

· 药物制剂与药品质量控制 ·

肝癌介入栓塞用盐酸吉西他滨温敏凝胶的制备与质量评价*

潘倩雯^{1,2}, 李力¹, 李涵³, 赵彦兵³, 刘宏⁴

(1. 中国人民解放军中部战区总医院药剂科, 武汉 430070; 2. 湖北中医药大学药学院, 武汉 430065; 3. 华中科技大学生命科学与技术学院, 武汉 430075; 4. 国家纳米药物工程技术研究中心, 武汉 430075)

摘要 目的 制备肝癌介入栓塞用盐酸吉西他滨温敏凝胶, 并对其质量进行评价。方法 采用旋转流变仪测定盐酸吉西他滨温敏凝胶的黏度、复数模量以及胶凝温度; 采用高效液相色谱法测定盐酸吉西他滨温敏凝胶中盐酸吉西他滨和碘海醇的含量; 采用蠕动泵法考察温敏凝胶中盐酸吉西他滨体外释放情况。结果 盐酸吉西他滨温敏凝胶黏度为 $(31.06 \pm 1.72) \text{ mPa} \cdot \text{s}^{-1}$, 复数模量 $(120.20 \pm 9.15) \text{ Pa}$, 胶凝温度 $(34.30 \pm 0.01) ^\circ\text{C}$; 盐酸吉西他滨在 $5 \sim 200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 有良好的线性关系 ($r=0.999\ 9$), 平均回收率 100.53% , RSD 为 0.95% ($n=9$); 碘海醇在 $34 \sim 1372 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 有良好的线性关系 ($r=0.999\ 6$), 平均回收率 99.83% , RSD 为 0.77% ($n=9$)。盐酸吉西他滨 12 h 在磷酸盐缓冲液 (pH 值 6.8) 中体外累积释药率可达 90.98% , 释药模型与 Ritger-Peppas 方程相拟合。结论 盐酸吉西他滨温敏凝胶质量可控, 可作为肝癌介入栓塞剂。

关键词 吉西他滨, 盐酸; 碘海醇; 色谱法, 高效液相; 温敏凝胶; 体外释放

中图分类号 R979.1; TQ460.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)03-0355-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.03.016

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Quality Evaluation and Preparation of Gemcitabine Hydrochloride Thermosensitive Hydrogel for Interventional Embolization of Hepatocellular Carcinoma

PAN Qianwen^{1,2}, LI Li¹, LI Han³, ZHAO Yanbing³, LIU Hong⁴ (1. Department of Pharmacy, Central Theater Command General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Wuhan 430070, China; 2. College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 3. College of Life Science & Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430075, China; 4. National Engineering Research Center for Nanomedicine, Wuhan 430075, China)

ABSTRACT Objective To prepare gemcitabine hydrochloride thermosensitive hydrogel for interventional embolization of hepatocellular carcinoma. **Methods** The viscosity, complex modulus and gelation temperature of gemcitabine hydrochloride thermosensitive hydrogel were determined by rotating rheometer. An HPLC method was established to determine the contents of gemcitabine and iohexol. The *in vitro* release of gemcitabine from thermosensitive gel was investigated by peristaltic pump.

Results The average viscosity was $(31.06 \pm 1.72) \text{ mPa} \cdot \text{s}^{-1}$, and complex component was $(120.20 \pm 9.15) \text{ Pa}$, the average gelation temperature was $(34.30 \pm 0.01) ^\circ\text{C}$. Good linearity was obtained for gemcitabine within the range of $5 \sim 200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ with an average recovery of 100.53% , RSD was 0.95% ($n=9$). Good linearity was obtained for iohexol within the range of $34 \sim 1372 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, with an average recovery of 99.83% , and RSD of intra-day was 0.77% ($n=9$). The cumulative release rate of gemcitabine hydrochloride 12 h in phosphate buffer solution (pH=6.8) was up to 90.98% *in vitro*, and the release model was fitted to the Ritger-Peppas equation. **Conclusion** Gemcitabine hydrochloride thermosensitive gel can be used as an interventional embolization agent for liver cancer because of its controllable quality.

