

# LC-MS/MS法同时测定拉考沙胺和吡仑帕奈的血浆药物浓度<sup>Δ</sup>

余恒毅\*,徐艳娇,向东,刘璐,李喜平,刘东,贡雪芹\*(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部,武汉 430030)

中图分类号 R917;R971+6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)16-1979-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.16.11



**摘要** 目的 建立同时测定人血浆中2种第三代抗癫痫药拉考沙胺和吡仑帕奈血浆药物浓度的方法并应用于临床。方法 10例癫痫患者的血浆样品经乙腈沉淀蛋白并以乙腈-水(20:80, V/V)稀释后,以氯氮平为内标,采用液相色谱-串联质谱法测定拉考沙胺、吡仑帕奈的质量浓度,再通过稀释倍数换算得血浆药物谷浓度。以Welch Ultimate XB-C<sub>18</sub>为色谱柱,以10 mmol/L甲酸铵溶液为流动相A、甲醇-乙腈-异丙醇(0.2%甲酸)混合溶液(7:1.5:1.5, V/V/V)为流动相B进行梯度洗脱,流速为0.4 mL/min,柱温为40 °C,进样量为5 μL;采用电喷雾离子源以多反应监测模式进行正离子扫描,用于定量分析的离子对分别为m/z 251.2→144.1(拉考沙胺)、m/z 350.2→219.2(吡仑帕奈)、m/z 327.2→270.0(内标)。结果 拉考沙胺、吡仑帕奈检测质量浓度的线性范围分别为0.001 25~0.125 μg/mL(*r*>0.99)、0.037 5~3.75 ng/mL(*r*>0.99),定量下限分别为0.001 25 μg/mL、0.037 5 ng/mL;批内、批间精密度、准确度、提取回收率,基质效应,稳定性均符合相关要求。1~5号患者体内拉考沙胺的谷浓度为5.3~12.2 μg/mL,6~10号患者体内吡仑帕奈的谷浓度为208~510 ng/mL。结论 所建方法操作简便、快速,可用于拉考沙胺和吡仑帕奈的治疗药物监测。

**关键词** 拉考沙胺;吡仑帕奈;血浆药物浓度;治疗药物监测;液相色谱-串联质谱法

## Simultaneous determination of lacosamide and perampanel concentration in human plasma by LC-MS/MS

YU Hengyi, XU Yanjiao, XIANG Dong, LIU Lu, LI Xiping, LIU Dong, GONG Xuepeng (Dept. of Pharmacy, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To establish a method for simultaneous determination of two third-generation anti-epileptic medicines such as lacosamide and perampanel in human plasma and apply this method in clinical practice. **METHODS** Using clozapine as internal standard, the concentrations of lacosamide and perampanel of plasma samples in 10 epileptic patients were determined by LC-MS/MS after protein precipitation with acetonitrile and dilution with acetonitrile-water (20:80, V/V), and the plasma minimum concentrations were obtained by dilution of multiple. The determination was performed on Welch Ultimate XB-C<sub>18</sub> column, with mobile phase A consisted of 10 mmol/L ammonium formate and mobile phase B consisted of methanol-acetonitrile-isopropanol (0.2% formic acid) mixed solution (7:1.5:1.5, V/V/V) for gradient elution at the flow rate of 0.4 mL/min. The column temperature was set at 40 °C, and the sample size was 5 μL. The electrospray ion source and multi-reaction monitoring mode were used for positive ion scanning. The ion pair used for quantitative analysis of lacosamide, perampanel and internal standard were m/z 251.2→144.1, m/z 350.2→219.2 and m/z 327.2→270.0, respectively. **RESULTS** The linear ranges of lacosamide and perampanel were 0.001 25-0.125 μg/mL(*r*>0.99), 0.037 5-3.75 ng/mL (*r*>0.99); the limits of quantification were 0.001 25 μg/mL and 0.037 5 ng/mL, respectively. The precision and accuracy within and between batches, extraction recovery rate, matrix effect, and stability all met relevant requirements. The minimum concentrations of lacosamide in No.1-5 patients were 5.3-12.2 μg/mL, and the minimum concentrations of perampanel in No.6-10 patients were 208-510 ng/mL, respectively. **CONCLUSIONS** The established

method is simple, rapid and suitable for the therapeutic drug monitoring of lacosamide and perampanel.

