, 任利翔³, 孙琦², 姜明燕^{1#}(1.中国医科大学附属第一医院药学部, 沈阳 110001; 2.中国医科大学药学院, 沈阳 110001; 3.沈阳化工研究院安全评价中心, 沈阳 110021)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1907-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.10

摘要 目的: 为伏立康唑临床个体化用药提供参考。方法: 汇总伏立康唑对烟曲霉和白色念珠菌的最低抑菌浓度(MIC)分布情况, 以及伏立康唑在不同人群中的药动学参数, 采用水晶球软件 11.1.2.4 对同一人群不同给药方案 and 不同人群同一给药方案进行蒙特卡洛模拟(MCS), 以达标概率(PTA)和累积反应分数(CFR)为评价指标。结果: 当免疫功能低下儿童的给药剂量为 4、6 mg/kg 时, MIC ≤ 0.125 mg/L 即可满足 PTA > 90%; 当给药剂量增加至 8 mg/kg 时, MIC ≤ 0.25 mg/L 才可满足 PTA > 90%。对于应用相同给药方案(4 mg/kg)的不用人群而言, 免疫功能低下青少年的 MIC ≤ 0.25 mg/L, 健康成年人、造血干细胞移植患者、免疫功能低下成年人的 MIC ≤ 0.5 mg/L 时, 可满足 PTA > 90%。免疫功能低下儿童不同给药剂量(4、6、8 mg/kg)以及给药剂量同为 4 mg/kg 的不同人群(免疫功能低下青少年、健康成年人、造血干细胞移植患者、免疫功能低下成年人)对烟曲霉的 CFR 值分别为 42.53%、58.41%、77.74%、70.16%、89.40%、93.72%、95.42%, 对白色念珠菌的 CFR 值分别为 96.68%、97.13%、97.94%、97.54%、98.07%、98.28%、98.35%。结论: 上述纳入研究的不同人群的各种给药方案均能有效控制白色念珠菌感染, 而对于免疫功能低下儿童和青少年则需适当增加给药剂量以满足烟曲霉感染临床治疗的需要。

关键词 伏立康唑; 药动学/药效学; 蒙特卡洛模拟; 烟曲霉; 白色念珠菌; 给药方案

Clinical Dosage Regimens of Voriconazole Evaluated by Monte Carlo Simulation

LUO Yifan^{1,2}, REN Lixiang³, SUN Qi², JIANG Mingyan¹ (1.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 2.School of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110001, China; 3.Safety Evaluation Center, Shenyang Research Institute of Chemical Industry, Shenyang 110021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical individual medication of voriconazole. METHODS: The distribution of MIC of voriconazole to *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* were summarized as well as the pharmacokinetic parameters

related differences in drug utilisation and adverse drug reaction patterns among patients in a coronary care unit[J]. *Singapore Med J*, 2014, 55(4): 221-228.

[7] Loikas D, Wettermark B, Von Euler M, et al. Differences in drug utilisation between men and women: a cross-sectional analysis of all dispensed drugs in Sweden[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(5): 1-8.

[8] 杨蓉, 常佳丽. 前列地尔联合丹参酮 II_A 治疗早期慢性肾病的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(23): 3237-3239.

[9] 方朝晖, 赵进东, 丁雷, 等. 前列地尔对糖尿病性周围神经病变患者神经传导速度作用的系统评价[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(9): 2058-2061.

[10] Anaissie J, Hellstrom WJ. Clinical use of alprostadil topical cream in patients with erectile dysfunction: a review

Δ 基金项目: 辽宁省科学技术计划(本溪生物医药产业集群项目)(No.2014226033)

* 主管药师。研究方向: 药动学、药理学。电话: 024-83282052。E-mail: luoyifan81@163.com

通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学、药物分析学、药理学。电话: 024-83282052。E-mail: syjmy@126.com

[J]. *Res Rep Urol*, 2016, 8(Issue 1): 123-131.