KEY WORDS Gemcitabine, hydrochloride; Iohexol; Chromatography, high performance liquid; Thermosensitive hydrogel; Release *in vitro*

肝细胞癌 (hepatocellular carcinomas, HCC) 是我国死亡率较高的恶性肿瘤之一, 因其发病隐匿, 确诊时多处于中晚期。因肝肿瘤体积过大、肝储备功能不佳等原因, 大部分患者无法通过肝切除及肝移植来治疗, 经导管动脉化学栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 已经成为此类无法行手术治疗肝癌患者的一线治疗方案^[1-2]。吉西他滨 (gemcitabine) 是核糖核

酸还原酶抑制剂, 主要作用于 DNA 合成期肿瘤细胞, 使其 DNA 合成停止, 杀灭肿瘤细胞。研究发现, 一定浓度范围内的吉西他滨可显著促进肿瘤细胞凋亡^[3], 临床常采用的治疗方法是盐酸吉西他滨静脉注射, 但全身用药不良反应较大且靶向性差, 因此在肝癌细胞附近不易达到较高治疗浓度。N-异丙基丙稀酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯 (N-isopropyl-acrylamide-co-butyl meth-

ylacrylate, PIB) 是一种温敏凝胶, 在常温下为液体, 生理温度时可发生胶凝的永久性栓塞。碘海醇(iohexol) 为临床常用造影剂。含碘海醇的盐酸吉西他滨温敏凝胶是一种具有化疗、栓塞、造影作用的新型抗肿瘤栓塞剂, 不仅能有效阻断肝癌细胞血供, 减少 TACE 单用复发率, 同时可使吉西他滨在肝组织达到局部高浓度, 提高化疗效果, 避免全身大剂量用药, 降低吉西他滨不良反应。为保证制剂质量, 笔者在本实验对盐酸吉西他滨温敏凝胶的黏度、复合模量及胶凝温度进行评价, 测定盐酸吉西他滨温敏凝胶的体外释放度; 还建立了同时测定盐酸吉西他滨温敏凝胶中盐酸吉西他滨和碘海醇含量的测定方法。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 电子分析天平(BS323S, 德国 Sartorius 公司, 感量: 0.001 g); 多头磁力加热搅拌器(HJ-6, 常州国华电器有限公司); Malvern 高级旋转流变仪(Kinexus Pro KNX2100, 上海百思吉仪器有限公司); 高效液相色谱仪(DGU-20A5R, 日本岛津公司); pH 计(HS-25, 上海精密科学仪器有限公司); 紫外-可见分光光度计(UV-1750, 日本岛津公司); Welchrom C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 高速离心机(TG16, 长沙英泰仪器有限公司); 蠕动泵(保定兰格恒流泵有限公司); 恒温磁力搅拌器(85-2 型, 上海司乐仪器有限公司); 数控超声波清洗器(KQ-50DS, 昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 试剂 盐酸吉西他滨原料药(上海阿达玛斯试剂有限公司, 批号: P07052-201506, 含量: 99%); PIB(国家纳米药物工程技术研究中心馈赠, 批号: 20170527); 盐酸吉西他滨温敏凝胶(自制, 批号: 20170607, 20170609, 20170611); 碘海醇(浙江海昌药业有限公司, 批号: C001504003); 乙酸铵[色谱级, 阿拉丁试剂(上海) 有限公司, 含量≥99.0%, 批号: A112057]; 氨丁三醇(深圳市优普惠药品有限公司, 批号: 8386I036,) ; 乙二醇四乙酸钙钠盐合物(上海笛柏化学品技术有限公司, 含量≥98.0%, 批号: K562008); 乙

腈(色谱纯)。磷酸二氢钠(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司, 批号: F20111123); 磷酸氢二钠(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司, 批号: 20130802)。

2 方法与结果

2.1 盐酸吉西他滨温敏凝胶的制备 精密称取碘海醇、稳定剂(氨丁三醇、EDTA 钙钠盐合物), 置于干燥洁净烧杯, 待其溶解后置于 100 mL 量瓶, 加适量去离子水摇匀并定容。将配置好的碘海醇溶液倒入干燥洁净烧杯, 精密称取处方量 PIB、吉西他滨倒入烧杯, 放入搅拌机, 于冰浴条件下多头磁力搅拌器上以恒定转速搅拌 24 h, 直至得到淡蓝色均匀溶液, 于 4 ℃ 冰箱中静置 60 min 即得。

