

HPLC 法测定拉莫三嗪中的有关物质

黄诺哲, 黄莹, 严全鸿*

(广东省药品检验所, 广州 510663)

摘要 目的: 建立拉莫三嗪原料药有关物质的 HPLC 测定方法。方法: 采用 FeiniGen RedClassical II C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱, 对拉莫三嗪的有关物质进行定量分析, 以磷酸二氢钾缓冲液 (取磷酸二氢钾 2.7 g, 加水 800 mL 使溶解, 加三乙胺 6.7 mL, 用磷酸调节 pH 至 2.0, 加水至 1 000 mL) 为流动相 A, 乙腈为流动相 B, 梯度洗脱, 流速为 1.5 mL · min⁻¹, 柱温为 35 °C, 检测波长为 210 nm (用于检测 2, 3-二氯苯甲酸) 和 270 nm (用于检测除 2, 3-二氯苯甲酸外的其他杂质)。用 HPLC-MS 鉴定氧化降解溶液中未知杂质; 采用 Thermo AcclaimTM 120 C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱, 以甲醇-水 (50 : 50) 为流动相, ESI 离子源, 正离子扫描方式, 检测离子 *m/z* 为 272。结果: 主峰与各有关物质峰分离度良好, 拉莫三嗪及各有关物质在质量浓度为 0.3~4.0 μg · mL⁻¹ 范围内呈良好的线性关系 (*r*²=0.998 7), 拉莫三嗪的定量下限为 0.2 μg · mL⁻¹ (270 nm)、杂质 I 的定量下限为 0.2 μg · mL⁻¹ (210 nm)。3 批样品有关物质测定结果显示, 已知杂质和未知杂质均未检出。结论: 本法可为拉莫三嗪质量控制提供参考。

关键词: 拉莫三嗪; 2, 3-二氯苯甲酸; 有关物质; 梯度洗脱; 液相色谱; 质谱; 方法验证

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793 (2020) 03-0495-07

doi: 10.16155/j.0254-1793.2020.03.14

Determination of related substances of lamotrigine by HPLC

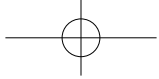
HUANG Nuo-zhe, HUANG Ying, YAN Quan-hong*

(Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510663, China)

Abstract Objective: To establish an HPLC method for determination of related substances in lamotrigine. **Methods:** The test for related substances of lamotrigine was performed on the FeiniGen RedClassical II C₁₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) column. The mobile phase A was potassium dihydrogen phosphate buffer solution (dissolve 2.7 g potassium dihydrogen phosphate in 800 mL water, add 6.7 mL triethylamine, adjust to pH 2.0 with phosphoric acid and dilute to 1 000 mL with water) and the mobile phase B was acetonitrile with gradient elution at the flow rate of 1.5 mL · min⁻¹; the column temperature was 35 °C and the detection wavelength was 210 nm for detecting 2, 3-dichlorobenzoic acid and 270 nm for detecting impurities except 2, 3-dichlorobenzoic acid. The unknown impurity in oxidative degradation solution was identified by HPLC-MS; the separation was performed on the Thermo AcclaimTM 120 C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) with methanol-water (50 : 50) as the mobile phase. The mass spectrometer was operated in positive electrospray ionization modes with the transition *m/z* of 272.

* 通信作者 Tel: (020) 32447921; E-mail: 23036138@qq.com

第一作者 Tel: (020) 32447921; E-mail: 369891599@qq.com



Results: The main peak and the peaks of the related substances were well separated. A good linearity was observed over the range of 0.3–4.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2=0.9987$), the LOQ of lamotrigine was 0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (270 nm) and the LOQ of impurity I was 0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (210 nm). The test results of three batches of samples showed that each of the impurities was not detected. **Conclusion:** The established method can be used for quality control of lamotrigine.

