

盐酸表阿霉素长循环热敏脂质体大鼠药代动力学考察

吴 燕¹, 张福成¹, 吴 诚², 梅兴国^{3*}, 吕万良⁴

(1. 空军总医院药学部, 北京 100142; 2. 第二炮兵总医院药剂科, 北京 100088;
3. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850; 4. 北京大学药学院, 北京 100191)

摘要: 建立一种快速、灵敏的液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS) 测定大鼠血浆中微量的盐酸表阿霉素 (EPI) 浓度的方法。以盐酸柔红霉素为内标, 血浆样品用甲醇沉淀蛋白后进样, 采用 CAPCELL PAK C₁₈ 色谱柱 (3.0 mm × 50 mm, 3 μm), 甲醇-0.1%甲酸水溶液 (80:20) 为流动相, 以 HP1200-6410 QQQ LC/MS 型质谱仪多重监测 (MRM) 扫描方式检测。大鼠尾静脉注射等剂量 (12 mg·kg⁻¹) 的 EPI 溶液、普通脂质体 (EPI-LIP) 及长循环热敏脂质体 (EPI-LTSL), 采用 DAS ver2.0 软件拟合分析并求算各组药代动力学参数。结果血浆中 EPI 的线性范围为: 0.01~50 μg·mL⁻¹, 定量下限为 0.01 μg·mL⁻¹; 批内和批间精密度均小于 11.9%; 平均萃取回收率分别为 89.3%和 92.1%; 3 组药物在大鼠体内药代动力学行为均符合三室模型, EPI-LTSL 组的 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 、 $t_{1/2\gamma}$ 、AUC_{0-∞}、MRT_{0-∞} 分别是 EPI 溶液组及 EPI-LIP 组的 7.5、1.3、12.6、12.9、3.7 倍及 1.6、1.4、12.3、2.9、2.6 倍, 而后两组的平均清除率 (CL) 约为 EPI-LTSL 组的 13.4 倍。EPI-LTSL 能显著提高 AUC 并延长药物在大鼠体内的循环时间。

关键词: 盐酸表阿霉素; 长循环; 热敏脂质体; 药代动力学

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 03-0365-06

Pharmacokinetics of epirubicin hydrochloride long-circulating thermosensitive liposomes in rat plasma

WU Yan¹, ZHANG Fu-cheng¹, WU Cheng², MEI Xing-guo^{3*}, LÜ Wan-liang⁴

(1. General Hospital of the Air-force, Beijing 100142, China; 2. General Hospital of the Second Artillery, Beijing 100088, China;
3. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China;
4. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract: To develop and validate a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the quantification of epirubicin hydrochloride (EPI) in rat plasma, daunorubicin hydrochloride was used as internal standard. The plasma samples were deproteinated with methanol, and separation was performed on a reversed-phase CAPCELL PAK C₁₈ column (3.0 mm × 50 mm, 3 μm). The mobile phase contained methanol-0.1% formic acid (80:20). Detection was carried out by multiple reaction monitoring on a HP1200-6410 QQQ LC/MS system. Different preparations of EPI solution, EPI-LIP (EPI-liposome) and EPI-LTSL (EPI-thermosensitive liposome) was administered in rats by i.v with the same dosage (12 mg·kg⁻¹). The pharmacokinetic model and parameters were fitted and calculated by the DAS ver2.0 software. The calibration curve was linear in the range of 0.01~50 μg·mL⁻¹. The limit of quantification was 0.01 μg·mL⁻¹. RSDs of intra- and inter-batch precisions were all less than 11.9%. The average extract recovery was 89.3% and 92.1%, respectively. The pharmacokinetics of EPI in rats with all preparations were fitted to three compartments, which all fast distributed and slowly eliminated. The $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\gamma}$, AUC_{0-∞}, and MRT_{0-∞} of EPI-LTSL group were 7.5, 1.3,

收稿日期: 2009-09-07.

