

用微量检测联合 HPLC – MS/MS 法测定癫痫 儿童血浆中唑尼沙胺浓度

Determination of zonisamide in epilepsy children by micro – detection technology combined with HPLC – MS/MS

马英华^{1,2}, 秦亚彬^{1,2}, 白冰^{1,2},
张硕^{1,2}, 赵宜乐^{1,2}

(1. 河北省儿童医院 药学部, 河北 石家庄
050031; 2. 河北省儿童健康与疾病临床医学研究
中心, 河北 石家庄 050031)

MA Ying – hua^{1,2}, QIN Ya – bin^{1,2},
BAI Bing^{1,2}, ZHANG Shuo^{1,2},
ZHAO Yi – le^{1,2}

(1. Department of Pharmacy, Children's
Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang
050031, Hebei Province, China; 2. Hebei
Provincial Clinical Research Center for
Child Health and Disease, Shijiazhuang
050031, Hebei Province, China)

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划资助
项目 (20250802)

作者简介: 马英华 (1991 –), 女, 主管药师, 主要
从事临床药学和儿童药物治疗监测
研究

通信作者: 马英华, 主管药师

MP: 15303317913

E – mail: 502487490@qq.com

摘要:目的 建立微量检测技术结合液相色谱 – 质谱联用法 (HPLC – MS/MS) 测定癫痫儿童血浆中唑尼沙胺的浓度。方法 取血浆样本 10 μL 经有机溶剂沉淀蛋白进行前处理, 采用反相色谱柱, 流动相: 0.075% 甲酸 – 2 mmol $\cdot \text{L}^{-1}$ 乙酸铵 – 水 (A) 和甲醇 (B) 进行梯度洗脱, 流速为 0.45 mL $\cdot \text{min}^{-1}$, 柱温为 50 $^{\circ}\text{C}$, 进样量为 1 μL 。定量方法采用内标法, 内标为唑尼沙胺 – $^{15}\text{N} - \text{D}_4$ 。采用正离子电喷雾离子源, 多反应监测模式扫描。考察该方法的专属性、标准曲线、定量下限、准确度和精密度、残留效应、提取回收率、基质效应和稳定性。结果 唑尼沙胺和内标的保留时间均为 1.25 min, 在其保留时间内无内源性物质干扰。血浆样品中唑尼沙胺在 1 ~ 62.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 线性范围内关系良好 ($r = 0.9997$), 定量下限为 1 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。批内和批间准确度为 97.75% ~ 107.95%, 准确度标准误均 $\leq 7.95\%$, 精密度相对标准偏差均 $\leq 4.84\%$, 不受血浆基质的影响, 稳定性良好, 均符合 ICH M10《生物分析方法验证指导原则》要求。结论 本方法微量采血、操作简便、高效快速, 可用于临床癫痫患儿的唑尼沙胺日常治疗药物监测。

关键词: 唑尼沙胺; 液相色谱 – 质谱联用法; 微量检测技术; 治疗药物监测; 儿童

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.02.013

中图分类号: R917 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)02-0231-06

Abstract: Objective To establish a method for determination of zonisamide in plasma of epileptic children by micro – detection technology combined with high performance liquid chromatography – mass spectrometry (HPLC – MS/MS). **Methods** 10 μL of plasma samples were pre – treated by precipitation protein method with organic solvent. Reversed – phase chromatographic columns were adopted. Flow phase: 0.075% formic acid – 2 mmol $\cdot \text{L}^{-1}$ ammonium acetate – water (A) and methanol (B), gradient elution; flow speed: 0.45 mL $\cdot \text{min}^{-1}$; injection volume: 1 μL . The quantitative method adopted the internal standard method, and the isotope internal standard was zonisamide – $^{15}\text{N} - \text{D}_4$. Ion source was electric spray ion (ESI) source, multireaction monitoring (MRM) mode for quantitative analysis, using positive ion monitoring mode. The specificity, standard curve, lower limit of quantitation (LLOQ), residual effect, precision, matrix effects, extraction recovery and stability were investigated. **Results** The retention times of zonisamide and its internal standard were both 1.25 min, and there was no interference from endogenous substances within the retention time. The linear range of zonisamide was 1 – 62.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r = 0.9997$),

and LLOQ was $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. The intra-day and inter-day precision RSD was equal or less than 4.84%, and the accuracy ranges from 97.75%–107.95%, with good stability, and this method was not affected by common matrix.