Keywords: lamotrigine; 2,3-dichlorobenzoic acid; related substances; gradient elution; HPLC; HPLC-MS; method validation

拉莫三嗪(lamotrigine)作为新型抗癫痫药,在药物属性上属苯基三嗪类化合物,现代药理学证实其是一种电压门控式钠离子通道的应用依从性阻滞剂,主要通过电刺激所致的惊厥进行抑制及对皮层、海马区兴奋后的放电时间进行缩短而发挥抗全身性癫痫发作的作用^[1]。拉莫三嗪单药治疗癫痫,能获得较丙戊酸钠更为理想的效果,并能减少不良反应的发生^[2]。用于单纯及复杂部分性发作及继发性全面强直-阵挛性发作患者及抑郁患者治疗^[3-4],并可联用其他多种药物用于难治性癫痫的治疗^[5-10]。

为全面了解拉莫三嗪原料生产、贮存过程中可能引入的杂质,本文根据前期研究,分别从其生产工艺和降解途径入手,分析其可能引入原料药相关的有关物质并查阅文献,发现 EP9.0^[11]、BP2018^[12]、USP41^[13]及国家药品标准 YBH01522013^[14]、YBH04392010^[15]均收录了有关物质测定方法(HPLC法)。各标准及中国食品药品检定研究院(NIFDC)对各已知杂质的命名不同,各杂质结构和名称详见表1。其中 EP9.0与 BP2018 相同,采用2个不同的色谱条件系统分别测定,系统一测定已知杂质 A、F、G 和其他未知杂质,系统二测定已知杂质 E。USP41 和国家药品标准 YBH01522013 方法一致,也采用2个不同的色谱系统分别测定,系统一测定杂质 C、D 和其他未知杂质,系统二测定杂质 B,国家药品标准 YBH04392010 未测定特定杂质。

考虑到 2,3-二氯苯甲酸(EP 杂质 E、USP 杂质 B、NIFDC 杂质 I)在梯度洗脱的过程中同样可以检测,且流动相组成均相同,故选择优化色谱条件,在1个系统中测定全部有关物质,并采用不同的检测波长分别测定 2,3-二氯苯甲酸(210 nm 检测)和其余有关物质(270 nm 检测)。

本研究建立了 HPLC 法测定拉莫三嗪原料药中

的有关物质,并依据分析方法验证指导原则进行方法学验证^[16-17]。本方法与现行标准对比,增加系统适用性溶液配制方法,节省对照品使用,并可有效分离并快速检出各有关物质,方法简便可行,为拉莫三嗪的质量控制提供参考。

1 仪器与试药

Agilent 1290 Infinity II/G7104A 高效液相色谱仪, G7117A 二极管阵列检测器; Thermo TSQ Quantum Access MAX 液相色谱/质谱联用仪; METTLER XS205DU 十万分之一电子分析天平。

乙腈为色谱纯,三乙胺为百灵威特纯,其他试剂均为分析纯(广州化学试剂厂),试验用水为超纯水。

对照品:拉莫三嗪(欧洲药典,批号 Y0001030,含量 99.9%)、拉莫三嗪有关物质系统适用性(欧洲药典,批号 Y0001085,含拉莫三嗪与杂质 G)、拉莫三嗪有关物质峰定位(欧洲药典,批号 Y0001031,含拉莫三嗪与杂质 A、E 与 F)、BP 杂质 A(葛兰素史克,批号 1478)、BP 杂质 F(葛兰素史克,批号 1458)、拉莫三嗪杂质 I(NIFDC,批号 510086-201401,定位用)。

拉莫三嗪样品:浙江华海药业股份有限公司 3 批(批号 5629-13-001、5630-13-006、5630-13-052)。

2 方法与结果

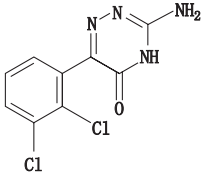
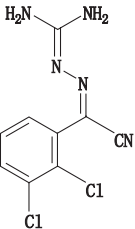
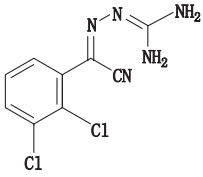
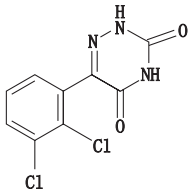
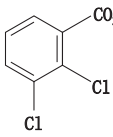
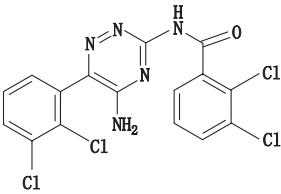
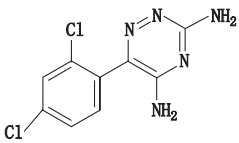
2.1 色谱条件

