

奥卡西平片中有关物质含量测定方法的建立^Δ

保敏敏^{1*}, 吕蓓蓓², 魏文芝², 张敏娟^{2#}[1. 青海大学医学院, 西宁 810016; 2. 青海省药品检验检测院/青海省中药药现代化研究重点实验室/国家药品监督管理局中药(藏药)质量控制重点实验室, 西宁 810016]

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)10-1199-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.10.09



摘要 目的 建立奥卡西平片中有关物质的含量测定方法。方法 采用超高效液相色谱(UPLC)法,以ZORBAX Eclipse Plus C₁₈为色谱柱,乙腈-0.01 mol/L 乙酸铵溶液(pH6.0)为流动相进行梯度洗脱,流速为0.5 mL/min,检测波长为230 nm,柱温为35 °C,进样量为10 μL。结果 奥卡西平和杂质A、B、C、D、E、I、K、L、N检测质量浓度线性范围分别为0.192~1.440、1.019~7.639、0.208~1.559、0.230~1.727、0.389~2.915、0.182~1.364、0.393~2.945、0.199~1.493、0.199~1.490、0.200~1.503 μg/mL(*r*均大于0.999);检测限分别为0.046、0.037、0.049、0.027、0.077、0.040、0.114、0.054、0.055、0.039 μg/mL,定量限分别为0.152、0.122、0.162、0.090、0.258、0.132、0.380、0.181、0.185、0.130 μg/mL;精密密度、重复性、稳定性(24 h)、耐用性试验的RSD均小于5.0%;平均回收率为92.8%~105.6%(RSD≤3.0%,*n*=9)。原研制剂样品中仅检出杂质K和未知杂质,其总含量为0.078%~0.083%;国内I企业产仿制剂样品中检出杂质A、B、D、I和未知杂质,其总含量为0.147%~0.163%;国内II企业产仿制剂样品中检出杂质A、B、I和未知杂质,其总含量为0.085%~0.161%。结论 所建UPLC法快速,灵敏度高,准确度、稳定性、耐用性好,可用于同时测定奥卡西平片中9种已知杂质的含量。

关键词 奥卡西平片;超高效液相色谱法;有关物质;含量测定

Method establishment for content determination of related substances in Oxcarbazepine tablets

BAO Minmin¹, LYU Beibei², WEI Wenzhi², ZHANG Minjuan²[1. School of Medicine, Qinghai University, Xining 810016, China; 2. Qinghai Provincial Drug Inspection and Testing Institute/Qinghai Provincial Key Laboratory of Modernization of Traditional Chinese and Tibetan Medicine/NMPA Key Laboratory for Quality Control of Traditional Chinese Medicine (Tibetan Medicine), Xining 810016, China]

ABSTRACT OBJECTIVE To establish the method for content determination of related substances in Oxcarbazepine tablets. **METHODS** Ultra-high performance liquid chromatography (UPLC) method was adopted and the separation was performed on ZORBAX Eclipse Plus C₁₈ column with mobile phase consisted of acetonitrile-0.01 mol/L ammonium acetate solution (pH6.0) (gradient elution) at the flow rate of 0.5 mL/min. The detection wavelength was 230 nm and column temperature was set at 35 °C. The sample size was 10 μL. **RESULTS** The linear ranges of oxcarbazepine and impurity A, B, C, D, E, I, K, L and N were 0.192-1.440, 1.019-7.639, 0.208-1.559, 0.230-1.727, 0.389-2.915, 0.182-1.364, 0.393-2.945, 0.199-1.493, 0.199-1.490 and 0.200-1.503 μg/mL, respectively (all *r*>0.999). The detection limits were 0.046, 0.037, 0.049, 0.027, 0.077, 0.040, 0.114, 0.054, 0.055 and 0.039 μg/mL. The quantitation limits were 0.152, 0.122, 0.162, 0.090, 0.258, 0.132, 0.380, 0.181, 0.185 and 0.130 μg/mL. RSDs of precision, repeatability, stability (24 h) and durability tests were all lower than 5.0%. The average recoveries were 92.8%-105.6% (RSD≤3.0%, *n*=9). Only impurity K and unknown impurity were detected in the original preparation sample, with a total content of 0.078% to 0.083%; impurities A, B, D, I and unknown impurity were detected in the generic preparations produced by domestic enterprise I, with a total content of 0.147% to 0.163%; impurities A, B, I and unknown impurity were detected in the generic preparations produced by domestic enterprise II, with a total content of 0.085% to 0.161%. **CONCLUSIONS** The established method is rapid, sensitive, accurate, stable and durable. It can be used for the content determination of 9 known impurities in Oxcarbazepine tablets.