**KEYWORDS** lacosamide; perampanel; plasma concentration; therapeutic drug monitoring; LC-MS/MS

Δ基金项目 湖北省自然科学基金项目(No.2022CFB142)

\*第一作者 副主任药师,博士。研究方向:治疗药物监测与个体化给药。E-mail:yuhengyichina@163.com

#通信作者 副主任药师,博士。研究方向:治疗药物监测与个体化给药。E-mail:g1020947167@163.com

癫痫是神经系统常见疾病之一,影响着全球各年龄段约5 000万人群<sup>[1]</sup>。目前,癫痫的临床治疗包括药物治疗、手术治疗、物理治疗、心理治疗及基因治疗等。其中,药物治疗是临床癫痫治疗的首选,但仍约有1/3的患者癫痫发作时难以控制<sup>[2]</sup>,因此寻找新的抗癫痫药备受学者关注。第三代抗癫痫药主要为2008年及以后获批上市的癫痫治疗药物,包括拉考沙胺、吡仑帕奈、卢非酰胺、瑞替加滨、醋酸艾司利卡西平、布瓦西坦等,其中拉考沙胺、吡仑帕奈和卢非酰胺具有新的作用机制,如吡仑帕奈对 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体具有独特的作用模式,拉考沙胺可通过选择性地增强电压门控钠通道的慢失活来发挥作用<sup>[3]</sup>。目前,在我国获批上市的仅有拉考沙胺和吡仑帕奈。

拉考沙胺于2008年获美国FDA批准上市,现被美国FDA和欧盟药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准用于1个月以上患者的部分性癫痫发作和4岁及以上患者的全面性强直-阵挛性癫痫发作的辅助治疗;该药于2018年11月在我国上市<sup>[4]</sup>,现被国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于4岁及以上癫痫患者部分性发作的联合治疗。吡仑帕奈于2012年在美国上市,现被美国FDA批准用于治疗4岁及以上患者的部分性癫痫发作;该药于2021年9月在我国上市<sup>[5]</sup>,现被NMPA批准用于成人、青少年和4岁及以上儿童的部分性癫痫发作。

研究指出,不同抗癫痫药的药动学特征各有不同,且即使相同剂量的同种抗癫痫药在不同患者体内的血浆浓度也存在较大差异,因此治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)在癫痫个体化治疗中具有重要意义<sup>[6]</sup>。液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)技术结合了液相色谱良好的分离性能和串联质谱高灵敏、高特异性的检测优势,已成为生物样本分析实验室的标准配置。考虑到目前关于拉考沙胺、吡仑帕奈等第三代抗癫痫药的TDM临床证据和有效浓度范围研究相对不足,同时结合医疗机构临床研究和个体化治疗的需要,本研究拟开发同时测定拉考沙胺和吡仑帕奈血浆药物浓度的LC-MS/MS法,并应用于临床样本检测,旨在为个体化用药提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器有Qtrap 5500型质谱仪(上海爱博才思分析仪器贸易有限公司)、LC-20AD型高效

液相色谱仪(日本Shimadzu公司)、MS105DU型半微量分析天平(瑞士Mettler Toledo公司)、Purelab Felx 3型超纯水机(英国Elga公司)等。

### 1.2 主要药品与试剂

拉考沙胺片(国药准字H20223128,批号23030010,规格50 mg)由山东百诺医药股份有限公司生产;吡仑帕奈片(国药准字HJ20210062,批号220185,规格2 mg)由日本Eisai Co., Ltd.生产;拉考沙胺对照品(批号171323-202101,纯度99.7%)购自中国食品药品检定研究院;吡仑帕奈对照品(批号C12625539,纯度98%)购自上海麦克林生化科技有限公司;氯氮平对照品(内标,批号A1805046,纯度96%)购自上海阿拉丁试剂有限公司;甲酸铵、甲醇、乙腈均为色谱纯,水为超纯水。