基金项目: 国家重大科学研究计划资助项目 (2007CB935801).

*通讯作者 Tel: 86-10-66932644, E-mail: newdds@126.com

12.6, 12.9, 3.7 times those of EPI solution group; and 1.6, 1.4, 12.3, 2.9, 2.6 times those of EPI-LIP group. Moreover, the CL of the latter two groups was about 13.4 times of the former EPI-LTSL group. EPI-LTSL can significantly improve AUC and prolong the circulation time of EPI in rat plasma.

Key words: epirubicin hydrochloride; long-circulating; thermosensitive liposome; pharmacokinetic

盐酸表阿霉素 (epirubicin hydrochloride, EPI, 表柔比星) 主要用于肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌和白血病的化疗^[1], 长期使用可发生骨髓抑制等副作用, 且具有心脏毒性^[2]。脂质体作为药物载体能改变药物在组织中的分布, 提高肿瘤靶向性, 减小毒副作用, 将药物包裹在长循环热敏脂质体 (thermosensitive liposomes, TSL) 中, 可长时间在血液中维持稳定状态, 当药物到达靶部位, 在体外局部热疗 (41~45 °C) 作用下, 热敏脂质体磷脂膜由胶晶态变成液晶态, 膜的通透性增大, 药物很容易从脂质体中释放出来, 达到热敏释药的目的。热敏脂质体有效的利用了脂质体和热疗的双重优势, 提高了治疗效果, 降低了不良反应。纳米尺寸的长循环热敏脂质体具有较长的体内循环时间, 不易被 RES 捕获, 显著提高 AUC。结合体外热疗达到靶向释药的特性, 该类制剂具有很好的临床应用前景。目前, 国外进行热敏脂质体的研究很多, 如: 磁性热敏脂质体^[3], 人表皮因子受体靶向的热敏脂质体 (affisomes)^[4]等。在国内热敏脂质体的研究也逐渐受到关注, 如聚合物 (2-乙基丙烯酸) 热敏脂质体^[5]、卡铂热敏脂质体^[6]及洛莫司汀热敏脂质体^[7]等。本研究制备了盐酸表阿霉素长循环热敏脂质体并研究了大鼠体内药动学行为, 旨在建立高效灵敏, 专属性强的 LC-MS/MS 大鼠体内盐酸表阿霉素浓度测定方法, 并考察长循环热敏脂质体在大鼠体内的药动学性质, 为该制剂临床前研究提供参考。

材料与方法

仪器 HP1200-6410 QQQ LC/MS (Agilent, 美国); 3K15 冷冻离心机 (Sigma, 美国)。

试药与试剂 EPI 及其对照品 (批号 060910, 纯度 98%, 浙江海正药业); 盐酸柔红霉素 (daunorubicin hydrochloride, DAU, 批号 U070310, 纯度 99%, 浙江海正药业); HSPC (Degussa 公司, 德国); 胆固醇 (北京化学试剂公司); mPEG₂₀₀₀-DSPE (Genzyme 公司, 美国); DPPC (Northern Lipids 公司); DSPG (Lipoid 公司, 德国); EPI-LIP 普通脂质体、EPI-LTSL (军事医学科学院制备); 色谱甲醇 (霍尼韦尔 B&J, 美国); 无水甲酸 (分析纯, 北京化学试剂公司); 其他试剂均为分析纯。

动物 雄性 SD 大鼠, 体重 (200 ± 20) g, 军事医学科学院实验动物中心提供。

脂质体的制备^[8] 长循环热敏脂质体的制备 (EPI-LTSL): 称取处方量的二棕榈酰磷脂酰胆碱、溶血卵磷脂、聚乙二醇磷脂酰乙醇胺等磷脂, 用氯仿、甲醇混合溶剂溶解于茄形瓶中, 50 °C 旋转蒸发成膜。pH 4.0 柠檬酸盐缓冲液水化薄膜, 待磷脂水化完全后, 1 500 psi 压力下, 高压均质循环 5 次, 然后经聚碳酸酯膜挤压过膜 3 次, 控制粒径在 100 nm 以下, 即得空白脂质体。调节空白脂质体外相的 pH 7.8, 预热 10 min 后, 缓慢加入 EPI 水溶液, 混合并轻摇均匀, 继续温育 20 min, 即得 EPI-LTSL。普通脂质体的制备 (EPI-LIP) 方法同上 (磷脂材料为氢化大豆卵磷脂, 胆固醇)。