2.2 盐酸吉西他滨温敏凝胶黏度的测定 取 3 批样品, 分别采用旋转流变仪测定温敏凝胶黏度, 设定流变仪底板温度为 25 ℃, 剪切速率 300 s⁻¹, 记录黏度数据。结果为 (31.06±1.72) mPa·s⁻¹ (n=3)。在常温状态下, 温敏凝胶应为可自由流动液体, 本制剂将温敏凝胶黏度期望值设定为 20~35 mPa·s⁻¹。当黏度值< 20 mPa·s⁻¹, 温敏凝胶虽可胶凝, 但易被血流冲刷; 当黏度值大于 35 mPa·s⁻¹ 时, 温敏凝胶流动性显著变差, 在介入栓塞过程中, 不易经导管导入肿瘤供血动脉栓塞。故本制剂黏度值符合要求。

2.3 盐酸吉西他滨温敏凝胶复合模量及胶凝温度的测定 取 3 批样品, 分别采用旋转流变仪测定温敏凝胶的胶凝温度及 37 ℃ 时温敏凝胶复合模量, 设定流变仪底板温度变化范围为 25~40 ℃, 记录数据。测得温敏凝胶胶凝温度为 (34.30±0.01) ℃, 温敏凝胶在 37 ℃ 下复合模量为 (120.20±9.15) Pa。对于介入栓塞用制剂, 应在常温下保持较好的流动性, 导入靶点后应能在原位胶凝, 并具有一定强度, 防止血流冲刷。本制剂胶凝温度略低于人体体温而高于室温, 并且具有较高的复合模量, 符合介入制剂的要求。

2.4 盐酸吉西他滨温敏凝胶中盐酸吉西他滨和碘海醇的含量测定

2.4.1 色谱条件 色谱柱: Welchrom-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 醋酸铵缓冲液(取醋酸铵 3.08 g 溶于 500 mL 水中, 用冰醋酸调节 pH 值至 5.5±0.1, 然后加水至 1000 mL, 搅匀即得): 乙腈 = (97.5 : 2.5); 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长: 270 nm; 柱温: 30 ℃; 理论板数分别按吉西他滨和碘海醇计算, 均不低于 4000。

2.4.2 溶液的制备 ①盐酸吉西他滨温敏凝胶供试品溶液的制备。精密量取“2.1”项盐酸吉西他滨温敏凝胶适量(相当于含盐酸吉西他滨 0.2 g, 碘海醇

收稿日期 2018-03-04 修回日期 2018-04-12

基金项目 * 国家自然科学基金资助项目(81473171)

作者简介 潘倩雯(1992-), 女, 湖北武汉人, 在读硕士, 研究方向: 药物新制剂、新剂型及新技术研究。ORCID: 0000-0001-5987-6232, 电话: 027-68878601, E-mail: 815700693@qq.com。

通信作者 刘宏(1966-), 男, 湖北武汉人, 教授, 博士, 主要研究方向: 药物新制剂、新剂型及新技术研究。ORCID: 0000-0002-1918-1918, 电话: 027-68878601, E-mail: honguil@163.com。

8.87 g), 置超滤管中, 高速离心, 滤液置于 4 ℃ 冰箱内保存。

精密量取滤液适量于 100 mL 量瓶, 加去离子水至刻度, 摇匀, 制成每毫升约含盐酸吉西他滨 0.2 mg、碘海醇以碘计 1.37 mg 的溶液, 用孔径 0.22 μm 滤膜过滤, 即得供试品溶液。

②对照品溶液的制备。精密称取盐酸吉西他滨 0.1000 g、碘海醇 4.3600 g、稳定剂适量于同一 50 mL 量瓶, 加纯化水溶解并稀释至刻度摇匀, 制成盐酸吉西他滨、碘海醇浓度分别为 2 和 87.2 mg · mL⁻¹ (碘海醇浓度以碘计为 13.71 mgI · mL⁻¹) 的溶液, 并以此作为对照品储备液。精密吸取上述储备液 1 mL 于 10 mL 量瓶, 加去离子水稀释至刻度并摇匀, 用孔径 0.22 μm 滤膜滤过即得混合对照品溶液。