[11] World Health Organization. *The pursuit of responsible use of medicines*[EB/OL]. [2015-10-01]. http://www.who.int/medicines/publications/responsible_use/en/.

[12] 国家卫生和计划生育委员会. 国家卫生计生委关于落实完善公立医院药品集中采购工作指导意见的通知[EB/OL]. [2015-06-01]. <http://www.moh.gov.cn/yaozs/s3573/201506/36a74780403d4eed96ca93b665620941.shtml>.

[13] 邱有波, 杨拯, 闵金海, 等. 凯时注射液治疗糖尿病肾病的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2010, 10(7): 832-837.

[14] 韩宽怀, 张中伟, 凌光文. 不同剂量前列地尔对大范围肝切除术后患者肝肾功能影响的观察[J]. *人民军医*, 2015, 58(4): 396-397.

[15] Hong L, Jian Z, Shen J. Clinical efficacy of different doses of lipo-prostaglandin E₁ in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(8): 1283-1286.

(收稿日期: 2016-08-16 修回日期: 2016-11-24)

(编辑: 晏妮)

of voriconazole in different populations. Using probability of target attainment (PTA) and cumulative fraction of response (CFR) as indexes, crystal ball software 11.1.2.4 was used for Monte Carlo simulation of different dosage regimens of same population and same dosage regimen of different populations. RESULTS: For children with impaired immunity, when the drug doses of were 4, 6 mg/kg and MIC was lower than 0.125 mg/L, PTA was higher than 90%; when the drug doses was increased to 8 mg/kg and MIC was lower than 0.125 mg/L, PTA was higher than 90%. For different populations receiving same dosage regimens (4 mg/kg), MIC of teenagers with impaired immunity was lower than 0.25 mg/L and those of healthy adults, patients underwent hematopoietic stem cell transplantation and adults with impaired immunity were all lower than 0.5 mg/L, PTA was higher than 90%. CFR to *A. fumigatus* were 42.53%, 58.41%, 77.74%, 70.16%, 89.40%, 93.72%, 95.42% and CFR to *C. albicans* were 96.68%, 97.13%, 97.94%, 97.54%, 98.07%, 98.28%, 98.35% among children with impaired immunity receiving different drug doses (4, 6, 8 mg/kg) and different populations receiving drug dose of 4 mg/kg (teenagers with impaired immunity, healthy adults, patients underwent hematopoietic stem cell transplantation, adults with impaired immunity). CONCLUSIONS: Various dosage regimens of different populations included in this study could effectively control *C. albicans* infection. It is necessary to increase the drug dose of children and teenagers with impaired immunity in order to meet the needs of *A. fumigatus* infection treatment.

KEYWORDS Voriconazole; Pharmacokinetics/pharmacodynamics; Monte Carlo simulation; *Aspergillus fumigatus*; *Candida albicans*; Dosage regimens

伏立康唑(Voriconazole)是氟康唑的衍生物,是由美国辉瑞公司研制开发的第二代三唑类广谱抗真菌药。相对于临床上其他的抗真菌药,该药具有抗菌谱更广、抗菌效力更强的特点^[1]。伏立康唑通过抑制真菌中细胞色素 P₄₅₀(CYP)依赖性 14 α -甾醇去甲基酶的活性,抑制麦角甾醇的生物合成,改变真菌膜脂质成分和膜相关细胞功能,抑制真菌的生长,从而起到杀灭真菌的作用^[2]。伏立康唑主要用于治疗侵袭性曲霉病、非中性粒细胞减少患者的念珠菌血症、对氟康唑耐药的念珠菌引起的严重侵袭性感染(包括克柔念珠菌)以及由足放线病菌属和镰刀菌属引起的严重感染^[2];同时,该药对新生隐球菌的抗菌活性较氟康唑和伊曲康唑好,且对临床上难以治疗的烟曲霉感染也有较好的疗效^[3]。

