

吉非替尼乳剂单次与多次给药后在大鼠体内的药动学研究[△]

李莹^{1*}, 文周², 马凤伟¹, 刘志刚¹, 田驰³, 刘治芳⁴, 程泽能^{2#} (1. 贵阳学院食品与制药工程学院, 贵阳 550005; 2. 中南大学湘雅药学院, 长沙 410013; 3. 贵阳市花溪区市场监督管理局, 贵阳 550025; 4. 长沙医学院药学院, 长沙 410013)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)01-0048-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.01.09

摘要 目的: 研究吉非替尼乳剂单次和多次给药后在大鼠体内的药动学特征。方法: 将大鼠分为单次给药组和多次给药组。单次给药组大鼠分为吉非替尼原料药组(50 mg/kg)和吉非替尼乳剂组(50 mg/kg), 每组6只, 灌胃给药1次。多次给药组大鼠分为吉非替尼原料药组(50 mg/kg)和吉非替尼乳剂组(50 mg/kg), 每组8只, 连续灌胃给药7 d, 每天1次。吉非替尼原料药组大鼠于给药前和给药后1、2、2.5、3、3.5、3.75、4、4.25、4.5、6、8、12和24 h取血0.3 mL, 吉非替尼乳剂组大鼠于给药前和给药后(多次给药组为给药7 d后)2、4、6、8、9、10、11、12、13、14、16、24、36和48 h取血0.3 mL, 采用高效液相色谱法测定大鼠血浆中吉非替尼的血药浓度, 绘制药-时曲线, 并用DAS 2.0软件拟合药动学参数。结果: 单次给药后, 与吉非替尼原料药组 t_{max} [(2.67 ± 0.75) h]、 $MRT_{0-24 h}$ [(8.68 ± 0.91) h]、 $MRT_{0-∞}$ [(14.20 ± 3.45) h]比较, 吉非替尼乳剂组 t_{max} [(8.33 ± 4.41) h]、 $MRT_{0-48 h}$ [(15.00 ± 1.60) h]、 $MRT_{0-∞}$ [(17.60 ± 2.66) h]均显著增加($P < 0.05$)。多次给药后, 与吉非替尼原料药组 t_{max} [(6.79 ± 3.75) h]、 $AUC_{0-48 h}$ [(41.10 ± 8.92) mg·h/L]、 V_z/F [(16.30 ± 5.45) L/kg]、 CL_z/F [(0.94 ± 0.19) L/(h·kg)]、 $MRT_{0-48 h}$ [(10.10 ± 0.36) h]比较, 吉非替尼乳剂组 V_z/F [(44.20 ± 30.30) L/kg]、 CL_z/F [(1.89 ± 1.56) L/(h·kg)]、 $MRT_{0-48 h}$ [(16.20 ± 2.52) h]均显著增加($P < 0.05$), $AUC_{0-48 h}$ [(38.70 ± 26.20) mg·h/L]显著减少($P < 0.05$), t_{max} [(10.40 ± 3.25) h]增加, 但差异无统计学意义。结论: 与吉非替尼原料药比较, 单次和多次给药吉非替尼乳剂, 均可延长药物的达峰时间; 本研究结果可为吉非替尼新型给药系统的研究提供参考。

关键词 吉非替尼; 乳剂; 单次; 多次; 高效液相色谱法; 药动学; 大鼠

Pharmacokinetic Study on Single and Multiple Administration of Gefitinib Emulsion in Rats