精密称取盐酸吉西他滨 0.100 0 g 适量于 50 mL 量瓶, 加纯化水并稀释至刻度定容, 制成 2 mg · mL⁻¹ 盐酸吉西他滨对照品溶液。

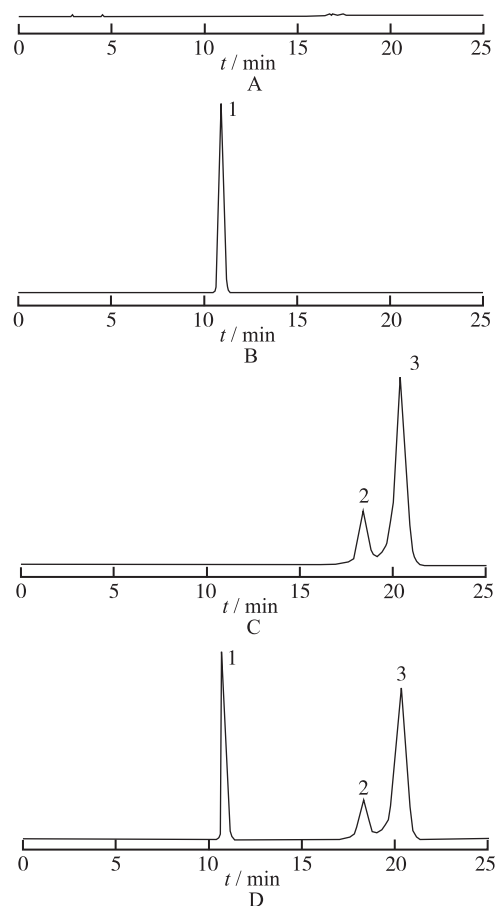
精密称取盐酸吉西他滨 4.360 0 g 适量于 50 mL 量瓶, 加纯化水并稀释至刻度定容, 制成 13.71 mgI · mL⁻¹ 碘海醇对照品溶液。

③空白凝胶溶液的制备。按“2.4.2”①项制备不含药及碘海醇的空白凝胶, 置于超滤管中, 离心后取滤液, 稀释后经孔径 0.22 μm 滤膜滤过即得空白凝胶溶液。

2.4.3 专属性实验 分别取按“2.4.2”项制备的盐酸吉西他滨、碘海醇对照品溶液、盐酸吉西他滨温敏凝胶供试品溶液及空白凝胶溶液各 20 μL, 按“2.4.1”项色谱条件进样分析, 记录色谱图, 见图 1。盐酸吉西他滨出峰时间约 11.5 min, 碘海醇因其异构体结构, 出双峰, 分别约在 18.5 和 20 min 处出峰。空白辅料及溶剂对盐酸吉西他滨和碘海醇的含量测定无干扰。

2.4.4 标准曲线的绘制 精密吸取“2.4.2”②项混合对照品储备液 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 μL, 置于 10 mL 量瓶, 加入去离子水稀释至刻度, 摇匀。分别得到盐酸吉西他滨浓度为 5, 10, 20, 50, 100, 200 μg · mL⁻¹, 碘海醇以碘计浓度为 34.29, 68.57, 137.14, 342.86, 685.71, 1371.43 μgI · mL⁻¹ 标准溶液。将上述溶液过孔径 0.22 μm 滤膜后分别精密吸取 20 μL, 按照“2.3.1”项色谱条件依次进样分析, 测定峰面积(A)。每个浓度测定 3 次, 取峰面积平均值。以浓度(C, μg · mL⁻¹) 为横坐标, 以 A 为纵坐标, 进行线性回归。得回归方程。盐酸吉西他滨: $A = 30\,295C + 2\,330.6$, $r = 0.999\,9$; 碘海醇: $A = 11\,879C - 29\,613$, $r = 0.999\,6$ 。结果表明, 盐酸吉西他滨在 5~200 μg · mL⁻¹ 浓度范围内线性关系良好, 碘海醇