KEYWORDS Oxcarbazepine tablets; UPLC; related substance; content determination

^Δ基金项目 国家药品抽检计划项目(No. 国药监药管[2019]2号)

*第一作者 硕士研究生。研究方向:药品质量控制与评价。E-mail:QH199809@163.com

#通信作者 主任药师,硕士生导师。研究方向:药品质量分析、药品质量标准。电话:0971-8247794。E-mail:1415328549@qq.com

奥卡西平的化学名为10,11-二氢-10-氧代-5H-二苯并[b,f]氮杂-5-甲酰胺,是卡马西平的10-酮基衍生物,主要用于成人及儿童癫痫简单及复杂部分性发作、全身性强直阵挛发作等的单药或联合治疗。作为一种新型的抗癫痫药物,奥卡西平具有不良反应少、酶诱导作用弱等

特点^[1-2]。临床实践表明,该药对癫痫患者认知功能障碍具有一定的改善作用^[3]。

奥卡西平片现行质量标准有关物质的测定均采用高效液相色谱(HPLC)法^[4-6]。本课题组前期在对2020年版《中国药典》(二部)奥卡西平片“有关物质”项下方法进行验证时发现,杂质K和杂质L的色谱峰重叠,杂质I的色谱峰拖尾严重;同时,该法流动相的pH为3.0,该酸性条件易使奥卡西平生成酰胺-亚胺醇式互变异构体^[7],从而导致干扰峰的出现,分离效果有限。奥卡西平片现行进口注册标准所用HPLC法的分析时长为65 min,流动相组成较为复杂,杂质C和杂质E色谱峰的分度度小于1.5,分离效果欠佳。为进一步优化奥卡西平制剂有关物质的检测方法,加强其质量控制,本研究参考《美国药典》(USP 43)、《欧洲药典》(EP 10.0)和进口注册标准对已知杂质(杂质A、B、C、D、E、I、K、L、N)的要求^[5-6],采用分析速度快、灵敏度和分离效率高的超高效液相色谱(ultra-high performance liquid chromatography, UPLC)法对上述杂质进行定量分析,现报道如下。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括 Waters Acquity 型 UPLC 仪(美国 Waters 公司)、MSA36S-OCE-DH 型百万分之一电子天平(德国 Satorious 公司)、KQ-500DE 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,频率 40 kHz,功率 500 W)等。

1.2 主要药品与试剂

奥卡西平对照品(批号 100657-201102,纯度 99.8%)、杂质 A(批号 100142-201706,纯度 100.0%)均购自中国食品药品检定研究院;杂质 B(批号 0202-RC-0020,纯度 99.8%)购自广州佳途科技股份有限公司;杂质 C(批号 25-MAY-20-05,纯度 99.5%)、杂质 D(批号 17-MAY-20-06,纯度 99.87%)、杂质 I(批号 19-MAY-20-02,纯度 96.3%)、杂质 K(批号 13-NOV-21-03,纯度 96.27%)、杂质 L(批号 19-SEP-21-04,纯度 97.66%)、杂质 N(批号 11-JUN-18-01,纯度 99.9%)均购自美国 QCC 公司;杂质 E(批号 0872011,纯度 99.9%)购自北京坛墨质检科技股份有限公司;奥卡西平片原研制剂(批号分别为 TT434、TV270、T2391,规格均为 300 mg)由瑞士 Novartis 公司生产;奥卡西平片仿制制剂分别由国内 I 企业(批号分别为 18108、19030、19410,规格均为 300 mg)和国内 II 企业(批号分别为 18054、18043、19003,规格均为 300 mg)生产;空白辅料由国内 I 企业提供;抗坏血酸(批号 XC27K030,纯度 ≥99.0%,分析纯)购自德国 CNW 公司;乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