色谱柱: FeiniGen RedClassical II C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 流动相 A 为磷酸二氢钾缓冲液(取磷酸二氢钾 2.7 g,加水 800 mL 使溶解,加三乙胺 6.7 mL,用磷酸调节 pH 至 2.0,加水至 1 000 mL),流动相 B 为乙腈,梯度洗脱(梯度表见表 2); 流速: 1.5 mL · min⁻¹; 检测波长: 210 nm(用于检测杂质 I)和 270 nm(用于检测除杂质 I 外的其他杂质); 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 进样量: 20 μL 。



表 1 杂质

Tab. 1 Impurities

杂质结构 (structure of impurity)	EP9.0/BP2018	USP41/YBH01522013	NIFDC
	杂质 A (impurity A)	杂质 C (impurity C)	/
	杂质 B (impurity B)	/	/
	杂质 C (impurity C)	/	/
	杂质 D (impurity D)	/	/
	杂质 E (impurity E)	杂质 B (impurity B)	杂质 I (impurity I)
	杂质 F (impurity F)	杂质 D (impurity D)	/
	杂质 G (impurity G)	/	/

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品储备液及对照品溶液

精密称取对照品拉莫三嗪、杂质 I 及杂质 A、F 适量,分别用甲醇溶解并用 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸稀释,制成质量浓度均为 100 μg·mL⁻¹ 的各对照品储备液;精密量取各对照品储备液 1 mL,分别置 100 mL 量瓶

中,用 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸稀释至刻度,混匀,即得质量浓度均为 1 μg·mL⁻¹ 的各对照品溶液。

2.2.2 系统适用性溶液

精密称取拉莫三嗪有关物质系统适用性对照品适量,加甲醇溶解并用 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸稀释,制成质量浓度为 1 mg·mL⁻¹ 的系统适用性溶液 I。

表 2 梯度洗脱程序

Tab. 2 The program of gradient elution

时间 (time) /min	比例 (ratio) /%	
	流动相 A (mobile phase A)	流动相 B (mobile phase B)
0	82	18
7	82	18
17	20	80
18	82	18
35	82	18