色谱及质谱条件^[9] 色谱柱: CAPCELL PAK, C₁₈ (3.0 mm × 50 mm, 3 μm); 流动相: 甲醇-0.1% 甲酸水溶液 (80 : 20); 流速: 0.4 mL·min⁻¹; 柱温: 室温; 进样量: 40 μL; 电喷雾离子源 (ESI), 正离子模式, 雾化气压力: 35 psi, 保护气为氮气, 流速: 9 L·min⁻¹, 干燥气温度: 350 °C, 毛细管电压 4 000 V, 离子采集方式为多重反应监测 (MRM)。DAU 溶液 (1 μg·mL⁻¹) 作为内标液。

血浆样品处理

方法一: 精密吸取血浆样品 100 μL 于 EP 管中, 加入内标液 20 μL, 超纯水 20 μL, 涡旋振荡 30 s, 混合均匀, 加入沉淀剂甲醇 600 μL, 涡旋振荡 3 min, 于 14 000 r·min⁻¹ 离心 5 min, 取上清液 20 μL 进样。

方法二: 取方法一沉淀蛋白离心后的上清液 500 μL 置 EP 管中, 于 35 °C 2 h 旋转干燥, 残渣加入甲醇 100 μL 复溶, 取上清液 40 μL 进样。

记录 EPI 峰面积与内标峰面积, 按内标法加权回归计算浓度。

血浆中 EPI 线性范围 精密吸取空白大鼠血浆 100 μL 置于 EP 管中, 精密加入不同浓度的 EPI 对照品溶液和内标溶液各 20 μL, 涡旋振荡 30 s, 混合均匀。标准曲线 1 中血浆 EPI 的浓度分别为 0.25、0.50、1.25、2.50、5.00、10.00、20.00 和 50.00 μg·mL⁻¹。标准曲线 2 中血浆 EPI 的浓度分别为 10、25、50、125 和 250 ng·mL⁻¹。分别加入甲醇 600 μL 沉淀蛋白,

涡旋振荡 3 min, 14 000 r·min⁻¹ 离心 5 min, 取上清液 20 μ L 进样 (标准曲线 1 样品); 取上清液 500 μ L (标准曲线 2 样品) 置 EP 管中, 于 35 $^{\circ}$ C 2 h 旋转干燥, 残渣加入甲醇 100 μ L 复溶, 取上清液 40 μ L 进样。以 EPI 药物浓度为横坐标, EPI 与内标峰面积之比为纵坐标, 绘制标准曲线 1 和标准曲线 2。

回收率和精密度试验 分别于 100 μ L 空白血浆中, 加入质量浓度分别为 125、625、2500 ng·mL⁻¹ EPI 标准溶液 3 份, 按“血浆样品处理”方法二处理, 得到血药浓度分别为 25、125、500 ng·mL⁻¹ 的样品; 另取 2 500、12 500、100 000 ng·mL⁻¹ EPI 标准溶液 3 份, 按“血浆样品处理”方法一处理, 得到血药浓度分别为 500、2 500、20 000 ng·mL⁻¹ 的样品进行分析。将测得的结果与空白血浆同法处理加入相应浓度的对照品比较, 计算提取回收率。批内每个浓度平行制备 5 份样品; 批间每批测定 1 次, 连续测定 5 批。分别计算批内和批间差异。