伏立康唑在临床上主要有口服和静脉滴注 2 种剂型。口服或静脉给药后约 5 d 达稳态血药浓度,吸收迅速且完全,生物利用度达 90% 以上^[4-5]。伏立康唑是 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 酶的底物,同时也是这 3 种酶的抑制剂,与多种药物合用时均有明显的药物间相互作用,其血药浓度可受多种药物的影响^[6]。由于 CYP2C19 酶具有遗传多态性,且有快慢代谢之分,故个体间差异也较大^[7-8]。伏立康唑作为一种新型抗真菌药,其药动学/药效学(Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, PK/PD)研究资料尚不完整。鉴于此,本研究借助 PK/PD 理论,以化疗、再生障碍性贫血、造血干细胞移植所致免疫功能低下等人群为研究对象,应用蒙特卡罗模拟(Monte Carlo simulation, MCS)的方法,评价伏立康唑治疗烟曲霉和白色念珠菌感染的临床给药方案,以期临床个体化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 药敏试验

根据文献[9-10],汇总伏立康唑对烟曲霉和白色念珠菌的最低抑菌浓度(Minimum inhibitory concentration, MIC)分布情况。

1.2 给药方案

参照相关治疗指南^[11-12],给药方案均为每日 2 次静脉给药,其中免疫功能低下儿童(2~12 岁)单次给药剂量分别为 4、6、8 mg/kg;免疫功能低下青少年(12~16 岁)、健康成年人、造血干细胞移植的患者和免疫功能低下成年人单次给药剂量为 4 mg/kg(免疫功能低下是指患者体内中性粒细胞数低于 500 μL^{-1})。

1.3 PK 参数检索

以“pharmacokinetics”“voriconazole”“药动学”“血药浓度”“伏立康唑”等为检索词,检索 2000—2015 年 PubMed、中国知网(CNKI)、维普、万方等数据库,查找和筛选有关伏立康唑人体 PK 研究的文献,提取出用于本研究的主要 PK 参数。

1.4 MCS 方法

本研究采用美国 Oracle 公司(<http://www.oracle.com>)研制的水晶球软件(Crystal Ball)11.1.2.4 对烟曲霉和白色念珠菌的不同给药方案进行 10 000 次 MCS。选用 $f\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC} > 25$ 作为伏立康唑用于治疗烟曲霉和白色念珠菌感染有效的评价指标($f\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 是指血浆游离药物浓度-时间曲线下面积,可根据伏立康唑血浆蛋白结合率计算得到)^[13-14],以能达到达标概率(Probability of target attainment, PTA) > 90% 或累积反应分数(Cumulative fraction of response, CFR) > 90% 的治疗方案为抗菌药物治疗的合理选择,该方案可实现较好的治疗效果^[15]。其中,PTA 用于反映抗菌药物对特定 MIC 值的目标获得概率,CFR 主要用于反映抗菌药物对 MIC 值群体达到某一目标的累积分数^[16],两者关系为:

$$\text{CFR} = \sum_{i=1}^n \text{PTA}_i \times F_i$$

式中, i 为菌株 MIC 值由低到高的分类; F_i 为菌株各个 MIC 值分布的百分比。

2 结果

2.1 MIC 分布

伏立康唑对烟曲霉和白色念珠菌 MIC 值的分布情况见表 1。其中,烟曲霉 MIC 值集中在 0.25~0.5 mg/L,

白色念珠菌MIC值则集中在0.015~0.03 mg/L。

表1 伏立康唑对烟曲霉和白色念珠菌MIC值的分布情况(%)

Tab 1 Distribution of MIC of voriconazole to *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* (%)

菌种	分离菌株数	MIC,mg/L										
		0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0
烟曲霉	2 778	-	0.04	0.58	4.43	42.94	39.27	10.48	1.40	0.61	0.25	-
白色念珠菌	1 898	89.36	2.37	1.69	1.53	1.79	1.00	0.74	0.26	0.13	0.37	0.79

注：“-”为无数据

Note:“-” means no data

2.2 PK参数

主要PK参数详见表2、表3。

表2 免疫功能低下儿童不同给药方案的PK参数

Tab 2 PK parameters of different dosage regimens for children with impaired immunity