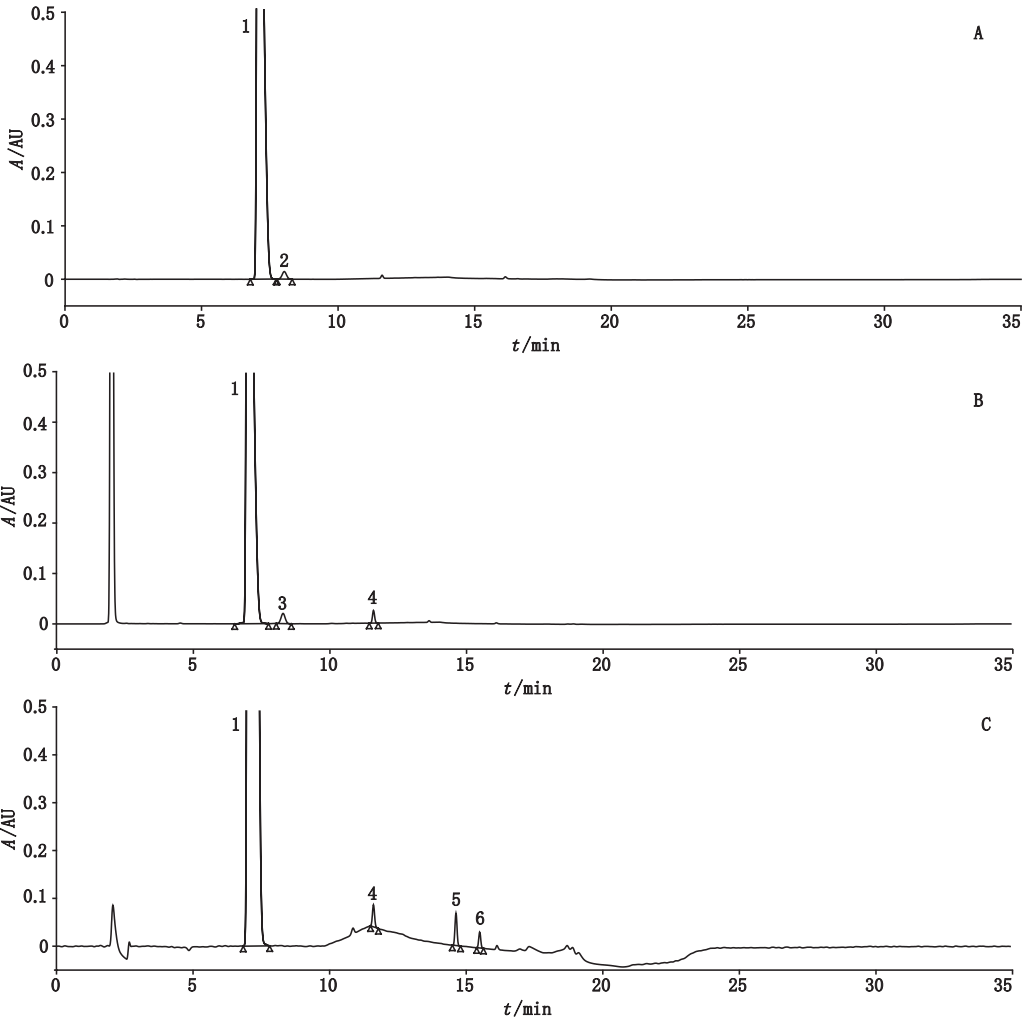
精密称取拉莫三嗪有关物质峰定位对照品适量,加甲醇溶解并用 0.1 mol · L⁻¹ 盐酸稀释,制成质量浓度为 1 mg · mL⁻¹ 的有关物质定位溶液。

精密称取拉莫三嗪样品约 20 mg,置 20 mL 量瓶中,加甲醇 3 mL 溶解,加 30% 过氧化氢溶液 3 mL,摇匀,80 ℃ 水浴加热 15 min 后放冷,再用 0.1 mol · L⁻¹ 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,制成质量浓度为 1 mg · mL⁻¹ 的系统适用性溶液 II。

2.2.3 供试品溶液 精密称取拉莫三嗪样品 0.1 g,置 100 mL 量瓶中,加甲醇 15 mL 溶解并用 0.1 mol · L⁻¹ 盐酸稀释至刻度,制成质量浓度为 1 mg · mL⁻¹ 的溶液,即得。

2.3 系统适用性试验

取系统适用性溶液 I、II 及有关物质定位溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,见图 1。拉莫三嗪主峰与相邻杂质峰均能达到良好分离,各



1. 拉莫三嗪 (lamotrigine) 2. 杂质 G (impurity G) 3. 氧化降解产物 (degradation compound) 4. 杂质 A (impurity A) 5. 杂质 I (impurity I) 6. 杂质 F (impurity F)
A. 系统适用性溶液 I (system suitability solution I) (270 nm) B. 系统适用性溶液 II (system suitability solution II) (270 nm) C. 有关物质定位溶液 (lamotrigine related compounds identification solution) (210 nm)

图 1 系统适用性试验图谱
Fig. 1 Chromatograms of system suitability

色谱峰间的分离度均大于 2.0。取拉莫三嗪对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件,连续进样 6 次,得拉莫三嗪峰面积的 RSD ($n=6$) 为 0.90%。