EPI 血浆的基质效应 取空白血浆 100 μ L, 除不加标准系列和内标溶液外, 分别按“标准曲线 1”和“标准曲线 2”方法操作, 在沉淀蛋白离心后的上清液或上清液浓缩后的残留物中分别以相应浓度的 EPI 标准系列和内标溶液溶解混匀, 进样分析, 获得相应峰面积 (测定 5 次的平均值)。以纯水代替空白全血同法制备样本, 并与上述实际样本峰面积进行比较, 考察基质效应。

稳定性实验 按标准曲线的制备方法, 制备血药浓度分别为 25、125、500、2 500 和 20 000 ng·mL⁻¹ 的 EPI 血浆样品, 于 -20 $^{\circ}$ C 冷藏, 14 d 取出, 室温下融化, 按照标准曲线项下的方法加入内标处理, 测定各质量控制样品的浓度。

动物实验方法 取 15 只大鼠, 随机分为 A、B、C 三组, 每组 5 只, 分别尾静脉给予等剂量 (12 mg·kg⁻¹) 的 EPI 溶液、EPI-LIP、EPI-LTSL。于给药后 1、10、20、30 min 及 1、2、4、6、8、10、12、

14、24 h 经大鼠眼球后静脉丛取血 0.3 mL, 5 000 r·min⁻¹ 离心 10 min 分离血浆, 取上清液冷冻备用。

血药浓度测定 EPI 溶液组、EPI-LIP 组及 EPI-LTSL 组的血浆样品进行处理, 每个时间点的血浆样品先按“标准曲线 1”样品制备方法采用甲醇直接沉淀蛋白, 离心后转移 500 μ L 按“标准曲线 2”样品制备方法进行浓缩, 剩余上清液直接进样分析, 如测定浓度不在“标准曲线 1”范围内, 则取浓缩样品进行测定, 按“标准曲线 2”回归方程计算血药浓度。色谱条件同前, 进行 HPLC-MS 分析, 以随行的标准曲线计算含量。

数据统计方法 血药浓度按上述方法测定, 测得的血药浓度平均值对时间作曲线。采用 DAS ver2.0 软件, 求算各组的统计矩参数, 并用房室模型进行拟合, 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

结果

1 EPI 与内标 DAU 的离子质谱图

精密量取 EPI 和 DAU 对照品溶液, 采用液相色谱-质谱仪测定。结果 EPI m/z 为 544/361, DAU m/z 为 528/321, 分别见图 1 和图 2。

2 HPLC-MS 色谱图

在本质谱条件下, 分别取空白血浆、空白血浆加入对照品 EPI 及大鼠尾静脉注射 EPI-LTSL 6 h 后的血浆加内标的样品, 按“血浆样品处理”项下处理。在 MRM 检测的方式下进行二级扫描, 血浆内源性物质及其他杂质基本不干扰样品的分离测定, 结果见图 3。

3 血浆中 EPI 标准曲线

血浆中 EPI 的回归方程分别为 $Y = 1.972\ 2x + 0.079\ 0$ ($10 \sim 250\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, $r^2 = 0.999\ 3$) 及 $Y = 0.000\ 7x + 0.010\ 7$ ($0.25 \sim 50\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $r^2 = 0.995\ 6$)。两段标准曲线均有良好的线性关系, r 均大于 0.99, 权重为 $1/x^2$ 。最低定量浓度为 $10\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

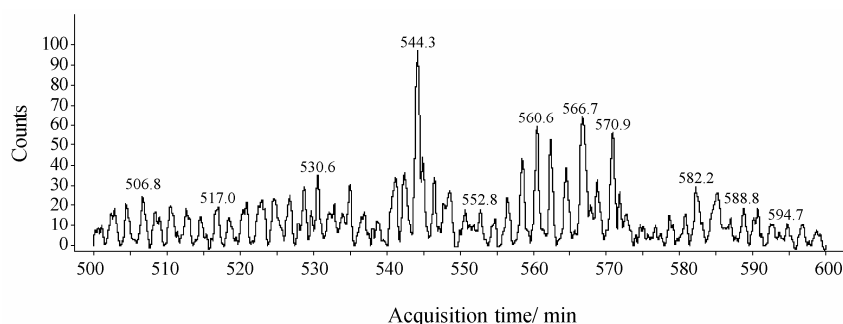


Figure 1 Mass-spectrogram of epirubicin hydrochloride (EPI)