以 ZORBAX Eclipse Plus C₁₈(3 mm×150 mm, 1.8 μm)为色谱柱,乙腈为流动相 A、0.01 mol/L 乙酸铵溶液(用冰醋酸调节 pH 至 6.0)为流动相 B 进行梯度洗脱(洗脱程序见表 1);流速为 0.5 mL/min;检测波长为 230 nm;柱温为 35 °C;进样量为 10 μL。

表 1 梯度洗脱程序

时间/min	A/%	B/%
0	25	75
21	25	75
30	40	60
30.1	25	75
40	25	75

2.2 溶液的制备

2.2.1 溶剂 称取适量抗坏血酸,加水溶解,制成浓度为 0.01 mol/L 的抗坏血酸溶液,再与乙腈按体积比 1:1 混合,作为溶剂。

2.2.2 混合对照品溶液 精密称取奥卡西平对照品适量,置于 100 mL 容量瓶中,加“2.2.1”项下溶剂溶解并稀释至刻度,摇匀,得奥卡西平质量浓度约为 0.1 mg/mL 的对照品溶液;精密称取杂质 A、B、C、D、E、I、K、L、N 对照品各适量,分别置于 25 mL 容量瓶中,加乙腈适量并超声使溶解,用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度,摇匀,得杂质 A 质量浓度约为 500 μg/mL,杂质 D、I 质量浓度均约为 200 μg/mL,杂质 B、C、E、K、L、N 质量浓度均约为 100 μg/mL 的单个杂质对照品储备液;精密量取上述奥卡西平对照品溶液及单个杂质对照品储备液各 1 mL,置于同一 100 mL 容量瓶中,用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度,摇匀,得混合对照品溶液。

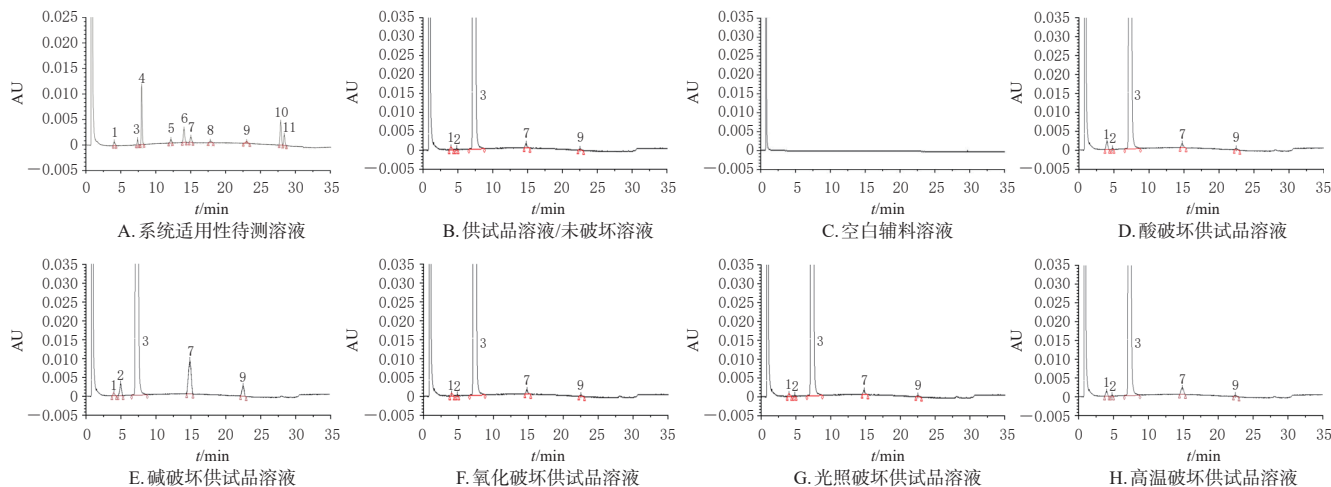
2.2.3 系统适用性待测溶液 精密量取“2.2.2”项下奥卡西平对照品溶液及单个杂质对照品储备液各 0.5 mL,置于同一 100 mL 容量瓶中,用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度,摇匀,得系统适用性待测溶液。