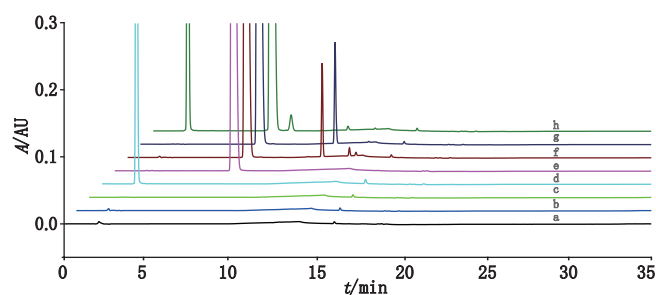
2.4 专属性试验

前期试验结果表明拉莫三嗪在室温下酸、碱、氧化、光照破坏 1 d 条件下均稳定,不产生杂质,在酸、碱、氧化破坏条件下需水浴加热,才产生明显破坏。具体试验条件如下:取拉莫三嗪样品(批号 5629-13-001)约 20 mg 共 4 份,分别置 20 mL 量瓶中,加 3 mL 甲醇溶解,进行不同条件下的降解试验,试验条件依次为(1)未处理:用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,即得;(2)酸加热破坏:加稀盐酸 3 mL,摇匀,80 °C 水浴加热 1 h 后放冷,加氢氧化钠试液中和,再用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,即得;(3)碱加热破坏:加氢氧化钠试液 3 mL,摇匀,80 °C 水浴加热 1 h 后放冷,加稀盐酸中和,再用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,即得;(4)氧化加热破坏:加 30% 过氧化氢溶液 3 mL,摇匀,80 °C 水浴加热 15 min 后放冷,再用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,即得。另取溶剂(含甲醇 15% 的 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液)4 份,同法操作。按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,色谱图见图 2。

经酸、碱、氧化加热破坏后,各降解产物与拉莫三嗪均能有效分离;空白溶剂不影响拉莫三嗪及各降解产物的检出。结果表明供试品溶液在酸碱加热破坏条件下降解产生杂质 A;在氧化加热破坏条件下,降解出多个氧化产物。在上述条件下,各杂质峰与主峰均能良好分离。说明此方法专属性好,能够有效检测样品中的降解产物。

2.5 线性关系考察

精密量取各对照品储备液适量,用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液逐步稀释制成质量浓度分别为 0.3、0.5、1.0、2.0、4.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液。精密量取以上溶液各



a. 未破坏溶剂 (unbreakable solvent) b. 酸破坏溶剂 (solvent destroyed by acid) c. 碱破坏溶剂 (solvent destroyed by alkali) d. 氧化破坏溶剂 (solvent destroyed by oxidation) e. 未破坏样品 (unbreakable sample) f. 酸破坏样品 (sample destroyed by acid) g. 碱破坏样品 (sample destroyed by alkali) h. 氧化破坏样品 (sample destroyed by oxidation)

图 2 专属性试验图谱 (270 nm)

Fig. 2 Chromatograms of specificity tests (270 nm)

20 μL ,分别注入液相色谱仪,在 270 nm 下测定拉莫三嗪、杂质 A 与杂质 F,在 210 nm 下测定拉莫三嗪与杂质 I,以浓度和相应的峰面积计算回归方程,结果见表 3。杂质 A 与杂质 F 相对校正因子均为 1.09,可用不加校正因子的主成分自身对照法计算含量^[17]。拉莫三嗪相对校正因子为 1.29,可用 NIFDC 杂质 I 对照品,按外标法计算含量。

2.6 定量下限测定

取拉莫三嗪对照品储备液及杂质 I 对照品储备液逐级稀释,按“2.1”项下色谱条件进样测定,结果检测波长为 270 nm 的图谱中拉莫三嗪的定量下限为 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($S/N=11$);检测波长为 210 nm 的图谱中杂质 I 的定量下限为 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($S/N=10$)。

2.7 精密度试验

取各对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件,连续进样 6 次,得拉莫三嗪、杂质 A、杂质 F、杂质 I (210 nm) 峰面积的 RSD ($n=6$) 分别为 0.90%、1.2%、0.60%、1.3%,精密度良好。