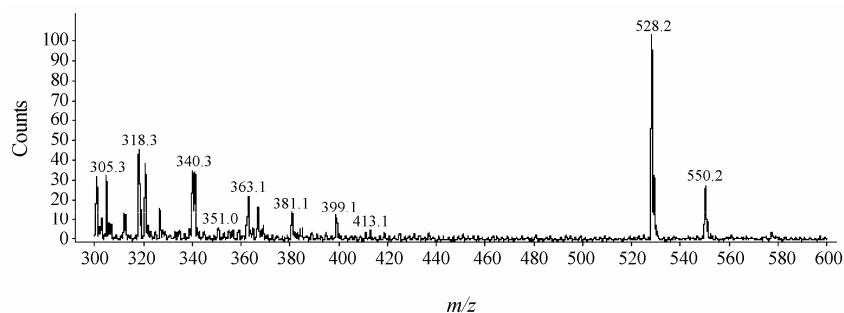


Figure 2 Mass-spectrogram of daunorubicin hydrochloride (DAU)

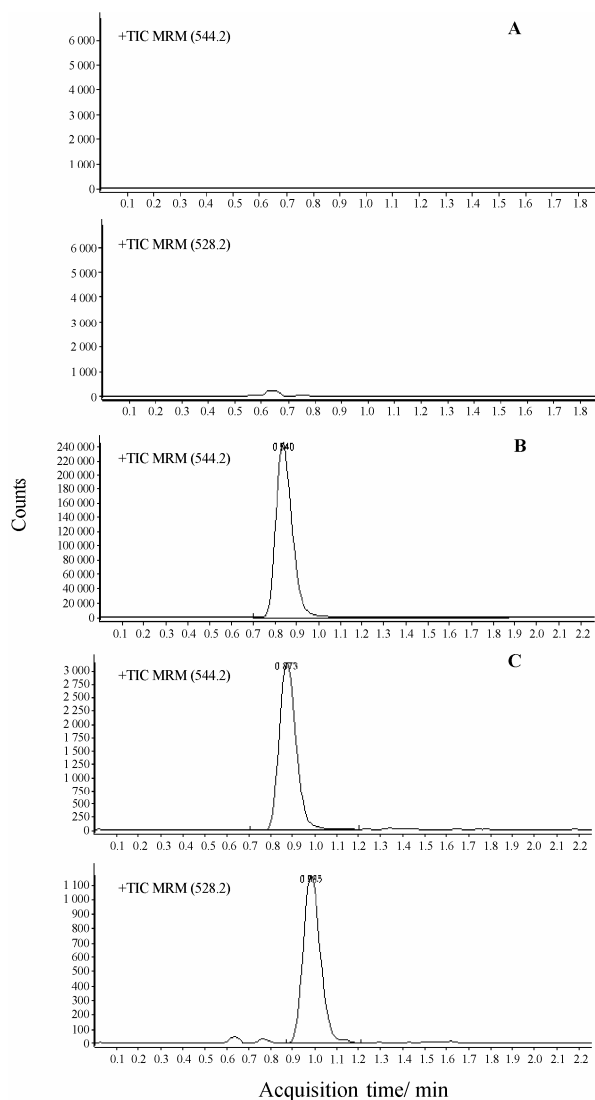


Figure 3 HPLC-MS chromatograms of blank plasma sample (A), blank plasma spiked with epirubicin hydrochloride (B), and plasma sample of rat after injected EPI-LTSL for 6 h and spiked with daunorubicin hydrochloride (C)