Conclusion This method involves micro-blood collection, which is simple to operate, highly efficient and rapid, and can be used for the monitoring of daily therapeutic drugs in children with epilepsy in clinical practice.

Key words: zonisamide; HPLC-MS/MS; micro-detection technology; therapeutic drug monitoring; children

唑尼沙胺属于苯并恶唑类新型广谱抗癫痫药,作为6岁及以上人群的伴或不伴继发性泛化局灶性癫痫的辅助治疗药物^[1-2]。唑尼沙胺在肝脏中的代谢主要由CYP3A4介导,儿童患者由于代谢酶的不成熟,对唑尼沙胺的清除率相较于成人表现更高,因此可能有更低的血药浓度^[3]。对于联用CYP3A4酶诱导或抑制的药物也会对其血药浓度产生影响^[4-5]。据文献报道^[6-8],食欲下降和体重减轻是唑尼沙胺最明显的不良反应轻,其血药浓度与体重密切相关,体重偏小的患者似乎具有较高的稳态血药浓度,对处于不同年龄阶段生长发育的儿童群体,定期监测唑尼沙胺的血药浓度可以平衡疗效和安全性的最大化^[3]。微量检测技术所需样本量少(一般血浆小于50微升),能够降低样本浪费,该方法对于定期监测血药浓度的癫痫儿童,减少了儿童患者抽血时的痛苦和心理负担,同时样本量的减少也降低了因采血困难造成的重复采血风险^[9-10]。相较于目前已发表的相关文献^[11-14],本研究建立的微量检测法-HPLC-MS/MS测定儿童血浆中唑尼沙胺的浓度方法,聚焦癫痫儿童这一特殊检测对象,针对儿童有限样本量采用微量检测,采用稳定同位素规避基质效应干扰,该方法更贴合儿科临床唑尼沙胺治疗药物监测的实际需求,可为癫痫儿童的个体化用药提供更精准、高效的技术支持。

材料、对象与方法

1 药品试剂与仪器

药品 唑尼沙胺标准品,纯度:99.1%,批号:101014-200801,购自中国药品生物制品检定所;唑尼沙胺-¹⁵N-D₄对照品,纯度:98.0%,批号:200289Z-SL-01,购自美国STD standardpharm公司。

试剂 甲醇[色谱级,Fisher chemical,赛默飞世尔科技(中国)有限公司],甲酸[色谱级,Mreda technology inc,USA],水为屈臣氏纯净水[屈臣氏食品饮料有限公司,广州]。

仪器 Triple Quad™ 4 500MD液相色谱串联质谱检测系统(AB SCIEX公司产品);Jasper日本岛津液

相色谱仪;Analyst® 1.6.3 MD软件(AB SCIEX公司产品)。300C型医用离心机和R20型高速冷冻离心机,均为北京白洋医疗器械有限公司产品。Explorer®电子分析天平,美国Ohaus公司产品。

2 受试者选择

本研究共纳入30例儿童癫痫患者(来源:河北省儿童医院),男12例,女18例,年龄1.40~16.90岁(8.90 ± 4.56),体重9.0~73.0 kg(33.75 ± 18.51),给予个体化调整的唑尼沙胺维持剂量(20~300 mg/day)。本研究经河北省儿童医院伦理委员会批准[批准文号:202497]。

3 治疗方法与血样采集

所有患儿规律口服唑尼沙胺至少两周维持剂量(达稳态),于下一次计划给药前(谷浓度时刻)采集静脉血0.2~0.5 mL置于抗凝血离心管中。血样简单离心得血浆($1610 \times g, 5 \text{ min}$),置于-80℃冰箱保存待测。