人群	给药剂量,mg/kg	AUC _{0-12h} ,mg·h/L	血浆蛋白结合率,%	文献来源
免疫功能低下儿童	4	11.83±8.87	58	Walsh TJ等 ^[7]
	6	17.25±13.8		
	8	29.78±24.42		

表3 相同给药方案下不同人群的PK参数

Tab 3 PK parameters of same dosage regimen for different populations

人群	给药剂量,mg/kg	AUC _{0-12h} ,mg·h/L	血浆蛋白结合率,%	文献来源
免疫功能低下青少年	4	22.40±16.35	58	Driscoll TA等 ^[18]
健康成年人	4	29.47±11.71	58	陈江飞等 ^[19]
造血干细胞移植患者	4	33.81±5.54	58	Brüggemann RJ等 ^[20]
免疫功能低下成年人	4	38.70±16.86	58	Michael C等 ^[21]

2.3 MCS结果

当免疫功能低下儿童的给药剂量为4、6 mg/kg时, MIC≤0.125 mg/L即可满足PTA>90%;当给药剂量增加至8 mg/kg时, MIC≤0.25 mg/L即可满足PTA>90%, 详见图1。

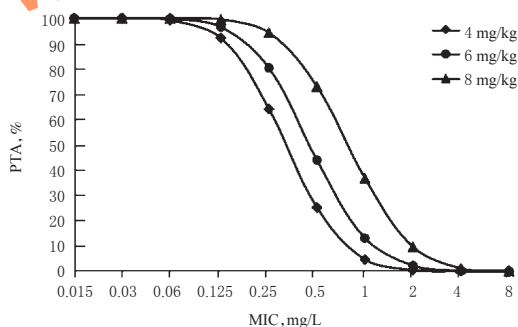


图1 免疫功能低下儿童不同给药方案的PTA值

Fig 1 PTA values of different dosage regimens for children with impaired immunity

对于应用相同给药方案(4 mg/kg)的不同人群而言, 免疫功能低下青少年的MIC≤0.25 mg/L时, 可满足PTA>90%;健康成年人、造血干细胞移植患者、免疫功能低下成年人的MIC≤0.5 mg/L时, 可满足PTA>90%, 详见图2。

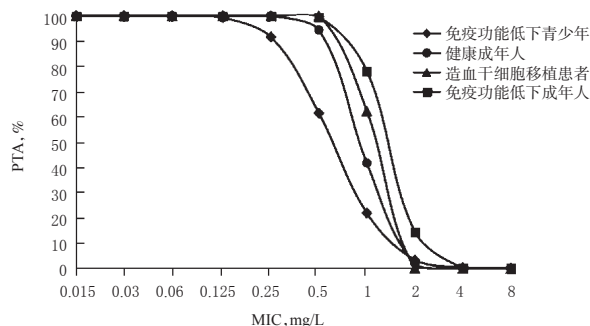


图2 相同给药方案下不同人群的PTA值

Fig 2 PTA values of same dosage regimen for different populations

免疫功能低下儿童的3种给药方案(4、6、8 mg/kg)以及给药方案同为4 mg/kg的不同人群(免疫功能低下青少年、健康成年人、造血干细胞移植患者、免疫功能低下成年人)对烟曲霉和白色念珠菌的CFR值见表4。

表4 伏立康唑不同给药方案对烟曲霉和白色念珠菌的CFR值(%)

Tab 4 CFR values of different dosage regimens for voriconazole to *A. fumigatus* and *C. albicans* (%)

菌种	免疫功能低下儿童			免疫功能低下青少年	健康成年人	造血干细胞移植患者	免疫功能低下成年人
	4 mg/kg	6 mg/kg	8 mg/kg				
烟曲霉	42.53	58.41	77.74	70.16	89.40	93.72	95.42
白色念珠菌	96.68	97.13	97.94	97.54	98.07	98.28	98.35