4 精密度和回收率

采用“方法一”处理的低、中、高 3 种浓度的批内相对标准差分别为 1.5%、2.6%和 1.3%，批间相对标准差分别为 2.9%、2.1%和 3.7%，萃取回收率分别

为 $(91.2 \pm 1.8)\%$ 、 $(90.0 \pm 2.1)\%$ 和 $(95.1 \pm 3.3)\%$ ；采用“方法二”处理的低、中、高 3 种浓度的批内相对标准差分别为 8.3%、3.9%和 1.6%，批间相对标准差分别为 11.9%、7.8%和 3.2%，萃取回收率分别为 $(86.0 \pm 3.1)\%$ 、 $(88.1 \pm 1.9)\%$ 和 $(94.2 \pm 1.3)\%$ 。

5 基质效应

EPI 在 25、125、500、2 500、20 000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的基质效应平均值在 90%~110%之间。结果表明，采用本试验建立的血样测定方法，EPI 的检测不受基质效应影响。

6 质量控制样品的稳定性

5 个不同浓度的质量控制样品，14 d 测定的 RSD 分别为 4.2%、2.5%、3.5%、2.3%和 2.0%。结果可见，血浆中盐酸表阿霉素在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷藏 14 d 是稳定的。

7 血药浓度与药动力学参数

大鼠静脉注射 EPI 溶液、EPI-LIP 及 EPI-LTSL 3 组的血药浓度-时间曲线见图 4。静脉注射 3 组制剂的药时曲线均符合三室模型，权重系数均为 $1/C^2$ ，按房室模型拟合后的药代动力学参数和统计矩参数见表 1。

Table 1 Pharmacokinetic parameters of EPI in rat plasma after administration of each group of drug ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Parameter	Group		
	EPI solution	EPI-LIP	EPI-LTSL
$t_{1/2\alpha}/\text{h}$	0.02 ± 0.01	0.09 ± 0.03	0.15 ± 0.01
$t_{1/2\beta}/\text{h}$	1.49 ± 1.46	1.42 ± 0.97	1.97 ± 0.64
$t_{1/2\gamma}/\text{h}$	5.50 ± 0.84	5.65 ± 0.83	69.32 ± 21.33
$\text{CL}/\text{L}\cdot\text{h}\cdot\text{kg}^{-1}$	1.56 ± 0.40	1.62 ± 0.45	$0.12 \pm 0.03^*$
$\text{AUC}_{0-\infty}/\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$	1.64 ± 0.49	7.40 ± 1.93	$21.13 \pm 1.74^*$
$C_0/\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$	10.37 ± 2.62	22.36 ± 3.66	28.58 ± 2.60
$\text{MRT}_{0-\infty}/\text{h}$	0.93 ± 0.28	1.34 ± 0.17	$3.44 \pm 0.31^*$
$\text{AUMC}_{0-\infty}$	1.35 ± 0.78	5.74 ± 1.49	69.99 ± 11.37

EPI: Epirubicin hydrochloride; EPI-LIP: EPI-liposome; EPI-LTSL: EPI-thermosensitive liposome; $^*P < 0.05$ vs EPI solution or EPI-LIP

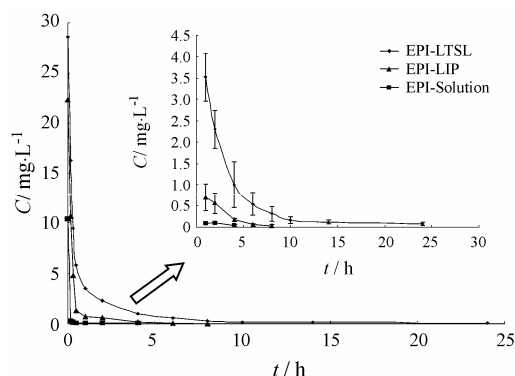


Figure 4 Plasma drug concentration-time curve of EPI-solution, EPI-LIP and EPI-LTSL after i.v. to rats ($n = 5$)