4 测定方法、溶液配制与样品处理

色谱条件 色谱柱: Hypersil GOLD™ 色谱柱($2.1 \text{ mm} \times 50 \text{ mm}, 3 \mu\text{m}$),以0.075%甲酸-2 mmol·L⁻¹乙酸铵-水(A)和甲醇(B)为流动相,柱温:50℃,自动进样器温度:4℃,流速:0.45 mL·min⁻¹,进样量:1 μL。梯度洗脱程序:0~0.2 min,85% A;0.2~0.5 min,85%~55% A;0.5~1.3 min,55%~30% A;1.3~1.5 min,30%~5% A;1.5~1.71 min,5% A;1.71~1.72 min,5%~85% A;1.72~2.5 min,85% A。

质谱条件 电喷雾离子源,正离子模式和多反应离子监测模式扫描,喷雾气压力:5 500 V,离子源温度550℃,雾化气:50 psi;加热气:50 psi;气帘气:20 psi。唑尼沙胺质谱监测离子对为 m/z 213.1→132.1,其解簇电压为82 V,碰撞能量为19 V;唑尼沙胺-¹⁵N-D₄质谱监测离子对为 m/z 218.1→136.2,其解簇电压为68 V,碰撞能量为21 V。唑尼沙胺和同位素内标的化学结构和质谱图见图1。

溶液配制 准确称取适量对照品于容量瓶中,甲醇溶解唑尼沙胺和唑尼沙胺-¹⁵N-D₄,定容并超声助溶,分别得质量浓度为2.00 mg·mL⁻¹和1.00 mg·mL⁻¹的储备液。唑尼沙胺储备液用甲醇精

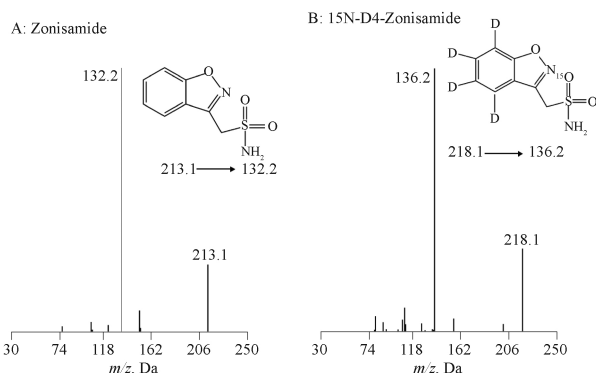


图1 唑尼沙胺(A)及内标(B)的二级质谱图

Figure 1 Positive MS₂-spectras of zonisamide and its internal standards

密稀释得质量浓度为 10、25、50、100、200、400、625 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准工作液和质量浓度为 20、125、500 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的质控工作溶液。内标储备液用甲醇稀释得质量浓度为 5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的内标工作液。

标准曲线和质控样品制备 在离心管中加入系列标准曲线和质控工作溶液 10 μL 和空白血浆 90 μL , 涡旋混匀, 得唑尼沙胺质量浓度为 1.0、2.5、5、10、20、40、62.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准含药样品和质控样品(质量浓度分别为 2、12.5、50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)。

样品处理 精密吸取血浆样品 10 μL 于离心管, 加入 100 μL 内标工作液进行蛋白沉淀, 涡旋 1 min 后离心 10 min (13680 $\times g$, 4 $^{\circ}\text{C}$), 取上清液进 LC-MS/MS 分析。

5 方法学考察

专属性 取来源不同的 6 份空白血浆和定量下限质控样品, 按“样品处理”方法操作后得到相应色谱图。

标准曲线和定量下限 (LLOQ) 标准含药样品和质控样品按“样品处理”项下方法分析处理。定量方法采用内标法, 拟合标准曲线参数采用加权 ($W=1/x^2$) 最小二乘法, 得 $y=ax+b$ 的线性回归方程, 其中 x 为分析物浓度, y 为分析物与内标的峰面积之比。通过方程回算待测物浓度。应用 HPLC-MS/MS 方法进行生物样本定量分析时, 通常要求标准曲线的相关系数 $r>0.99$, 以确保线性关系的可靠性。定量下限 (lower limit of quantitation, LLOQ) 的信噪比 (S/N) 远大于 10。