### 1.3 空白血浆

健康受试者空白血浆由我院I期临床试验研究中心提供。

## 2 方法和结果

### 2.1 色谱条件

以Welch Ultimate XB-C<sub>18</sub>(50 mm×2.1 mm, 5.0  $\mu$ m)为色谱柱,以10 mmol/L甲酸铵溶液为流动相A、甲醇-乙腈-异丙醇(0.2%甲酸)混合溶液(7:1.5:1.5, V/V/V)为流动相B进行梯度洗脱(0~0.2 min, 20%B; 0.2~1.3 min, 20%B→88%B; 1.3~1.8 min, 88%B→98%B; 1.8~2.4 min, 98%B; 2.4~2.5 min, 98%B→20%B; 2.5~3.5 min, 20%B);流速为0.4 mL/min;柱温为40  $^{\circ}$ C;自动进样器温度为4  $^{\circ}$ C;进样量为5  $\mu$ L。

### 2.2 质谱条件

采用电喷雾离子源以多反应监测模式(multi-reaction monitoring, MRM)进行正离子扫描;离子源电压为4.5 kV,离子源温度为500  $^{\circ}$ C;雾化气压力为276 kPa,辅助气压力为276 kPa,气帘气压力为69 kPa,碰撞气压力为41 kPa。各待测成分和内标的质谱参数见表1。

表1 各待测成分和内标的质谱参数

待测成分/内标	母离子 $m/z$	子离子 $m/z$	入口电压/V	出口电压/V	去簇电压/V	碰撞电压/V
拉考沙胺	251.2	144.1	10	10	60	13
吡仑帕奈	350.2	219.2	10	10	75	46
内标	327.2	270.0	10	8	100	55

### 2.3 标准溶液、质控溶液和内标溶液的配制

分别精密称取拉考沙胺、吡仑帕奈对照品12.7、13.3 mg,用甲醇溶解并定容于10 mL容量瓶中,得质量浓度分别为1.27、1.33 mg/mL的单一对照品储备液,于-80  $^{\circ}$ C下保存。取上述单一储备液适量,混合,用甲醇稀释,得拉考沙胺质量浓度依次为50、40、25、12.5、5、

2、1、0.5  $\mu\text{g/mL}$ ，吡仑帕奈质量浓度依次为 1 500、1 200、750、375、150、60、30、15  $\text{ng/mL}$  的混合标准溶液。参照上述方法，配制拉考沙胺质量浓度分别为 1.5、10、37.5  $\mu\text{g/mL}$ ，吡仑帕奈质量浓度分别为 45、300、1 125  $\text{ng/mL}$  的低、中、高质量浓度质控溶液。

精密称取内标对照品 15.1 mg，用甲醇溶解并定容于 10 mL 容量瓶中，得质量浓度为 1.51  $\text{mg/mL}$  的内标储备液，于  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  下保存。取上述内标储备液适量，用甲醇稀释，得质量浓度为 10  $\mu\text{g/mL}$  的内标工作液。

#### 2.4 患者血浆样品的采集及前处理

待患者体内血药浓度达稳态后，于下次给药前 30 min 抽取其静脉血 1~2 mL，置于乙二胺四乙酸抗凝采血管中，于  $4\text{ }^\circ\text{C}$  下以 2 000 r/min 离心 10 min，取上层血浆，即得待测血浆样品。取上述待测血浆样品 40  $\mu\text{L}$ ，置于 1.5 mL 离心管中，加入内标工作液 20  $\mu\text{L}$ ，以乙腈 740  $\mu\text{L}$  沉淀蛋白，涡旋混匀 1 min，于  $4\text{ }^\circ\text{C}$  下以 12 000 r/min 离心 10 min；取上清液 50  $\mu\text{L}$  至另一 1.5 mL 离心管中，加入乙腈-水(20:80,  $V/V$ )950  $\mu\text{L}$  稀释，涡旋混匀后进样分析。

#### 2.5 分析方法的验证

依据 2020 年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”进行方法学验证<sup>[7]</sup>。