2.8 重复性试验

按“2.2.3”项下方法配制每 1 mL 含拉莫三嗪 1

表 3 线性结果

Tab. 3 The result of linearity

成分 (component)	线性范围 (linearity range) / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回归方程 (regression equation)	r^2
拉莫三嗪 (lamotrigine) (270 nm)	0.3~4.0	$Y=2.180 \times 10^4 X - 0.075 91 \times 10^2$	0.998 9
杂质 A (impurity A) (270 nm)	0.3~4.0	$Y=2.006 \times 10^4 X - 0.892 8 \times 10^3$	0.999 2
杂质 F (impurity F) (270 nm)	0.3~4.0	$Y=1.992 \times 10^4 X - 0.540 7 \times 10^3$	0.999 9
拉莫三嗪 (lamotrigine) (210 nm)	0.3~4.0	$Y=1.098 \times 10^5 X + 0.646 3 \times 10^3$	0.999 8
杂质 I (impurity I) (210 nm)	0.3~4.0	$Y=1.412 \times 10^5 X + 3.901 \times 10^3$	0.998 7

mg 的供试品溶液 6 份,按“2.1”项下色谱条件进样分析,结果均未检出任何杂质,拉莫三嗪(270 nm)主峰面积的 RSD 为 0.20% ($n=6$),拉莫三嗪(210 nm)主峰面积的 RSD 为 0.90% ($n=6$),重复性良好。

2.9 溶液稳定性

取供试品溶液,于室温条件下放置,分别于溶液制备后 0、2、4、6、8、10、12 h 按“2.1”项下色谱条件进样分析,考察溶液稳定性。结果供试品溶液中均未产生杂质,拉莫三嗪(270 nm)主峰面积的 RSD 为 0.20% ($n=7$),供试品溶液在室温下放置 12 h 内稳定。

2.10 样品测定

取 3 批拉莫三嗪原料药,分别按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定。结果 3 批样品有关物质检查结果均未检出。

3 降解产物的结构分析

对氧化降解产生的保留时间为 8.3 min 的主要降解产物进行定性研究,采用 HPLC-MS 方法进行相对分子质量的确定,以推测可能的化学结构。

3.1 HPLC-MS 条件

色谱条件:采用 ThermoAcclaim™ 120 C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm),以甲醇-水(50:50)为流动相,流速 1.0 mL · min⁻¹,检测波长 270 nm,进样量 1 μL。质谱条件:采用 ESI 离子源,正离子扫描方式,喷雾电压 4.0 kV,雾化气压 103 kPa,雾化气流 6 L · min⁻¹,加速电压 135 V,毛细管温度 320 °C,质谱全扫描范围 m/z 100~1 000。

3.2 结构分析

取“2.4”项下氧化破坏溶液 1.0 mL,置于 10 mL 量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,进样分析,得到的 HPLC 色谱图与采用“2.1”项下条件得到的图谱相似,可明确定位氧化降解 8.3 min 的降解产物,质谱图见图 3。该降解产物的分子离子峰 $[M+H]^+$ 为 m/z 272.43,与拉莫三嗪分子比较,相对分子质量多 16,可能为 1 个氧原子,并结合拉莫三嗪的氧化位点,推测该化合物有可能为 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2-氧基-1,2,4-三嗪或 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-4-氧基-1,2,4-三嗪,化学结构如图 4。

4 讨论

4.1 系统适用性溶液的选择和耐用性

因欧洲药典的系统适用性对照品价格昂贵,货期长且量小,根据“2.4”项下氧化加热破坏条件下,样品溶液可降解出多个氧化产物,其中相对保留时间约 1.2 的降解产物与杂质 G 保留时间很接近。采用 3 根