精密度与准确度 将 LLOQ、低、中和高质控样品均按“样品处理”项下方法操作, 每个维度的浓度平行操作 6 份, 测定 3 个分析批 (3 天内), 考察批内和批间的精密度和准确度。一般用相对标准偏差 (relative

standard deviation, RSD) 代表精密度, 相对误差 (relative error, RE) 代表准确度, 根据 ICH M10《生物分析方法验证指导原则》规定, RE 和 RSD 均不得超过 15%, LLOQ 的 RSD 不得超过 20%。

提取回收率 低、中和高质控样品 (各 6 份) 按“样品处理”项下处理操作, 上机检测并记录峰面积; 另取空白血浆 (各 6 份), 除不加内标按“样品处理”项下处理操作, 取上清液加入相应浓度的低、中和高质控工作溶液和内标溶液, 混匀, 上机检测记录峰面积, 计算相应峰面积比值即为提取回收率。根据《美国药典》(2018 年版), RSD 不超过 15% 即符合要求。

残留效应 考察定量上限样品之后空白样品中的唑尼沙胺的残留效应, 以峰面积计算残留, 根据 ICH M10《生物分析方法验证指导原则》要求待分析物残留不超过 LLOQ 的 20%, 其内标残留不超过 LLOQ 内标的 5%。

基质效应 取来源不同的 6 份空白血浆和纯净水 (对照), 按“样品处理”项下处理操作, 得到沉淀后的空白基质和空白溶剂, 分别加入等量的质控工作溶液和内标溶液, 混匀上机检测, 记录唑尼沙胺和内标峰面积, 计算基质因子、内标归一化基质因子及 RSD 值, 根据 ICH M10《生物分析方法验证指导原则》, RSD 不超过 15% 即符合要求。

稳定性试验 制备低、中和高质控样品各 6 份, 考察冻融 3 次 (-80 $^{\circ}\text{C}$ 至室温)、室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 放置 4 h、样品处理后进样器放置 8 h、-80 $^{\circ}\text{C}$ 冻存两周的稳定性。

结 果

1 方法学评价

专属性 空白血浆的内源性物质对唑尼沙胺和内标无干扰, 其典型色谱图见图 2。如图所示, 两者的保留时间均为 1.25 min。

标准曲线和 LLOQ 唑尼沙胺标准曲线回归方程为 $y=0.14x+1.76 \times 10^{-4}$ (相关系数 $r=0.9997$), 线性范围为 1~62.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。唑尼沙胺在其线性范围内良好, LLOQ 的 S/N 远远大于 10, 符合生物样本定量要求。

精密度与准确度 唑尼沙胺的批内和批间准确率为 97.75%~107.95%, RE 均 $\leq 7.95\%$, 精密度 RSD 均 $\leq 4.84\%$, 准确度和精密度良好 (详见表 1)。

提取回收率 唑尼沙胺低、中和高质控样本的提

取效率分别为 91.22% (RSD 为 5.20%)、94.51% (RSD 为 3.68%) 和 99.05% (RSD 为 5.87%),均满足日常检测需求。

残留效应 注射定量上限样品($62.5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)后,空白血浆中唑尼沙胺的残留为 LLOQ 的 6.83%,为内标唑尼沙胺- $^{15}\text{N}-\text{D}_4$ 的 0.01%,残留符合要求。

基质效应 通过计算,唑尼沙胺在低、中和高质

控下内标归一化基质因子分别为 1.03 (RSD 为 5.41%)、9.79 (RSD 为 2.31%) 和 9.96 (RSD 为 2.21%),RSD 均小于 15%,表明正常血浆不同基质对唑尼沙胺的检测结果没有影响。