#### 2.5.1 专属性试验

取 6 份不同来源的健康受试者空白血浆，以等体积乙腈代替内标工作液，其余按“2.4”项下方法处理，再按“2.1”“2.2”项下条件进样分析。取健康受试者空白血浆 40  $\mu\text{L}$  至 1.5 mL 离心管中，加入内标工作液 20  $\mu\text{L}$  和拉考沙胺、吡仑帕奈混合标准溶液(质量浓度分别为 0.5  $\mu\text{g/mL}$ 、15  $\text{ng/mL}$ )40  $\mu\text{L}$ ，以乙腈 700  $\mu\text{L}$  沉淀蛋白后，其余按“2.4”项下方法处理，再按“2.1”“2.2”项下条件进样分析。取患者(编号 1、6)血浆样品，按“2.4”项下方法处理，再按“2.1”“2.2”项下条件进样分析。结果(图 1)显示，拉考沙胺、吡仑帕奈和内标的保留时间分别约为 1.8、2.4、2.2 min，其色谱峰峰形和分离度均良好，血浆中的内源性物质对各待测成分的检测均无干扰。

#### 2.5.2 标准曲线绘制与定量下限考察

取健康受试者空白血浆 40  $\mu\text{L}$  至 1.5 mL 离心管中，加入内标工作液 20  $\mu\text{L}$  和“2.3”项下拉考沙胺、吡仑帕奈不同质量浓度的混合标准溶液 40  $\mu\text{L}$ ，以乙腈 700  $\mu\text{L}$  沉淀蛋白后，其余按“2.4”项下方法处理，再按“2.1”“2.2”项下条件进样分析，记录峰面积。分别以拉考沙胺、吡仑帕奈与内标的峰面积比值为纵坐标( $y_1$ 、 $y_2$ )，上述待测成分的质量浓度为横坐标( $x_1$ 、 $x_2$ )，采用加权最小二乘法( $\omega = 1/x^2$ )进行线性回归，得回归方程分别为  $y_1 = 0.31977x_1 + 0.04352$  ( $r = 0.9969$ )、 $y_2 = 0.00117x_2 + 0.00219$