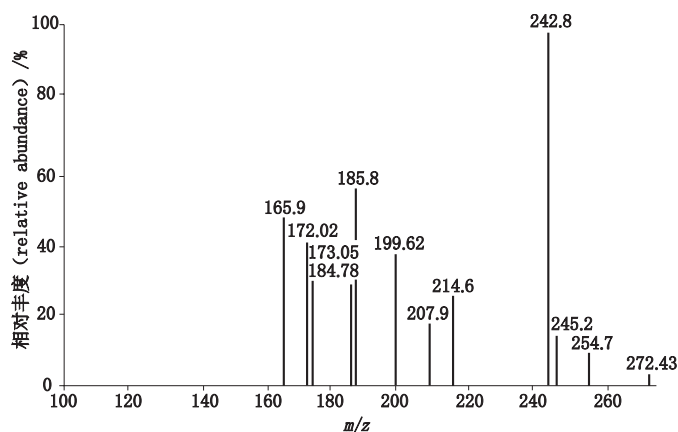


图 3 降解产物的质谱图

Fig. 3 The MS spectrum of degradation compound

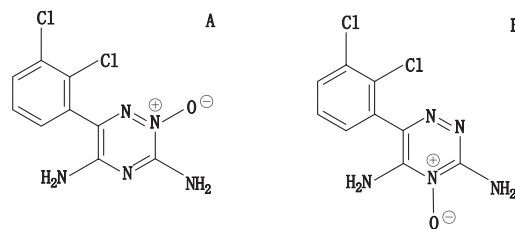


图 4 降解产物的推测结构

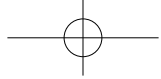
Fig. 4 The speculative structure of degradation compound

不同品牌色谱柱,分别为 FeiniGen RedClassical II C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm; PN: FNG-C182546-2; SN: 21092)、Waters Symmetry C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm; SN: 03103734723810)、Phenomenex Luna C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm; SN: H18-154825) 进行系统适用性试验,并与欧洲药典系统适用性试验对比,保留时间与分离度对比结果见表 4。试验结果均符合系统适用性要求,表明方法耐用可行。当主峰与氧化产物的分离度大于 2.5 时,基本能保证主峰与杂质 G 的分离度大于 1.5,在不易获得欧洲药典对照品的情况下可考虑使用氧化破坏样品代替进行系统适用性试验。

表 4 分离度对比表

Tab. 4 Comparison of resolution

色谱柱 (column)	主峰与氧化产物峰间的分离度 (resolution between the peaks of lamotrigine and degradation compound)	主峰与杂质 G 峰间的分离度 (resolution between the peaks of lamotrigine and impurity G)
FeiniGen RedClassical II C ₁₈	3.5	2.5
Waters Symmetry C ₁₈	3.9	2.4
Phenomenex Luna C ₁₈	4.1	2.2



4.2 溶剂的选择

按《国家药品标准工作手册》国家药品标准(化学药品)有关物质检查指导细则中“2.1.6 供试品溶液的配制与浓度”中对供试品溶液浓度的规定,供试品溶液浓度应尽可能高一些。为了检测灵敏度考虑,兼顾样品的溶解性,欧美药典供试品溶液质量浓度为 $0.2\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,加入甲醇的量为最后定容体积的5%;实验考察发现如果提高供试品溶液质量浓度至 $1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,5 mL 甲醇无法全部溶解0.1 g 样品,而3批样品各取0.1 g 均可在甲醇15 mL 中完全溶解,拉莫三嗪在甲醇和 $0.1\text{ mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 盐酸溶液中微溶,在水及碱性条件下几乎不溶。综合上述情况,本方法较英美药典提高了样品的浓度($1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$);采用甲醇15 mL 溶解0.1 g 样品后,用 $0.1\text{ mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 盐酸溶液稀释至刻度。

4.3 小结

本研究以HPLC法测定拉莫三嗪的有关物质,结果显示,此HPLC法专属性强,灵敏度高,选择性好,仅用1套分析方法便可检测全部杂质,简化分析步骤,大大缩短分析时间,可作为拉莫三嗪质量控制的有效方法。另外,本研究探索了氧化破坏溶液用于系统适用性试验,通过HPLC-MS推测杂质的结构,结果显示该杂质可能为拉莫三嗪的氧化降解产物,氧化破坏溶液可作为拉莫三嗪有关物质检测的系统适用性溶液。