稳定性试验 通过计算,待测物唑尼沙胺在各考察条件下 RSD 均 $\leq 2.04\%$,稳定性符合要求(详见表 2)。

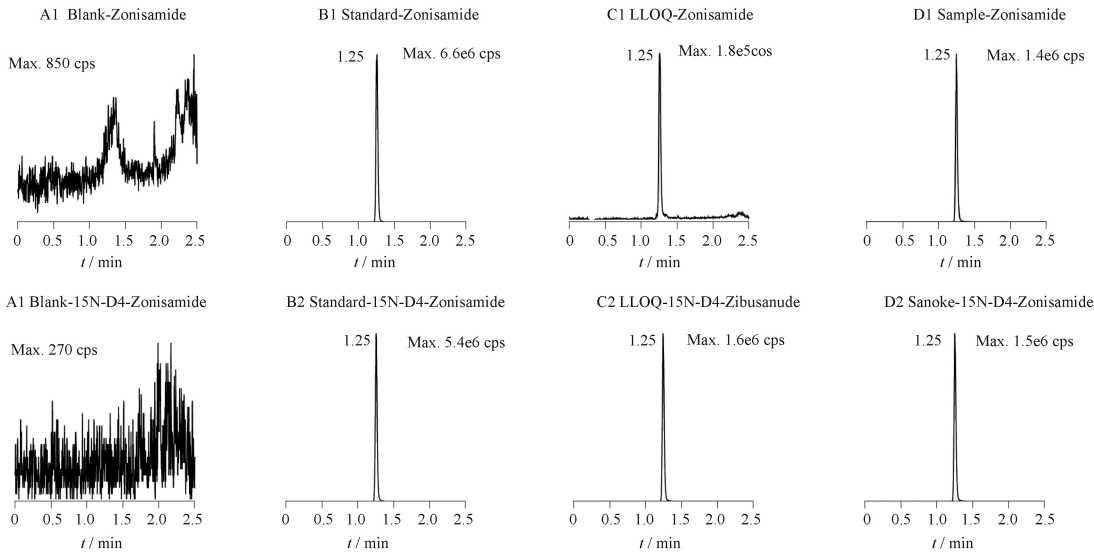


图 2 唑尼沙胺及内标的典型 HPLC-MS/MS(A:空白血浆;B:标准溶液;C:空白血浆加入分析物(LLOQ);D:患儿血浆样品)
Figure 2 Representative HPLC-MS/MS chromatograms of zonisamide and its internal standards: (A:Blank plasma; B:Standard solution; C:Blank plasma spiked with the analytes at LLOQ; D:Patient's sample)

表 1 唑尼沙胺的批内及批间准确度和精密度

Table 1 Intra-batch and inter-batch accuracy and precision of zonisamide

Determinand	Theoretical concentration $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	Intra-batch (n=6)				Inter-batch (n=6)			
		Actual concentration $(\bar{x}\pm\text{SD})/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	Accuracy /%	RE /%	RSD /%	Actual concentration $(\bar{x}\pm\text{SD})/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	Accuracy /%	RE /%	RSD /%
zonisamide	1	1.07 ± 0.03	107.40	7.40	2.84	1.050 ± 0.04	104.80	4.80	3.46
	2	2.16 ± 0.05	107.95	7.95	2.13	2.14 ± 0.05	106.94	6.94	2.21
	12.5	13.47 ± 0.21	107.80	7.80	1.56	13.39 ± 0.65	107.14	7.14	4.84
	50	49.31 ± 0.42	98.61	1.39	0.85	48.88 ± 0.70	97.75	2.25	1.44

表 2 唑尼沙胺稳定性结果

Table 2 Stability results of zonisamide

Determinand	Theoretical concentration/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	Freeze-thaw 3 times($\bar{x}\pm\text{SD})/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (n=6)	RSD /%	Room temperature (25℃), 4 h ($\bar{x}\pm\text{SD})/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (n=6)	RSD /%	After sample processing, 4℃ for 8 h ($\bar{x}\pm\text{SD})/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (n=6)	RSD /%	-80℃, 2 weeks ($\bar{x}\pm\text{SD})/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (n=6)	RSD /%
zonisamide	2	2.19 ± 0.03	1.39	2.10 ± 0.03	1.52	2.15 ± 0.04	1.69	2.18 ± 0.03	1.49
	12.5	13.87 ± 0.12	0.84	13.58 ± 0.20	1.46	13.51 ± 0.28	2.04	13.58 ± 0.20	1.51
	50	48.56 ± 0.98	2.01	49.34 ± 0.91	1.85	50.86 ± 0.51	1.01	51.00 ± 0.49	0.96