3 讨论

PK和PD是临床药理学的重要组成部分。PK反映的是机体对药物的处置过程,即药物在体内吸收、分布、代谢、排泄随时间变化的动态过程;PD研究的是血药浓度与药物效应之间的相关性,反映的是药物对机体产生的生物效应,包括药物的治疗作用和不良反应。

MIC可在一定程度上反映抗菌药物对某一菌种所有分离株的敏感性,因此常作为衡量抗菌药物活性大小的重要指标。但由于其测定方法是将菌株置于固定的药物浓度中,而实际上体内抗菌药物的浓度是连续变化的,因此不能反映抗菌药物灭菌的动态过程。PK/PD可将PK、PD参数有机结合,通过选择相应的疗效指标,对抗菌药物的疗效进行评价^[22]。

进行PK/PD研究常用的方法为MCS。该法是一种计算机随机模拟方法,通过设定随机过程来计算参数的估算量和统计量,进而研究其分布特征的方法。MCS是以统计理论和概率为指导的一类非常重要的数值计算方法,是用于评价某一给药方案对某一病原菌感染的治疗是否合适的一种方式。美国OPTAMA计划就是利用此方法与群体PK模型相结合,针对国家、地区、医院制订合适、标准的给药方案^[23]。MCS通常以PTA和CFR作为评价指标。

近些年,由于免疫抑制剂在临床中的广泛应用以及肿瘤放、化疗的普遍开展,真菌感染患者已越来越多,且

侵袭性真菌感染以白色念珠菌和烟曲霉居多,其中前者约占50%以上^[24]。同时,随着唑类抗真菌药物如氟康唑等的广泛应用,真菌的耐药性问题也日益严重。因此,本研究选择化疗、再生障碍性贫血以及造血干细胞移植所致免疫功能低下患者等人群为研究对象,评价伏立康唑对此类患者烟曲霉和白色念珠菌所致感染的治疗效果,以期为其临床给药方案的优化提供理论依据。

本研究结果显示,对于烟曲霉引起的感染,免疫功能低下儿童在3种给药剂量下均未能达到理想的治疗效果(CRF<90%);给药剂量同为4 mg/kg时,免疫功能低下青少年由于血浆药物暴露量较低也未能达到较好的治疗效果(CRF<90%);造血干细胞移植患者和免疫功能低下成年人的血浆药物暴露量均高于健康成年人,故前者在此剂量下均可满足临床治疗的需求(CRF>90%)。有文献报道,在相同给药剂量下,儿童的血浆药物暴露量约为成人的1/3,故在给药剂量同为4 mg/kg时,免疫功能低下儿童并未实现较好的治疗效果,而成人疗效尚可^[9]。因此,为了达到与成人相同的治疗效果,可适当提高儿童的给药剂量。对于白色念珠菌引起的感染,不同给药剂量的免疫功能低下儿童以及给药剂量同为4 mg/kg的4种人群均可获得较好的治疗效果(CRF>90%),这可能由于伏立康唑对白色念珠菌的MIC值主要集中在0.015~0.03 mg/L,相对较低,故治疗效果较好。

本研究考察了不同年龄段免疫功能低下患者等人群应用伏立康唑治疗烟曲霉和白色念珠菌感染的效果。结果显示,本研究纳入的不同人群的各种给药方案均能有效控制白色念珠菌感染,而对于免疫功能低下儿童和青少年则需适当增加给药剂量以满足烟曲霉感染临床治疗的需要。但由于本研究中PK等相关数据并非试验所得,且也仅对静脉给药的部分特殊患者的临床给药方案进行了分析与评估,故尚有待于后续研究的进一步完善。