讨论

文献^[10, 11]报道 EPI 血浆样品的处理方法多采用氯仿甲醇混合溶剂萃取法, 该方法萃取时容易发生乳化现象, 致使提取时可能带入较多的杂质, 且处理过程中药物不稳定有时发生降解。使用异丙醇代替甲醇, 采用氯仿异丙醇混合溶剂提取^[12]可以减少乳化现象, 但需要使用大量有机溶剂且灵敏度不能满足要求。王晓辉等^[13]报道直接用甲醇沉淀蛋白, 再加入无水硫酸钠脱去血浆中的水分, 但低浓度样品不进行浓缩无法满足本研究的需要, 而且样品含盐浓度较高, 不能采用 HPLC-MS/MS 进样检测。因此根据文献及预实验的结果, 采用甲醇直接沉淀蛋白, 然后进一步浓缩低浓度的样品, 采用 HPLC-MS/MS 进行大量体内样品的检测。

在本研究中, 甲醇沉淀蛋白后的提取效率远高于乙腈和其他沉淀剂, 可能是由于 EPI 在甲醇中溶解性较好, 在乙腈中不溶, 采用乙腈与血浆蛋白结合的药物可能没有完全溶解出来, 而导致提取液中药物浓度降低。而 EPI 在酸性的沉淀剂 (6%高氯酸及 10%三氯乙酸) 中可能不稳定, 提取效率也不高。当甲醇为血浆 6 倍时, 沉淀效率远大于使用 4 倍或 8 倍的甲醇。

采用乙腈/0.1%甲酸水溶液 (分别为 80 : 20, 70 : 30, 60 : 40, v/v) 和乙腈/5 mmol·L⁻¹ 乙酸铵水溶液 (60 : 40) 为流动相对同一样品进行检测时, 在样品附近有一个内源性干扰物质, 而采用甲醇/0.1%甲酸水溶液: 80 : 20 为流动相, 可将此内源性干扰物质与样品分离, 对样品测定没有干扰。另外由于血浆样品中药物的浓度范围跨度很大, 所以建立了两段标准曲线以更好的满足线性关系。

大鼠静脉注射 EPI 溶液、EPI-LIP 及 EPI-LTSL 后快速分布, 较缓慢消除, 符合三室模型, 与文献中

报道的阿霉素脂质体大鼠药动力学结果相似^[14], 其中溶液组及 EPI-LIP 组分别在给药 6 或 10 h 后 (含) 基本检测不到, 而 EPI-LTSL 组可以缓慢释放约 24 h。等剂量静脉注射 3 种制剂后, EPI 溶液组、EPI-LIP、EPI-LTSL 组的 C_0 分别为 10.37 ± 2.62 、 22.36 ± 3.66 和 28.58 ± 2.6 ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。AUC_{0-∞} 分别为 1.64 ± 0.49 、 7.40 ± 1.93 和 21.13 ± 1.74 ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$)。EPI-LTSL 的 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 、 $t_{1/2\gamma}$ 、AUC_{0-∞} 和 MRT_{0-∞} 分别是 EPI 溶液组及 EPI-LIP 组的 7.5、1.3、12.6、12.9 和 3.7 倍及 1.6、1.4、12.3、2.9 和 2.6 倍, 而后两组的 CL 约为 EPI-LTSL 组的 13.4 倍。EPI-LTSL 能显著延长药物在体内的循环时间 ($P < 0.05$), 显著提高 AUC 和降低清除率 ($P < 0.05$)。可能的原因为静脉注射 EPI 溶液后, 药物快速进入组织而代谢消除; 而长循环脂质体可以减小网状内皮系统 (RES) 的捕获, 滞留在血液中较长时间, 并且部分长循环脂质体进入组织后又缓慢释放入血。