在 34~1372 μgI · mL⁻¹ 浓度范围内线性关系良好。



A. 空白凝胶溶液; B. 盐酸吉西他滨; C. 碘海醇; D. 盐酸吉西他滨温敏凝胶; 1. 吉西他滨; 2-3. 碘海醇

图 1 4 种溶液的 HPLC 图

A. blank gel solution; B. gemcitabine hydrochloride; C. iohexol; D. gemcitabine hydrochloride thermosensitive hydrogel; 1. GEM; 2-3. IOH

Fig.1 HPLC chromatogram of four kinds of solution

2.4.5 重复性实验 取同一批(批号: 20170607) 盐酸吉西他滨温敏凝胶样品 6 份, 按“2.2.3”项制备样品溶液, 测定峰面积, 计算得到盐酸吉西他滨 RSD 为 0.02% ($n=6$); 碘海醇 RSD 为 0.27% ($n=6$), 表明该方法重复性良好。

2.4.6 精密度实验 按“2.4.2”②项配制以盐酸吉西他滨计 10, 50, 100 μg · mL⁻¹; 以碘海醇计 68.57, 342.86, 685.71 μgI · mL⁻¹ 3 种浓度混合对照品溶液, 精密吸取 20 μL, 每个样品测定 3 次, 于同一天 3 个时间段分别测定一次, 测定其日间精密度; 每天在同一时间段进样, 分别连续测定 3 d, 测定其日间精密度。日内精密度: 低中高浓度盐酸吉西他滨日内 RSD 分别为 0.12%, 0.05%, 0.04% ($n=3$); 碘海醇日内 RSD 分别为

0.25%,0.32%,0.51%。日间精密度:低中高浓度盐酸吉西他滨日间 RSD 为 0.22%,0.05%,0.09%($n=3$);碘海醇日间 RSD 分别为 0.24%,0.66%,0.61%($n=3$)。表明该方法下日内及日间精密度均良好。

2.4.7 加样回收率实验 配制 80%,100%,120%溶液:精密吸取按“2.3.2”项制备的混合对照品溶液 2.5 mL,置 10 mL 量瓶,分别加入供试品溶液 1.5,2.5,3.5 mL,加入去离子水稀释定容至刻度,摇匀。每个浓度配制 3 份^[4]。精密吸取上述过滤后溶液 20 μ L 注入色谱仪,按“2.4.1”项色谱条件依次进行分析,记录色谱图,计算回收率。结果低、中、高浓度盐酸吉西他滨的加样回收率分别为(100.0 \pm 0.8)%,(101.8 \pm 0.7)%,(99.80 \pm 2.3)%,RSD 分别为 0.63%,0.88%,0.93%。平均回收率 100.53%,RSD=0.95($n=9$);低、中、高浓度碘海醇加样回收率分别为(99.9 \pm 0.3)%,(99.5 \pm 0.7)%,(100.1 \pm 0.9)%,RSD 分别为 0.25%,0.31%,0.56%。平均回收率 99.83%,RSD=0.77%($n=9$)。

2.4.8 样品含量测定 精密吸取 3 批温敏凝胶样品各 6 份(批号:20170607,20170609,20170611),每份 1 mL。按“2.4.2”项制备供试品溶液,滤过后分别进样 20 μ L,记录峰面积,根据回归方程计算样品中盐酸吉西他滨及碘海醇的含量。结果见表 1。盐酸吉西他滨平均含量为 100.4%,RSD 为 0.73%;碘海醇平均含量为 99.97%,RSD 为 0.31%。3 批样品含量测定结果均在 95%~105%,符合规定。

表 1 盐酸吉西他滨和碘海醇含量测定结果
Tab.1 Results of content determination of gemcitabine hydrochloride and iodoheanol

批号	盐酸吉西他滨			碘海醇		
	回收率	平均	RSD	回收率	平均	RSD
20170607	100.1			99.9		
20170609	99.8	100.4	0.73	99.7	99.97	0.31
20170611	101.2			100.3		