参考文献

- [1] 张娟,李鸣,张弦. 拉莫三嗪治疗癫痫伴抑郁的临床疗效及对认知功能的影响[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(10): 1010
ZHANG M, LI M, ZHANG X. The clinical efficacy of lamotrigine in the treatment of epilepsy with depression and the influence on cognitive function[J]. Chin J Med Guide, 2017, 19(10): 1010
- [2] 姚志厚. 拉莫三嗪单药治疗癫痫的临床疗效和安全性观察[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(6): 862
YAO ZH. Clinical efficacy and safety of lamotrigine monotherapy in treating epilepsy[J]. Mod Diagn Treat, 2018, 29(6): 862
- [3] ANDERSEN G, HEDERMANN G, WITTING N, et al. The antimyotonic effect of lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a double-blind randomized study[J]. Brain, 2017, 140(9): 2295
- [4] 林娜,柳洋,祁晖,等. 拉莫三嗪抗抑郁作用及其机制研究[J]. 济宁医学院学报, 2018, 41(3): 163
LIN N, LIU Y, QI H, et al. The effect of lamotrigine on anti-depressant of and its mechanism[J]. J Jining Med Univ, 2018, 41(3): 163
- [5] 钟涛. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫[J]. 上海医药, 2018, 39(17): 25
ZHONG T. Study on lamotrigine combined with sodium valproate in the treatment of epilepsy of children[J]. Shanghai Med Pharm J, 2018, 39(17): 25
- [6] 董红梅. 奥卡西平联用拉莫三嗪治疗儿童癫痫的临床对照研究[J]. 智慧健康, 2018, 4(9): 49
DONG HM. Clinical control study of oxcarbazepine combined with lamotrigine in treatment of epilepsy children[J]. Smart Healthcare, 2018, 4(9): 49
- [7] 田娟,李娟娟,李园,等. 草酸艾司西酞普兰联合拉莫三嗪治疗儿童癫痫合并抑郁症的疗效及安全性[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(6): 1051
TIAN J, LI JJ, LI Y, et al. Efficacy and safety of escitalopramoxalate combined with lamotrigine in the epilepsy children with depression[J]. J Int Psychiatr, 2017, 44(06): 1051
- [8] 王凌云,侯静,张勇. 左乙拉西坦联合拉莫三嗪治疗老年性癫痫患者的临床研究[J]. 中国实用医药, 2018, 13(5): 3
WANG LY, HOU J, ZHANG Y. Clinical study on levetiracetam combined with lamotrigine in the treatment of elderly patients with epilepsy[J]. China Pract Med, 2018, 13(5): 3
- [9] KALITA J, CHANDRA S, MISRA UK. Pregabalin and lamotrigine in central poststroke pain: a pilot study. [J]. Neurol India, 2017, 65(3): 506
- [10] XU S, LIU L, CHEN Y, et al. Population pharmacokinetics of lamotrigine co-administered with valproic acid in Chinese epileptic children using nonlinear mixed effects modeling[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(5): 583
- [11] EP 9. 0. Vol III [S]. 2017: 2873
- [12] BP 2018. Vol II [S]. 2018: 76
- [13] USP 41-NF 36 [S]. 2018: 2333
- [14] YBH01522013 国家食品药品监督管理局药品标准[S]. 2013
YBH01522013 The State Food and Drug Administration Drug Standard[S]. 2013
- [15] YBH04392010 国家食品药品监督管理局药品标准[S]. 2010
YBH04392010 The State Food and Drug Administration Drug Standard[S]. 2010
- [16] 中华人民共和国药典 2015 年版. 四部[S]. 2015: 374
ChP 2015. Vol IV [S]. 2015: 374
- [17] 谢沐风,罗霞萍,陈亚美. 如何建立 HPLC 法测定有关物质的方法[J]. 中国药品标准, 2002, 3(6): 6
XIE MF, LUO XP, CHEN YM. How to build the method of the related substance analysis by HPLC[J]. Drug Stand China, 2002, 3(6): 6

(本文于2019年3月11日收到)