References

- [1] Minotti G, Menna P, Salvatorelli E. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity [J]. *Pharmacol Rev*, 2004, 56: 185-229.
- [2] Zhang YD, Ding C, Zhang ZJ, et al. Preparation of epirubicin polybutyrcyanocrylate nanoparticles with optimized process [J]. *Chin J Exp Surg* (中华实验外科杂志), 2006, 23: 1191-1193.
- [3] Tai LA, Tsai PJ, Wang YC, et al. Thermosensitive liposomes entrapping iron oxide nanoparticles for controllable drug release [J]. *Nanotechnology*, 2009, 20: 135101.
- [4] Puri A, Kramer-Marek G, Campbell-Massa R, et al. HER2-specific affibody-conjugated thermosensitive liposomes (Affisomes) for improved delivery of anticancer agents [J]. *J Liposome Res*, 2008, 18: 293-307.
- [5] Wang Z, Chen T, Wang RT, et al. Preparation and thermosensitivity behavior of polymer liposomes made of poly(2-ethylacrylic acid) alkylamide derivatives [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2008, 43: 1239-1244.
- [6] Qi XW, Mei XG. *In vitro* of release property carboplatin thermo-sensitive liposome [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2009, 44: 40-42.
- [7] Huang GH, Zhu XL, Zhang N, et al. Preparation of lomustine thermosensitive liposomes and investigation of anti-tumor activity *in vitro* [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2007, 42: 914-918.
- [8] Wu Y, Wu C, Kang YM, et al. Preparation and quality control

- of epirubicin hydrochloride liposomes [J]. Bull Acad Mil Med Sci (军事医学科学院院刊), 2008, 32: 165-167.
- [9] Wang Y, Sheng LS, Zhang ZX, et al. Determination of related substances in epirubicin by using LC/ESI/MS [J]. J Pharm Anal (药物分析杂志), 2001, 21: 392-393.
- [10] Xiong W, Jiang XH, Zhang D. The pharmacokinetic comparison of hydrochloric doxorubicin injections and hydrochloric doxorubicin liposomes in rats [J]. West Chin Pharm J (华西药杂志), 2004, 19: 97-99.
- [11] Fan J, Wen X, Miu YS. Study on pharmacokinetics and tissue distribution of free doxorubicin in rats [J]. J Chin Pharm Univ (中国药科大学学报), 2001, 32: 354-358.
- [12] Wilma W, Maring JG, Hendriks G. Determination of epirubicin and its metabolite epirubicinol in saliva and plasma by HPLC [J]. Ther Drug Monit, 2003, 25: 433-440.
- [13] Wang XH. Determination of pharmorubicin in human plasma using high-performance liquid chromatography [J]. Ant Inf Pharm (抗感染药), 2005, 2: 89-90.
- [14] Robert D, Jeanine E, Robert M. Quantification of doxorubicin and metabolites in rat plasma and small volume tissue samples by liquid chromatography/electrospray tandem mass spectroscopy [J]. J Chromatogr B, 2004, 808: 141-152.

关于推荐 2010 年中国药学会科学技术奖的通知

中国药学会科学技术奖是 2005 年 7 月经国家科学技术部批准的我国药学领域的科学技术奖, 每年评选一次, 2006、2007、2008 和 2009 年已经四次颁奖。2010 年奖励最高限额分为: 一等奖 2 名、二等奖 5 名、三等奖 8 名, 奖励金额分别为 50 000、30 000 及 10 000 元。中国药学会将从获得奖励的项目中, 推荐国家科技奖励项目。

申报时间: 2010 年 4 月 30 日前, 以邮戳为准。

有关推荐、申报 2010 年中国药学会科学技术奖的推荐要求、申报渠道和推荐材料的具体要求等事宜可从中国药学会网站 <http://www.cpa.org.cn> 查询相关通知。

联系方式:

地 址: 北京市朝阳区建外大街四号建外 SOHO 九号楼 1802 室

联系人: 孙文虹 (010-58699275-819)、鲁 毅 (010-58699275-820)

邮 编: 100022 传 真: 010-58699125

E-mail: sunwenhong2002@163.com