2.5 盐酸吉西他滨温敏凝胶体外释放度测定 采用蠕动泵进行体外释放实验,整个实验采用自制装备,本实验中用到的释放池为专门订制的三开口池。上端开口配玻璃塞,用于加样,加样后用玻璃塞封闭。释放池两端开口,左右对称,为直径 0.5 cm、长约 1 cm 玻璃管,用于橡胶管与管道之间的连接。释放池一端连接蠕动泵,一端连接烧杯接收释放液,同时将释放池置于 37 $^{\circ}$ C 恒温水浴锅;蠕动泵另一端连接同样置于 37 $^{\circ}$ C 恒温水浴锅中 PBS 缓冲液,将泵转速设置为 10 $r \cdot min^{-1}$ (8.67 $mL \cdot h^{-1}$),待释放池中温敏凝胶相

转变为半固体时,启动蠕动泵,等缓冲液流入释放池,开始计时^[5]。分别在 1,2,4,6,8,10,12,24,48 h 定时取样,用孔径 0.22 μ m 滤膜滤过后取续滤液按“2.3.1”项色谱条件进柱分析,测定峰面积,并根据回归方程计算含量,从而计算药物累积释放率。并采用零级动力学方程、一级动力学方程、Higuchi 方程、Ritger-Peppas 方程、Neibergull 方程对体外释放结果进行拟合。释放曲线见图 2,拟合结果见表 2。由图 2 和表 2 可知,盐酸吉西他滨在 12 h 处累积释药可达 90.98%,从拟合方程 R^2 值可知,释放曲线与 Ritger-Peppas 方程拟合度最高,特征指数 $n=0.53$,介于 0.45~0.89,说明盐酸吉西他滨温敏凝胶中药物的释放为 non-Fick 释放,即扩散与骨架溶蚀共同控制释放过程。

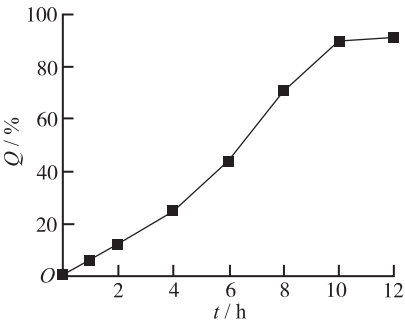


图 2 盐酸吉西他滨温敏凝胶累积释药曲线
Fig.2 Curve of cumulative drug release of gemcitabine hydrochloride thermosensitive hydrogel

表 2 盐酸吉西他滨温敏凝胶体外释药曲线拟合结果
Tab.2 Fitting equation of *in vitro* release of gemcitabine hydrochloride thermosensitive hydrogel

模型	拟合方程	R^2
零级动力学方程	$Q=8.6426t+4.7504$	0.9719
一级动力学方程	$\ln(100-Q)=0.235\ln t+5.0507$	0.9216
Higuchi 方程	$Q=38.532t^{1/2}-41.48$	0.9497
Ritger-Peppas 方程	$\ln Q=1.1558\ln t+1.7335$	0.9906
Neibergull 方程	$(100-Q)^{1/2}=0.6797t+10.863$	0.9601

3 讨论

介入栓塞剂与抗肿瘤药联合使用可显著提高介入治疗的效果,核糖核酸还原酶抑制剂盐酸吉西他滨主要代谢物在细胞内可以掺入 DNA,主要作用于肿瘤细胞的 G₁/S 期,使肿瘤细胞内脱氧核苷三磷酸酯减少。其毒性主要是骨髓抑制,其中对中性粒细胞和血小板影响较常见。与介入栓塞剂合用后,盐酸吉西他滨使用量可大幅减少,而肿瘤局部浓度可大幅提高。

常用于考察温敏凝胶制剂体外释放度的方法有透

析袋法、无膜溶出法。笔者在本实验曾采用透析袋法对盐酸吉西他滨温敏凝胶的体外释放做过考察,但累积释放率不理想。考虑 PIB 为高分子材料,可能对透析袋的空隙造成一定堵塞,同时,经过一定时间振荡,透析袋内外浓度差可能达到平衡,这些都可能使盐酸吉西他滨不能释放完全。此外,盐酸吉西他滨温敏凝胶为肝癌动脉介入栓塞用制剂,故选用蠕动泵法模拟体内血流对凝胶冲刷的场景,相较于透析袋可更真实反映释放过程,同时可避免透析袋的上述缺陷。对于释放介质的选择,本实验则参考肿瘤微环境,选择了 pH 值 6.8 的 PBS 缓冲液作为释放介质。