LI Ying¹, WEN Zhou², MA Fengwei¹, LIU Zhigang¹, TIAN Chi³, LIU Zhifang⁴, CHENG Zeneng² (1. Food and Pharmaceutical Engineering Institute, Guiyang University, Guiyang 550005, China; 2. Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410013, China; 3. Market Supervision Bureau of Guiyang Huaxi District, Guiyang 550025; 4. College of Pharmacy, Changsha Medical University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study pharmacokinetic characteristics of single dose and multiple dose administration of Gefitinib emulsion in rats. METHODS: The rats were divided into single administration group and multiple administration group. Single administration group was subdivided into Gefitinib raw medicine group (50 mg/kg, i.g.) and Gefitinib emulsion group (50 mg/kg, i.g.), with 6 rats in each group, gavage once. Multiple administration group were subdivided into Gefitinib raw medicine group (50 mg/kg) and Gefitinib emulsion group (50 mg/kg), with 8 rats in each group; they were given relevant medicine intragastrically for consecutive 7d, once a day. 0.3 mL blood of rats in Gefitinib raw medicine group was taken before medication and 1, 2, 2.5, 3, 3.5, 3.75, 4, 4.25, 4.5, 6, 8, 12 and 24 h after medication; 0.3 mL blood of rats in Gefitinib emulsion group was taken before medication and 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 24, 36 and 48 h after administration (Multiple administration group is after 7 d of administration). HPLC method was used to determine the plasma concentration of gefitinib in rat, and plasma concentration-time curves were drawn. Pharmacokinetic parameters were fitted by using DAS 2.0 software. RESULTS: After single administration, compared with the t_{max} [(2.67 ± 0.75) h], $MRT_{0-24 h}$ [(8.68 ± 0.91) h], $MRT_{0-∞}$ [(14.20 ± 3.45) h] of Gefitinib raw medicine group, t_{max} [(8.33 ± 4.41) h], $MRT_{0-48 h}$ [(15.00 ± 1.60) h], $MRT_{0-∞}$ [(17.60 ± 2.66) h] of Gefitinib emulsion group were increased significantly ($P < 0.05$). After multiple administration, compared with the t_{max} [(6.79 ± 3.75) h], $AUC_{0-48 h}$ [(41.10 ± 8.92) mg·h/L], V_z/F [(16.30 ± 5.45) L/kg], CL_z/F [(0.94 ± 0.19) L/(h·kg)], $MRT_{0-48 h}$ [(10.10 ± 0.36) h] of Gefitinib raw medicine group, V_z/F [(44.20 ± 30.3) L/kg], CL_z/F [(1.89 ± 1.56) L/(h·kg)], $MRT_{0-48 h}$ [(16.20 ± 2.52) h] of Gefitinib emulsion group were increased significantly ($P < 0.05$), $AUC_{0-48 h}$ [(38.70 ± 26.20) mg·h/L] was decreased significantly ($P < 0.05$), and t_{max} [(10.40 ± 3.25) h] was increased, without statistical significance. CONCLUSIONS: Compared with

[△] 基金项目: 贵州省科技厅基础研究计划项目(No. 黔科合基础[2019]1013)号; 2019年度贵阳市科学技术局-贵阳学院科技专项资金项目(No. GYU-KYZ[2019-2020]PT16-05); 2015年湖南省教育厅科研项目(No. 15C0160)

* 硕士研究生。研究方向: 药剂学与药动学。电话: 0851-85403091。E-mail: 463492650@qq.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 新药临床前药动学及早期临床试验。电话: 0731-82650446。E-mail: chengzn@csu.edu.cn

Gefitinib raw medicine, single and multiple administration of Gefitinib emulsion can effectively prolong the peak time, the results of this study can provide reference for new delivery system study of Gefitinib.

KEYWORDS Gefitinib; Emulsion; Single; Multiple; HPLC; Pharmacokinetics; Rats

近年来,肿瘤靶向治疗技术发展迅速,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)是目前广泛使用的小分子靶向抗癌药物。作为第一个获准上市的EGFR-TKIs,吉非替尼主要用于治疗不适于化疗或既往接受过化疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1-3]。EGFR-TKIs的常见不良反应为痤疮样皮疹和胃肠道副作用,腹泻、恶心、呕吐及消瘦为其胃肠道副作用的主要症状,其中腹泻的发生率较高^[4-6]。文献报道,无论是一线联合治疗还是二线单药治疗,服用250 mg吉非替尼片后,27%~58.2%的患者均会出现胃肠道不良反应,其中2.5%~9.9%的患者出现严重不良反应^[7-9]。目前,EGFR-TKIs的主要剂型为片剂,常见于该类药物的胃肠道副作用很可能是由于口服给药后,局部高浓度药物直接作用于小肠上皮细胞,导致胃肠道黏膜通透性改变引起的^[9]。

乳剂属于微粒分散体系中的粗分散体系,20世纪90年代以来,逐渐引起人们的重视,被认为是一种理想的新型药物载体^[10]。乳剂成本低廉、制备工艺相对简单、便于广泛推广使用。乳剂作为药物转运系统,可将药物包于内相,防止局部高浓度的药物直接与小肠上皮细胞作用,改变胃肠道黏膜的通透性,在减少药物的刺激性与毒副作用的同时,提高药物生物利用度,具有靶向性和缓释作用^[11-14]。本课题组先制备吉非替尼乳剂,然后研究其单次与多次给药后,吉非替尼在大鼠体内的药动学特征,以期为吉非替尼新型给药系统的研究提供一定的实验基础。

1 材料

1.1 仪器

AB135-S十万分之一天平(瑞士Mettler Toledo公司);BS224s万分之一天平(德国赛多利斯公司);T25数显型分散机(德国IKA公司);BA210生物显微镜(北京中仪光科科技发展有限公司);1200高效液相色谱仪(配有脱气机、自动进样器、液相色谱泵、柱温箱及紫外检测器),由Chemstation化学工作站系统控制(美国Agilent公司)。

1.2 药品与试剂

吉非替尼原料药(南京安格医药化工有限公司,批号:140401,纯度:99.8%);吉非替尼对照品(珠海远城医药有限公司,批号:140308,纯度:99.9%);盐酸厄洛替尼对照品(内标,江苏先声药物研究有限公司,批号:140505,纯度:99.9%);甲醇为色谱级,聚山梨酯80、油酸山梨坦、盐酸和乙酸铵均为分析纯;大豆油为市售食