2.2.4 供试品溶液 将本品粉碎,取细粉适量(约相当于奥卡西平 100 mg),精密称定,置于 100 mL 容量瓶中,加“2.2.1”项下溶剂适量,在 23 °C 下超声 15 min,振摇使溶解;再用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,得供试品溶液。

2.2.5 空白辅料溶液 按处方比例称取空白辅料 37.5 mg,置于 25 mL 容量瓶中,用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,得空白辅料溶液。

2.3 系统适用性试验

取“2.2”项下系统适用性待测溶液、供试品溶液(批号 18108)和空白辅料溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果显示,各色谱峰的分度度均大于 1.5,奥卡西平及各杂质色谱峰的理论板数均超过 5 000,空白辅料和溶剂对主峰无干扰。结果见图 1A~图 1C。



1: 杂质I; 2: 未知杂质; 3: 奥卡西平; 4: 杂质N; 5: 杂质K; 6: 杂质A; 7: 杂质D; 8: 杂质L; 9: 杂质B; 10: 杂质E; 11: 杂质C

图1 系统适用性试验和破坏试验的UPLC图

2.4 破坏试验

精密称取奥卡西平片样品(批号18108)适量(约相当于奥卡西平50 mg)共5份,置于50 mL容量瓶中,加入乙腈10 mL,超声溶解,然后分别进行酸破坏(加1 mol/L盐酸溶液2 mL,室温避光放置2 h后,加入1 mol/L氢氧化钠溶液2 mL)、碱破坏(加1 mol/L氢氧化钠溶液2 mL,室温避光放置2 h后,加入1 mol/L盐酸溶液2 mL)、氧化破坏(加30%过氧化氢溶液5 mL,室温避光放置5 h)、光照破坏(2 000 lx照射24 h)、高温破坏(90 °C水浴24 h)试验。待试验结束后,取上述各溶液,用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,并以未进行上述试验的供试品溶液(批号18108)作为未破坏溶液进行对比。结果显示,在不同破坏条件下检出的杂质种类(图1D~图1H)与未破坏溶液(图1B)基本一致,奥卡西平色谱峰与各杂质色谱峰均能有效分离;其中,奥卡西平对氧、光照均具有较好的稳定性,酸破坏条件下杂质I的含量有所增加,高温条件下杂质D的含量增加较为明显,碱破坏条件下未知杂质和杂质B、D的含量均有明显增加。

2.5 线性关系和校正因子考察

依次移取“2.2.2”项下奥卡西平对照品溶液及单个杂质对照品储备液0.2、0.5、0.8、1、1.2、1.5 mL,置于100 mL容量瓶中,用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度,摇匀,制成系列线性溶液,再按“2.1”项下色谱条件进行测定,记录峰面积。以奥卡西平和各杂质质量浓度(x)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,并按下式计算校正因子:校正因子=奥卡西平线性方程的斜率/杂质线性方程的斜率。结果见表2。

表2 奥卡西平及有关物质的线性关系、校正因子、检测限和定量限

待测成分	回归方程	r	线性范围($\mu\text{g/mL}$)	校正因子	检测限($\mu\text{g/mL}$)	定量限($\mu\text{g/mL}$)
奥卡西平	$y=21\ 951x-159.58$	0.999 9	0.192~1.440	1.00	0.046	0.152
杂质A	$y=21\ 885x-1\ 794.90$	0.999 8	1.019~7.639	1.00	0.037	0.122
杂质B	$y=18\ 752x-1\ 481.62$	0.999 7	0.208~1.559	1.17	0.049	0.162
杂质C	$y=62\ 446x-1\ 575.53$	0.999 9	0.230~1.727	0.35	0.027	0.090
杂质D	$y=60\ 272x-3\ 612.11$	0.999 7	0.389~2.915	0.36	0.077	0.258
杂质E	$y=354\ 048x-4\ 224.70$	0.999 7	0.182~1.364	0.06	0.040	0.132
杂质I	$y=15\ 646x+39.82$	0.999 5	0.393~2.945	1.40	0.114	0.380
杂质K	$y=23\ 556x-822.44$	0.999 8	0.199~1.493	/	0.054	0.181
杂质L	$y=15\ 068x-838.02$	0.999 6	0.199~1.490	/	0.055	0.185
杂质N	$y=216\ 751x-5\ 643.39$	0.999 9	0.200~1.503	0.10	0.039	0.130