2 临床样品检测

据参考文献报道^[9-10],唑尼沙胺的有效血药浓度为 $10 \sim 40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,我们建立的 HPLC-MS/MS 法测定的 30 例癫痫患儿血药浓度中位数为 $19.98 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,平均值为 $(19.75 \pm 8.24) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,稳态血药浓度在 $4.38 \sim 39.27 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。该浓度范围相对较宽,主要与患儿给药剂量差异、年龄跨度及体重等生理发育特征不同导致的药代动力学差异,个体间代谢酶活性的差异以及部分患儿合并使用其他抗癫痫药物引发的潜在药物相互作用相关,符合儿童群体因个体差异导致的药物暴露水平多样化的临床实际情况。

讨 论

本研究建立的唑尼沙胺的治疗药物监测方法,采用微量检测技术,仅需要小于 50 微升的血浆(本研究仅需要 10 微升血浆样本)进行样本处理,样本前处理中相应的试剂用量也大幅减少,从而降低了医疗成本,提升了资源利用率。微量检测技术对于需定期调整用药剂量的癫痫慢性病儿童,微量采血可避免频繁静脉穿刺带来的血管损伤,减轻儿童对医疗操作的心理恐惧,提高治疗依从性^[9-10]。微量检测技术可实现通过密集采样构建适应儿童药代动力学特点的药物药时曲线,避免“成人剂量简单折算”导致的用药不足或过量。微量检测技术与 HPLC-MS/MS 方法的结合是儿童治疗药物监测的重要创新,在儿童精准医疗中发挥了关键作用。

治疗药物监测的建立和应用可以优化抗癫痫药物的治疗疗效和降低毒副反应率。目前国内外关于唑尼沙胺检测方法主要包含高效液相色谱法(HPLC-UV)^[11]、毛细管电泳法^[12]、同位素稀释液相色谱-串联质谱法^[13]、超高效液相色谱-串联质谱法(UPLC-MS/MS)^[14]等,首先 HPLC-UV 方法基于检测波长识别分析物,存在基质干扰导致的专属性相对较差的问题,其次相较于 HPLC-MS/MS 法(本研究将灵敏度提升至 $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$),检测灵敏度普遍偏低;采用毛细管电泳技术对生物样本中的抗癫痫药物进行检测时,常面临血浆基质干扰显著、样品前处理流程复杂、检测结果重现性不佳等问题,目前尚无该方法应用癫痫儿童血浆中唑尼沙胺的检测。对于已发表的同位素稀释液相色谱-串联质谱法,该方法准确性和精密度高,无明显基质效应,但其 LLOQ 为 $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,高于本研究 LLOQ($1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$),且

监测对象为成人,所需血浆样本量在 $50 \mu\text{L}$,对儿童患者不友好。现有 UPLC-MS/MS 法多为抗癫痫药物的多药同步检测方法,检测效率高,但该方法兼顾多药检测,对单一药物(唑尼沙胺)的检测条件未做专属优化,且多药检测的色谱分离和质谱参数设置易导致部分低浓度药物的检测精度下降。本研究为唑尼沙胺专属检测方法,聚焦癫痫儿童这一特殊检测对象,结合微量前处理技术,样本量仅需 $10 \mu\text{L}$,且依托 MS/MS 的高选择性和高灵敏度,稳定同为素内标有效规避了基质干扰,将 LLOQ 降至 $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,解决了癫痫儿童血浆中低浓度唑尼沙胺的检测难点。此外文献中报道的唑尼沙胺有效血药浓度范围大多来源于成人数据^[15-16],而本研究测定的 30 例儿童癫痫患者中血药浓度范围更宽广,有些低于治疗窗的患儿也有较好的疗效,而有些较高浓度的患儿可能存在不良反应,推断唑尼沙胺在成人和儿童患者中的有效浓度范围可能不同。因此建立唑尼沙胺的血药浓度测定方法不仅可以为癫痫患儿提供血药浓度监测服务和个体化用药指导,同时可以获取更多地儿童数据做后续的药代动力学研究。