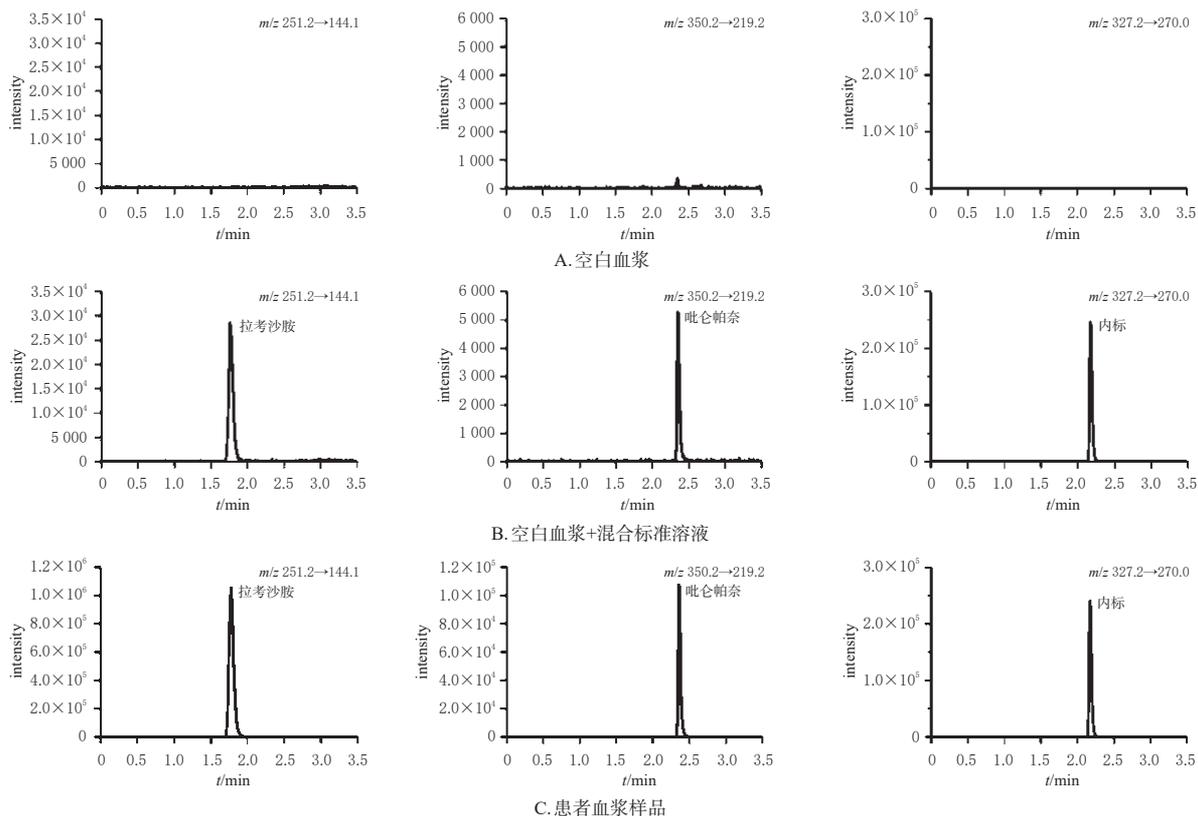


图 1 空白血浆、空白血浆+混合标准溶液和患者血浆样品的典型色谱图

( $r=0.9991$ ),检测质量浓度的线性范围分别为0.001 25~0.125  $\mu\text{g/mL}$ 、0.037 5~3.75  $\text{ng/mL}$ ,定量下限分别为0.001 25  $\mu\text{g/mL}$ 、0.037 5  $\text{ng/mL}$ 。

### 2.5.3 精密度与准确度试验

取健康受试者空白血浆40  $\mu\text{L}$ ,按“2.5.2”项下方法制备拉考沙胺、吡仑帕奈的定量下限、低、中、高质量浓度(拉考沙胺:0.001 25、0.003 75、0.025、0.093 75  $\mu\text{g/mL}$ ;吡仑帕奈:0.037 5、0.112 5、0.75、2.812 5  $\text{ng/mL}$ ,下同)的质控血浆样品,按“2.4”项下方法处理(每质量浓度平行6份),再按“2.1”“2.2”项下条件,连续3 d完成3次检测,考察批内、批间精密度(以变异系数表示)和准确度(以标示值为参照)。结果显示,定量下限和低、中、高质量浓度质控血浆样品的批内、批间变异系数为1.0%~6.9% ( $n=6$ 或 $n=3$ ),准确度均值为标示值的87.3%~110.9% ( $n=6$ 或 $n=3$ ),符合“生物样品定量分析方法验证指导原则”的要求<sup>[7]</sup>。

### 2.5.4 提取回收率与基质效应试验

取“2.3”项下低、中、高质量浓度的质控溶液,按“2.5.2”项下方法制备低、中、高质量浓度的质控血浆样品(每质量浓度平行6份),按“2.4”项下方法处理,再按“2.1”“2.2”项下条件进样分析,记录各待测成分与内标的峰面积比值( $A_1$ )。取6份不同来源的健康受试者空白血浆,按“2.4”项下方法处理(不加内标)后,取上清液,加入低、中、高质量浓度的质控溶液和内标工作液,使最终质量浓度与低、中、高质量浓度质控血浆样品对应(每质量浓度平行6份),按“2.1”“2.2”项下条件进样分析,记录各待测成分与内标的峰面积比值( $A_2$ )。取乙腈740  $\mu\text{L}$ ,加入低、中、高质量浓度质控溶液40  $\mu\text{L}$ 和内标工作液20  $\mu\text{L}$ ,涡旋后取50  $\mu\text{L}$ ,用乙腈-水(20:80,  $V/V$ )950  $\mu\text{L}$ 稀释(每质量浓度平行6份),按“2.1”“2.2”项下条件进样分析,记录各待测成分与内标的峰面积比值( $A_3$ )。 $A_1/A_2$ 为提取回收率, $A_2/A_3$ 为内标归一化的基质效应。结果显示,拉考沙胺、吡仑帕奈的平均提取回收率分别为99.7%~100.9%、98.6%~99.8% (RSD均小于3%, $n=6$ ),其内标归一化的基质效应分别为96.4%~99.5%、95.7%~99.0% (RSD均小于3%, $n=6$ ),符合“生物样品定量分析方法验证指导原则”的要求<sup>[7]</sup>。