/: 非特定杂质,无需计算校正因子

2.6 检测限与定量限

取“2.2.2”项下混合对照品溶液,用“2.2.1”项下溶剂逐级稀释,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,以信噪比3:1计算检测限,信噪比10:1计算定量限。结果见表2。

2.7 精密度试验

取奥卡西平片样品(批号18108),按“2.2.4”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件连续进样6次,记录峰面积。结果显示,供试品溶液中仅检出杂质B、D、I和未知杂质,奥卡西平和上述杂质峰面积的RSD为0.2%~2.7%($n=6$),表明方法精密度良好。

2.8 重复性试验

取同一批奥卡西平样品(批号18108),按“2.2.4”项下方法平行制备供试品溶液6份,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果显示,供试品溶液中仅检出杂质B、D、I和未知杂质;按加校正因子的主成分自身对照法计算杂质B、D、I的含量,按不加校正因子的主成分自身对照法计算未知杂质的含量,得上述杂质含量及总含量的RSD分别为1.5%、3.4%、2.0%、4.0%、1.1%($n=6$)。

2.9 稳定性试验

取“2.2.4”项下供试品溶液(批号 18108),于室温下避光放置 0、2、4、6、8、12、18、24 h 时按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果显示,供试品溶液中仅检出杂质 B、D、I 和未知杂质,其峰面积的 RSD 均小于 3.0%($n=8$),同时未见新杂质出现,提示供试品溶液避光放置 24 h 内较稳定。

2.10 回收率试验

依次移取“2.2.2”项下奥卡西平对照品溶液及单个杂质对照品储备液 0.8、1、1.2 mL,置于 100 mL 容量瓶中,用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度,分别制成杂质 A 质量浓度约为 4、5、6 $\mu\text{g/mL}$,杂质 D、I 质量浓度均约为 1.6、2、2.4 $\mu\text{g/mL}$,奥卡西平和其他杂质质量浓度均约为 0.8、1、1.2 $\mu\text{g/mL}$ 的低、中、高质量浓度回收率对照品溶液。称取空白辅料适量,置于 25 mL 容量瓶中,共 9 份,分别加入上述不同质量浓度的回收率对照品溶液溶解并定容,每质量浓度平行制备 3 份,作为回收率待测溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算回收率(未知杂质回收率以奥卡西平计算)。结果显示,各杂质的平均回收率为 92.8%~105.6%,RSD 均不大于 3.0%($n=9$),表明方法准确度良好。

2.11 耐用性试验

取奥卡西平片样品(批号 18108),按“2.2.4”项下方法制备供试品溶液,分别考察不同柱温($\pm 3^\circ\text{C}$)、流动相 pH(± 0.2)和流速($\pm 10\%$)对供试品溶液有关物质测定的影响,每个条件重复 3 次。结果显示,供试品溶液中仅检出杂质 B、D、I 和未知杂质,分离度良好;不同色谱条件下,上述杂质含量及总含量的 RSD 分别为 3.6%、4.4%、4.3%、3.7%、2.2%($n=3$),表明方法耐用性良好。

2.12 样品有关物质的测定

取 3 个企业的奥卡西平片样品,按“2.2.4”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。3 个企业样品中均检出同一未知杂质(I 企业某批样品除外),原研制剂中检出杂质 K,仿制制剂中普遍检出杂质 A、B、D、I。采用加校正因子的主成分自身对照法计算杂质 A、B、D、I 的含量,采用不加校正因子的主成分自身对照法计算杂质 K 和未知杂质的含量,结果见表 3。