本研究建立了微量检测技术结合 HPLC-MS/MS 的方法测定了癫痫儿童中唑尼沙胺的血药浓度,采用稳定同位素内标法进行定量,简便快速、精准高效、微量采血,适用于临床唑尼沙胺在儿童癫痫患者中的常规浓度监测和后续药代动力学研究。

参考文献:

- [1] HOY SM. Zonisamide: A review of its use as adjunctive therapy in the management of partial seizures in pediatric patients aged ≥ 6 years [J]. *Paediatr Drugs*, 2014, 16(3): 235—246.
- [2] JANKOVIĆ SM. Evaluation of zonisamide for the treatment of focal epilepsy: A review of pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse effects [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(3): 169—177.
- [3] GIDAL BE, RESNICK T, SMITH MC, et al. Zonisamide: A Comprehensive, Updated Review for the Clinician [J]. *Neurol Clin Pract*, 2024, 14(1): e200210.
- [4] Sills G, Brodie M. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(3): 435—441.
- [5] WILFONG AA, WILLMORE LJ. Zonisamide - a review of experience and use in partial seizures [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006, 2(3): 269—280.
- [6] CROSS JH, AUVIN S, PATTEN A, et al. Safety and tolerability of zonisamide in paediatric patients with epilepsy [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014, 18(6): 747—758.
- [7] BRIGO F, LATTANZI S, IGWE SC, et al. Zonisamide add-on therapy for focal epilepsy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 7

- (7):CD001416.
- [8] WALLANDER KM, OHMAN I, DAHLIN M. Zonisamide: pharmacokinetics, efficacy, and adverse events in children with epilepsy [J]. *Neuropediatrics*, 2014, 45(6):362—370.
- [9] 秦亚彬, 张古英, 孙玉林, 等. 用 HPLC-MS/MS 法测定儿童微量血浆中多种治疗性药物的浓度[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(23):3469—3474.
- [10] JIANG X, LIU J, FENG X, *et al.* Simultaneous determination of busulfan, fludarabine, phenytoin, and posaconazole in plasma from patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2025, 257:116683.
- [11] JÜENKE J, BROWN PI, URRY FM, *et al.* Drug monitoring and toxicology: A procedure for the monitoring of levetiracetam and zonisamide by HPLC-UV [J]. *J Anal Toxicol*, 2006, 30(1):27—30.
- [12] PUCCI V, RAGGI MA. Analysis of antiepileptic drugs in biological fluids by means of electrokinetic chromatography [J]. *Electrophoresis*, 2005, 26(4-5):767—782.
- [13] SCHIERSCHER T, SALZMANN L, SINGH N, *et al.* An isotope dilution-liquid chromatography-tandem mass spectrometry (ID-LC-MS/MS)-based candidate reference measurement procedure for the quantification of zonisamide in human serum and plasma [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 62(7):1288—1300.
- [14] CHA JH, CHOI H, YIM J, *et al.* Development of a UPLC-MS/MS Method to Simultaneously Measure 13 Antiepileptic Drugs with Deuterated Internal Standards [J]. *Clin Lab*, 2024, 70(9).
- [15] KRASOWSKI MD, LONG TA, SNOZEK CLH, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Second- and Third-Generation Antiepileptic Drugs [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2021, 145(12):1485—1491.
- [16] JOHANNESSEN LANDMARK C, JOHANNESSEN SI, PATSALOS PN. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: Current status and future prospects [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020, 16(3):227—238.
- (本文编辑:冀希炜 收稿日期 2025-11-24)

· 信息动态 ·

国家药监局药审中心关于发布《针对泛肿瘤的 抗肿瘤药物临床研发技术指导原则》的 通告(2025 年第 50 号)

为进一步指导针对泛肿瘤的抗肿瘤药物研发,提供可参考的技术规范,在国家药品监督管理局的部署下,药审中心组织制定了《针对泛肿瘤的抗肿瘤药物临床研发技术指导原则》。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》(药监综药管〔2020〕9号)要求,经国家药品监督管理局审查同意,现予发布,自 2025-12-29 起施行。

指导原则从开发泛肿瘤适应症的立题合理性、临床研发过程中的关注要点等几个方面进行了建议。

国家药品监督管理局药品审评中心

2025-12-29