### 2.5.5 稳定性试验

取“2.3”项下单一对照品储备液,考察其-80  $^{\circ}\text{C}$ 下放置90 d的稳定性;取“2.3”项下低、高质量浓度的质控溶液,按“2.5.2”项下方法制备低、高质量浓度的质控血浆样品(每质量浓度平行3份),考察其处理前常温放置4 h、4  $^{\circ}\text{C}$ 下放置24 h、冻融(-80  $^{\circ}\text{C}$ ~室温)3次、-80  $^{\circ}\text{C}$ 下放置30 d和处理后进样器中放置24 h的稳定性。结

果显示,各样品实测质量浓度的平均值与标示值的偏差均在 $\pm 15\%$ 内,符合“生物样品定量分析方法验证指导原则”的要求<sup>[7]</sup>。

## 2.6 临床应用

本研究共纳入患者10例。纳入标准包括:(1)年龄18~60岁;(2)临床确诊癫痫;(3)服用过拉考沙胺和/或吡仑帕奈;(4)连续规律服用抗癫痫药并达稳态。排除标准包括:(1)采血困难者;(2)研究人员认为其他原因所致的不适合临床试验者。本研究方案通过华中科技大学同济医学院附属同济医院医学伦理委员会审核批准(伦理批件号TJ-IRB20220833),所有患者均签署知情同意书。

10例癫痫患者口服拉考沙胺片或吡仑帕奈片恒定剂量超过1个月(已达稳态),于服药前30 min采集静脉血1~2 mL,按“2.4”项下方法处理后,再按“2.1”“2.2”项下条件进样分析,记录峰面积并代入随行标准曲线计算其血浆样品中拉考沙胺或吡仑帕奈的质量浓度,再通过样品处理过程中的稀释倍数换算得谷浓度。结果(表2)显示,1~5号患者体内拉考沙胺的谷浓度为5.3~12.2  $\mu\text{g/mL}$ ,6~10号患者体内吡仑帕奈的谷浓度为208~510  $\text{ng/mL}$ 。

表2 癫痫患者基本情况及药物谷浓度测定结果

患者编号	性别	年龄/岁	治疗药物	给药方案	谷浓度
1	男	56	拉考沙胺	50 mg,每天2次	7.3 $\mu\text{g/mL}$
2	男	24	拉考沙胺	50 mg,每天2次	6.8 $\mu\text{g/mL}$
3	男	35	拉考沙胺	100 mg,每天2次	12.2 $\mu\text{g/mL}$
4	女	34	拉考沙胺	100 mg,每天2次	10.4 $\mu\text{g/mL}$
5	女	28	拉考沙胺	50 mg,每天2次	5.3 $\mu\text{g/mL}$
6	男	19	吡仑帕奈	12 mg,每天1次	414 $\text{ng/mL}$
7	男	45	吡仑帕奈	8 mg,每天1次	285 $\text{ng/mL}$
8	男	50	吡仑帕奈	4 mg,每天1次	257 $\text{ng/mL}$
9	女	43	吡仑帕奈	6 mg,每天1次	208 $\text{ng/mL}$
10	女	21	吡仑帕奈	8 mg,每天1次	510 $\text{ng/mL}$

## 3 讨论

本研究的样品前处理选择了简单、快速的蛋白沉淀法,与甲醇相比,使用乙腈作为蛋白沉淀剂能够获得更好的色谱峰峰形。在内标的选择上,笔者前期比较了几种常用的内标物质,由于氯氮平价廉易得,且保留时间与吡仑帕奈、拉考沙胺接近,故最终选择了氯氮平作为内标。在色谱柱的选择上,笔者前期比较了Welch Ultimate XB-C<sub>18</sub>(50 mm $\times$ 2.1 mm, 5.0  $\mu\text{m}$ )、Welch Xtimate C<sub>18</sub>(50 mm $\times$ 2.1 mm, 5.0  $\mu\text{m}$ )和Phenomenex Synergi Fusion-RP(50 mm $\times$ 2.0 mm, 4.0  $\mu\text{m}$ )等市售C<sub>18</sub>色谱柱的分离效果,结果显示,以Welch Ultimate XB-C<sub>18</sub>(50 mm $\times$ 2.1 mm, 5.0  $\mu\text{m}$ )为色谱柱时,待测成分的色谱峰