3 讨论

3.1 杂质来源分析

根据破坏试验结果和相关生产工艺,奥卡西平的杂质 B、D、I 可能为降解杂质,杂质 A、C、E、K、L、N 可能为原料药中的工艺杂质。本课题组采用 ADMET Predictor

表 3 样品中有关物质的测定结果(%)

来源	批号	杂质 A	杂质 B	杂质 C	杂质 D	杂质 E	杂质 I	杂质 K	杂质 L	杂质 N	未知杂质	总杂质
瑞士 Novartis 公司	TT434	-	-	-	-	-	-	0.065	-	-	0.017	0.082
	TV270	-	-	-	-	-	-	0.064	-	-	0.014	0.078
	T2391	-	-	-	-	-	-	0.067	-	-	0.016	0.083
国内 I 企业	18108	-	0.029	-	0.027	-	0.076	-	-	-	0.015	0.147
	19030	0.023	0.034	-	0.027	-	0.063	-	-	-	0.016	0.163
	19401	0.014	0.046	-	0.032	-	0.060	-	-	-	-	0.152
国内 II 企业	19003	0.012	0.029	-	-	-	0.017	-	-	-	0.027	0.085
	18054	0.014	0.036	-	-	-	0.018	-	-	-	0.029	0.097
	18043	0.013	0.087	-	-	-	0.022	-	-	-	0.039	0.161

—:未检出

8.0 软件对各杂质进行毒性预测,结果显示,奥卡西平中的杂质 D、N 具有一定肝毒性和致突变性,杂质 I、C 具有一定致突变性。同时,有研究表明,杂质 D、I 等作为奥卡西平的酮基化产物,其急性毒性和长期毒性均强于其他转化产物^[8-10]。因此,有必要对这些杂质的含量进行检测和控制,以确保临床用药的安全性。

3.2 溶剂的选择

为保证奥卡西平和各杂质对照品在溶剂中的稳定性,本课题组前期参考《美国药典》(USP 43)的相关方法,以 0.01 mol/L 抗坏血酸溶液-乙腈(1:1, V/V)作为溶剂。结果显示,各成分在此溶剂中 24 h 内的稳定性优于以乙腈-0.01 mol/L 乙酸铵溶液(pH 6.0)(40:60, V/V)为溶剂,且定量分析不受溶剂干扰,因此本研究选用 0.01 mol/L 抗坏血酸溶液-乙腈(1:1, V/V)作为溶剂。

3.3 破坏试验结果

在破坏试验中,奥卡西平在氧化、光照破坏条件下性质较稳定,均未发生明显降解。在碱性条件下,其色谱图变化较为明显,保留时间 5.0 min 处的未知杂质含量增加,但该降解杂质的具体结构有待进一步确认,以完善奥卡西平的质量标准。

3.4 有关物质测定结果

2020 年版《中国药典》(二部)奥卡西平片有关物质的限度要求如下:供试品溶液色谱图中如有杂质峰,单个杂质峰面积不得大于对照品溶液主峰面积(0.5%),各杂质峰面积总和不得大于对照品溶液主峰面积的 2 倍(1.0%)^[9];《美国药典》(USP 43)规定,若从供试品溶液中检出杂质,杂质 A 的含量不得过 0.5%,杂质 D、I 的含量均不得过 0.2%,其他单个杂质的含量不得过 0.1%,杂质总量不得过 1.0%^[9];《欧洲药典》(EP 10.0)要求,杂质 B、I 的含量均不得过 0.1%,杂质 K、L 的含量总和不得过 0.1%,其他单个杂质的含量不得过 0.05%,杂质总量不得过 0.5%^[9]。本研究样品测定结果显示,3 个企业样品均符合各质量标准对有关物质的限度要求。其中,仿制制剂样品中检出杂质 4~5 个,原研制剂样品中检出杂质 2