参考文献

- [1] 郭天阳,杜安通,杨雅骊,等. 第二代三唑类抗真菌药物的研究进展[J]. 世界临床药物,2014,35(12):715-718.
- [2] 朱慧芳,董亚琳,尤海生,等. 伏立康唑的药动学/药效学及其药物监测[J]. 中国新药与临床杂志,2012,31(7):367-372.
- [3] 曹永兵,张磊,王彦,等. 伏立康唑及其临床应用[J]. 中国新药与临床杂志,2005,24(4):330-332.
- [4] Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole[J]. *Clin Pharmacokinet*,2006,45(7):649-663.
- [5] Larru B, Zaoutis TE. Newer antifungal agents[J]. *Curr Opin Pediatr*,2013,25(1):110-115.
- [6] Hyland R, Jones BC, Smith DA. Identification of the cytochrome P₄₅₀ enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole[J]. *Drug Metab Dispos*,2003,31(5):540-547.
- [7] 邵贝贝,赵宁民,段虹飞,等. 基于基因多态性的伏立康唑药代动力学研究状况[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(7):663-666.
- [8] 张金杰,吕文文,魏传梅. 伏立康唑临床应用个体差异影响因素的文献分析[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(14):1220-1224.
- [9] Liao S, Ge T, Zhu L, et al. A pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of a standard voriconazole regimen in different CYP2C19 genotypes by Monte Carlo simulation [J]. *Pharmazie*,2015,70(5):306-309.
- [10] Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Cuesta I, et al. Frequency of voriconazole resistance in vitro among Spanish clinical isolates of *Candida* spp. According to breakpoints established by the Antifungal Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55 (4) : 1794-1797.
- [11] 唐晓丹,李光辉. 曲霉病的治疗:美国感染病学会临床实用指南[J]. 中国感染与化疗杂志,2008,8(3):161-166.
- [12] 周颖杰,李光辉. 美国感染病学会念珠菌病治疗指南[J]. 中国感染与化疗杂志,2006,6(3):203-208.
- [13] Andes D, Marchillo K, Stamstad T, et al. In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new triazole, voriconazole, in a murine candidiasis model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2003,47(10):3165-3169.
- [14] Serena C, Gilgado F, Mariné M, et al. Efficacy of voriconazole in a guinea pig model of invasive trichosporonosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50 (6) : 2240-2243.
- [15] Mouton JW, Dudley MN, Cars O, et al. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update[J]. *J Antimicrob Chemother*,2005,55(5):601-607.
- [16] Wang H, Zhang B, Ni Y, et al. Pharmacodynamic target attainment of seven antimicrobials against Gram-negative bacteria collected from China in 2003 and 2004[J]. *Int J Antimicrob Agents*,2007,30(5):452-457.
- [17] Walsh TJ, Driscoll T, Milligan PA, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of voriconazole in immunocompromised children[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010,54(10):4116-4123.
- [18] Driscoll TA, Frangoul H, Nemecek ER, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised adolescents and healthy adults[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011,55(12):5780-5789.
- [19] 陈江飞,苗彩云,徐萍. 抗真菌药伏立康唑的临床药代动力学研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2015,20(9):1072-1080.
- [20] Brüggemann RJ, Blijlevens NM, Burger DM, et al. Pharmacokinetics and safety of 14 days intravenous voriconazole in allogeneic haematopoietic stem cell transplant re-

左乙拉西坦注射液与3种注射液的配伍稳定性考察

黄凤玲*, 宋艳霞, 李直, 马晓黎, 杨明波, 李波[#](抗生素研究与再评价四川省重点实验室/成都大学四川抗菌素工业研究所, 成都 610052)

中图分类号 R969.2;R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1911-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.11

摘要 目的:考察左乙拉西坦(Lev)注射液与3种注射液的配伍稳定性。方法:取Lev注射液各1 000 mg分别与0.9%氯化钠注射液100 mL、5%葡萄糖注射液100 mL和乳酸钠林格注射液100 mL配伍,在25℃未避光条件下,分别于配制后24 h不同时间点观察各配伍液的颜色和澄清度,测定其pH值和不溶性微粒数,并采用高效液相色谱法测定各配伍液中相关杂质(杂质A、B、C、D和2-羟基吡啶)和Lev的含量。结果:在上述条件下,各配伍液在24 h内均为无色澄清液体,pH值无明显变化(RSD<1%,n=7),不溶性微粒数均未超出2015年版《中国药典》规定的范围;未检出杂质B和杂质C,其余杂质的含量均符合国外各药典的限度要求;Lev的相对百分含量无明显变化(RSD<1%,n=7)。结论:Lev注射液与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液和乳酸钠林格注射液配伍后,在25℃未避光条件下24 h内保持稳定。