对温敏凝胶中盐酸吉西他滨和碘海醇的含量测定采用 HPLC 法,而具有温度敏感性的化合物在作为药物载体时,对其中药物成分进行检测时通常会遇到各种困扰。PIB 凝胶作为一种温度敏感性高分子聚合物^[6],通过粒径检测仪检测,其平均粒径 150~300 nm,若直接进柱进行液相分析,极有可能造成色谱柱堵塞,损坏仪器;同时因为盐酸吉西他滨温敏凝胶在常温下为液态,到达胶凝温度时会发生相变转化为半固体状态,在进入色谱柱后发生相变也极易堵塞色谱柱;因此在进柱前必须对样品进行处理,防止 PIB 对色谱柱产生影响。常用的有高温法、透析袋法,以及超滤法。其中高温法可能会对 GEM 产生影响;而透析袋法虽操作简单,但耗时较长。因此本研究采用超滤法,选用截留分子量为 30 000 的超滤管,将盐酸吉西他滨温敏凝胶、空白凝胶放入超滤管中,在 $5000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 条件下

离心 10 min 后取其滤液,稀释到所需倍数然后进柱分析。该方法既解决了 PIB 凝胶对色谱柱的影响,又提高了实验效率,同时也为各种凝胶类药物的进柱前处理提供了一种新思路。

参考文献

- [1] SEINSTRA B A, DEFREYNE L, LAMBERT B, et al. Trans-arterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2012, 13: 144.
- [2] WANG Y, SHEN Y. Unresectable hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: clinical data from a single teaching hospital [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2013, 6(5): 367-371.
- [3] 刘宝华, 谷玥, 姜晓明, 等. 盐酸吉西他滨对人肝癌细胞凋亡和分化的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(19): 3772-3773.
- [4] 刘文雅, 王争, 李黎. 高效液相色谱法测定小儿退热凝胶中对乙酰氨基酚和马来酸氯苯那敏含量 [J]. *中国药业*, 2014, 23(21): 41-42.
- [5] QIAN K, MA Y, WAN J, et al. The studies about doxorubicin-loaded p (N-isopropyl-acrylamide-co-butylmethacrylate) temperature-sensitive nanogel dispersions on the application in TACE therapy for rabbit VX2 liver tumor [J]. *J Control Release*, 2015, 212(28): 41-49.
- [6] 张珍, 钱坤, 李涵, 等. 新型温敏纳米凝胶经肝动脉栓塞兔 VX2 肿瘤的可行性研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2016, 35(3): 480-485.

离子色谱-电感耦合等离子质谱联用技术 同时检测沉香化气丸中 6 种不同形态砷和铬(VI)*

徐万帮, 林铁豪, 谭昌成
(广东省药品检验所, 广州 510180)

摘要 目的 建立离子色谱-电感耦合等离子质谱联用技术分析沉香化气丸中不同形态砷(As)和六价铬(Cr(VI))。方法 以 $0.15\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 硝酸溶液为萃取剂, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中热浸提法提取沉香化气丸中砷甜菜碱(AsB)、二甲基砷酸(DMA)、三价砷 As(III)、砷胆碱(AsC)、甲基砷酸(MMA)、五价砷 As(V) 等 6 种不同形态砷, 磷酸氢二钾、磷酸二氢钾缓冲溶液与六水合氯化镁以及碱性提取液提取沉香化气丸中 Cr(VI)。采用离子色谱-电感耦合等离子质谱直接测定相应含量。结果 沉香化气丸药材中砷的形态主要以 As(III)、As(V) 为主, 毒性极强的 Cr(VI) 含量极低, 不同形态 As 回收率 92.4%~105.8%, Cr(VI) 回收率 101.29%。结论 该方法灵敏, 准确性好, 是分离测试沉香化气丸中不同形态 As 和 Cr(VI) 的有效方法。

关键词 沉香化气丸; 砷; 不同形态; 铬; 联用技术

中图分类号 R286; R927.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)03-0359-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.03.017

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