个;各企业产奥卡西平片中的杂质有所不同,且原研制剂样品相较于仿制制剂样品的杂质种类更少(仿制制剂样品中的杂质主要为杂质A、B、D、I和未知杂质,原研制剂样品仅检出杂质K和未知杂质)。原研制剂样品和仿制制剂样品中含量最高的杂质分别为杂质K、I、B;国内I企业产样品的总杂质含量最高,国内II企业产样品中的未知杂质含量明显高于国内I企业产样品和原研制剂样品。由于国内外产品所用原辅料不同,所含杂质存在一定的差异,但原研制剂的杂质检出数量和含量在总体上均低于仿制制剂。因此,国内企业应重视产品生产过程中上述杂质的控制,可通过改进工艺来提升制剂质量。

综上所述,本研究建立的UPLC法快速,灵敏度高,准确度、稳定性、耐用性好,可用于同时测定奥卡西平片中9种已知杂质的含量,可为该制剂有关物质的检测提供新方法。

参考文献

[1] 程韵霏,关巍. 抗癫痫药物卡马西平和奥卡西平肝脏毒性的比较[J]. 中国当代医药,2020,27(28):171-174.
[2] 姚囡囡,田婷婷,黄珊,等. 新型抗癫痫药物奥卡西平基因多态性研究进展[J]. 中国现代应用药学,2022,39(6):856-860.
[3] 李欣潞,许虹. 奥卡西平治疗颞叶癫痫患者认知功能障碍的研究进展[J]. 中国药房,2019,30(13):1868-1872.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[S]. 2020年版. 北京:中国医药科技出版社,2020:1669.
[5] U. S. Pharmacopeial Convention. USP 43: NF38[S/OL]. (2019-10-04)[2022-06-20]. <https://online.uspnf.com/uspnf/document/>.
[6] European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia[S]. 10.0 edition. Strasbourg: European Directorate for Quality Medicines, 2019:3446-3447.
[7] 许杨洁,曹小吉. 酰胺-亚胺醇互变诱导的分子内1,3-羟基迁移裂解反应研究[J]. 理化检验(化学分册),2017,53(7):838-842.
[8] VELUGULA S R K, REDDY A S K, MISRA N C, et al. Synthesis and characterization of potential impurities of oxcarbazepine drug substance: an antiepileptic agent[J]. J Heterocycl Chem, 2021, 58(8):1581-1587.
[9] FAUDONE S N, PASCHOAL A R, CARVALHO P S, Jr, et al. X-ray diffraction, vibrational and thermal study of dibenzazepinodione, a pharmacopeial impurity of oxcarbazepine[J]. J Mol Struct, 2019, 1182:204-212.
[10] SUN Y H, LI M, HADIZADEH M H, et al. Theoretical insights into the degradation mechanisms, kinetics and eco-toxicity of oxcarbazepine initiated by OH radicals in aqueous environments[J]. J Environ Sci (China), 2023, 129:189-201.
(收稿日期:2022-10-30 修回日期:2023-03-26)
(编辑:张元媛)

(上接第1198页)

[17] WANG K, CHEN Y S, CHIEN H W, et al. Melatonin inhibits NaIO₃-induced ARPE-19 cell apoptosis via suppression of HIF-1 α /BNIP3-LC3B/mitophagy signaling[J]. Cell Biosci, 2022, 12(1):133.
[18] ZHANG Y N, PANG Y X, LIU D W, et al. JMJD5 attenuates oxygen-glucose deprivation and reperfusion-induced injury in cardiomyocytes through regulation of HIF-1 α -BNIP3[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2022, 38(1):38-48.
[19] LU N, LI X X, TAN R L, et al. HIF-1 α /Beclin1-mediated autophagy is involved in neuroprotection induced by hy-

poxic preconditioning[J]. J Mol Neurosci, 2018, 66(2):238-250.
[20] ZHU N, LI J, LI Y L, et al. Berberine protects against simulated ischemia/reperfusion injury-induced H9C2 cardiomyocytes apoptosis *in vitro* and myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis *in vivo* by regulating the mitophagy-mediated HIF-1 α /BNIP3 pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:367.
(收稿日期:2022-12-02 修回日期:2023-04-25)
(编辑:邹丽娟)