关键词 左乙拉西坦注射液;氯化钠注射液;葡萄糖注射液;乳酸钠林格注射液;配伍;稳定性;高效液相色谱法

Compatible Stability of Levetiracetam Injection with Three Injections

HUANG Fengling, SONG Yanxia, LI Zhi, MA Xiaoli, YANG Mingbo, LI Bo (Sichuan Provincial Key Laboratory of Antibiotics Research and Re-evaluation/Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, Chengdu University, Chengdu 610052, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the compatible stability of Levetiracetam (Lev) injection with 3 injections. METHODS: Each Lev injection 1 000 mg mixed with 0.9% Sodium chloride injection 100 mL, 5% Glucose injection 100 mL or Sodium lactate Ringer's injection 100 mL respectively. Under the light condition, at 25 °C, the color and clarification degree of mixtures were observed at different time points within 24 h after mixing; pH value and the number of insoluble particles were determined. The contents of related impurities (impurity A, B, C, D, 2-hydroxypyridine) and Lev in mixtures were determined by HPLC. RESULTS: Under above condition, all mixtures were colorless clear liquid within 24 h; pH value had no significant change (RSD<1%, n=7); the number of insoluble particles was no more than the range stated in *Chinese Pharmacopoeia* (2015 edition). Impurity B and C were not detected; the contents of other impurities were in line with the requirements of foreign pharmacopoeia. No marked change was noted for relative content of Lev (RSD<1%, n=7). CONCLUSIONS: After mixing with 0.9% Sodium chloride injection, 5% Glucose injection or Sodium lactate Ringer's injection, Lev injection keep stable at 25 °C within 24 h under the light condition.

KEYWORDS Levetiracetam injection; Sodium chloride injection; Glucose injection; Sodium lactate Ringer's injection; Compatibility; Stability; HPLC

左乙拉西坦(Levetiracetam, Lev)为吡咯烷酮衍生物,于2000年4月获FDA批准上市,主要用于治疗局限性和继发性全身性癫痫,具有较强的抗癫痫作用,可有效地控制癫痫发作^[1-4]。目前,Lev注射液的原研制剂(商品名:Keppra)尚未获准进入我国市场,国产Lev注射液

也正在进行生产报批。鉴于此,本研究参考美国药典(USP)的方法^[5],对国产Lev注射液与3种常用注射液[0.9%氯化钠注射液(0.9%NS)、5%葡萄糖注射液(5%GS)和乳酸钠林格注射液]的配伍稳定性进行考察,以期为其质量管理和临床应用提供参考。

ipients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65 (1) : 107-113.

[21] Michael C, Bierbach U, Frenzel K, et al. Voriconazole pharmacokinetics and safety in immunocompromised children compared to adult patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(8) : 3225-3232.

* 硕士研究生。研究方向:药品质量控制。电话:028-84216020。E-mail:260396601@qq.com

通信作者:研究员,硕士生导师。研究方向:药品质量控制。电话:028-84216020。E-mail:ckcdlibo@163.com

[22] 杨帆. 蒙特卡罗模拟法在抗微生物药物药动学和药效学研究中的应用[J]. *抗感染药学*, 2010, 7(1): 15-18.

[23] Sun HK, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamics of antimicrobials for the empirical treatment of nosocomial pneumonia: a report from the OPTAMA Program[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(10) : 2222-2227.

[24] 李梦,廖万清. 侵袭性真菌感染治疗新进展[J]. *中国真菌学杂志*, 2012, 7(1): 47-51.

(收稿日期:2016-05-17 修回日期:2017-02-10)

(编辑:张元媛)