峰形好、峰宽窄,且该色谱柱较进口色谱柱的成本更低,故最终选择 Welch Ultimate XB-C<sub>18</sub>。在流动相的选择上,笔者前期考察了多种流动相系统,包括以 10 mmol/L 甲酸铵溶液为水相,以乙腈、甲醇为有机相,以甲酸、乙酸、甲酸铵、乙酸铵为改性剂,最终确定以甲醇-乙腈-异丙醇(0.2%甲酸)混合溶液(7:1.5:1.5, V/V/V)为有机相,并确定了总时间为 3.5 min 的梯度洗脱条件。

经查询,在现有方法的检测时间方面,拉考沙胺的最快检测时间为 2.2 min<sup>[8]</sup>,吡仑帕奈的最快检测时间为 2 min<sup>[9]</sup>,但上述方法均采用了价格昂贵的同位素内标;在定量范围方面,虽有方法的拉考沙胺定量下限为 0.005~0.02 μg/mL,但上述方法适用于大鼠、癫痫患者或健康受试者拉考沙胺单次给药后的药动学研究<sup>[8,10-11]</sup>。而本方法立足于临床癫痫患者的 TDM,依照《神经精神药理学治疗药物监测共识指南:2017 版》推荐的拉考沙胺治疗浓度参考范围(1~10 μg/mL)和吡仑帕奈治疗浓度参考范围(180~980 ng/mL)进行定量范围设计<sup>[6]</sup>。同时,本方法采用了价格低廉的氯氮平作为内标,定量方法经专属性、线性关系、精密度、准确度、回收率、基质效应和稳定性等严格验证,能在 3.5 min 内同时测定人血浆中拉考沙胺和吡仑帕奈的质量浓度,可满足临床高通量检测的需求。

本方法经验证后成功用于 10 例癫痫患者的血浆药物浓度检测,结果显示,虽然大部分患者的药物谷浓度在治疗浓度参考范围内,但仍有部分患者超过治疗浓度范围上限,可能与拉考沙胺在不同个体内的药动学差异有关。该方法后续将用于我院更多临床样本的检测,为拉考沙胺和吡仑帕奈的个体化治疗提供参考。

### 参考文献

[1] CENDES F. Epilepsy care in China and its relevance for other countries[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5):333-334.  
[2] WANG Y, CHEN Z. An update for epilepsy research and antiepileptic drug development: toward precise circuit therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 201:77-93.  
[3] 渠蕊,陈旭勤,戴园园. 拉考沙胺和吡仑帕奈单药治疗癫痫的研究进展[J]. *癫痫杂志*, 2021, 7(4):350-354.

[4] 国家药品监督管理局. 拉考沙胺片注册信息[EB/OL]. (2018-11-21)[2022-07-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9MzcwMSZpdGV-tSWQ9ZmY4MDgwODE3YzgzMTJjNDAxN2M5YzU5-MjI0ZTA0NWQ=>.  
[5] 国家药品监督管理局. 吡仑帕奈片注册信息[EB/OL]. (2019-09-29)[2022-07-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9NDI3MSZpdGV-tSWQ9ZmY4MDgwODE3YzgzMTJjNDAxN2M5YzU5-MjI0ZTA0NWQ=>.  
[6] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1/2):e1.  
[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 2020 年版. 北京:中国医药科技出版社, 2020:466-472.  
[8] BHARWAD K D, SHAH P A, SHRIVASTAV P S, et al. Selective quantification of lacosamide in human plasma using UPLC-MS/MS: application to pharmacokinetic study in healthy subjects with different doses[J]. *Biomed Chromatogr*, 2020, 34(11):e4928.  
[9] DAI H R, HU Y H, LONG J Y, et al. LC-MS/MS assay for the therapeutic drug monitoring of perampamil in children with drug-resistant epilepsy[J]. *ACHrom*, 2023, 35(2):149-160.  
[10] QIU E J, YU L, LIANG Q S, et al. Simultaneous determination of lamotrigine, oxcarbazepine, lacosamide, and topiramate in rat plasma by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Int J Anal Chem*, 2022, 2022:1838645.  
[11] THUMMAR K, SOLANKI P, MARDIA R, et al. Quantitative determination of lacosamide in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to pharmacokinetic study[J]. *Int J Pharm Sci Res*, 2021, 12(1):321-329.

(收稿日期:2023-01-29 修回日期:2023-07-12)

(编辑:曾海蓉)