用大豆油;水为自制超纯水。

1.3 动物

清洁级SD大鼠,体质量(200±20)g,♀♂各半,实验动物购于中南大学实验动物学部,动物生产许可证编号:SCXK(湘)2016-0003。

2 方法与结果

2.1 吉非替尼乳剂的制备

取0.045 g吉非替尼原料药于3 mL纯水中,用盐酸(6 mol/L)调节pH至药物完全溶解,加入0.045 g聚山梨酯80,搅拌至澄清,作为水相备用。另取0.643 g油酸山梨坦溶于6 mL大豆油中,作为油相。将两相混合,室温下9 400 r/min高速剪切2 min得到质量浓度为5 mg/mL,平均粒径为1.04 μm的W/O型吉非替尼乳剂。

2.2 吉非替尼血药浓度的测定

2.2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-10 mmol/L乙酸铵水溶液(70:30, V/V);流速:1 mL/min;柱温:25 ℃;进样量:20 μL;检测波长:330 nm。

2.2.2 溶液的制备

(1)吉非替尼对照品溶液:精密称取10 mg吉非替尼对照品于10 mL量瓶中,甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得质量浓度为1 mg/mL的吉非替尼对照品溶液,于4 ℃冰箱保存。

(2)盐酸厄洛替尼对照品溶液:精密称取10 mg盐酸厄洛替尼对照品于10 mL量瓶中,甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得质量浓度为1 mg/mL的盐酸厄洛替尼对照品溶液,于4 ℃冰箱保存,临用前稀释至10 μg/mL。

2.2.3 血浆样品的处理方法 取血浆样品180 μL于1.5 mL EP管中,加入20 μL 10 μg/mL的内标盐酸厄洛替尼对照品溶液,涡旋30 s,再加入甲醇600 μL,涡旋振荡3 min,12 000 r/min离心10 min,取上清液700 μL,氮气吹干,再用100 μL流动相复溶,涡旋振荡5 min,12 000 r/min离心10 min,取适量上清液,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析。

2.2.4 方法学考察

(1)专属性试验。取大鼠空白血浆(不加内标)、空白血浆+吉非替尼(质量浓度为0.039 06 μg/mL)、大鼠灌胃给药4 h后的血浆样品,分别按“2.2.3”项下方法处理后,再按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,记录色谱图。结果,内标和吉非替尼的保留时间分别为5.2、10.0 min,两峰互不干扰,峰形良好,且血浆中内源性物质不干扰内标和吉非替尼的测定。高效液相色谱图见图1。

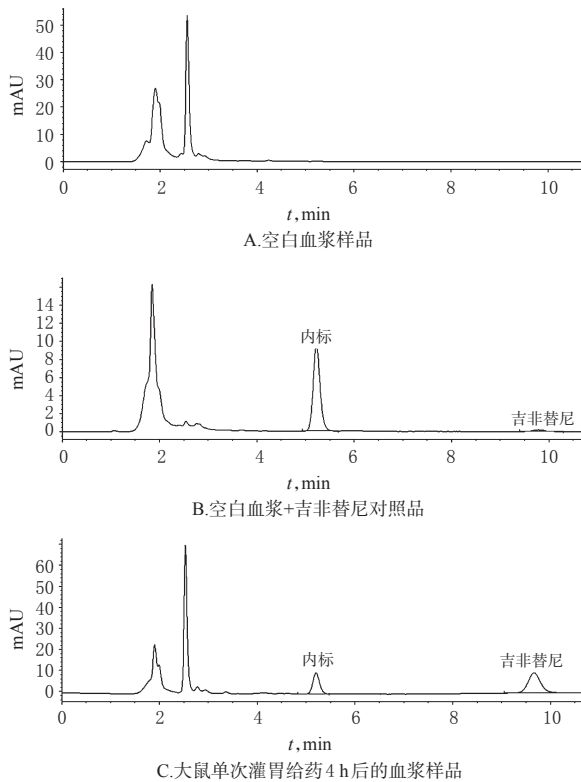


图1 高效液相色谱图
Fig 1 HPLC chromatograms

(2)线性关系考察。取质量浓度为1 mg/mL的吉非替尼对照品溶液,用甲醇逐级稀释成质量浓度为50、25、12.5、6.25、3.125、1.562 5、0.781 2、0.390 6 $\mu\text{g/mL}$ 的系列吉非替尼对照品工作溶液。分别精密吸取上述溶液20 μL ,按“2.2.3”项下方法处理,即得吉非替尼质量浓度为5、2.5、1.25、0.625、0.312 5、0.156 2、0.078 12、0.039 06 $\mu\text{g/mL}$ 的系列标准血浆样品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,记录色谱图。以吉非替尼与内标的色谱峰面积比值为纵坐标(y),以系列标准血浆样品溶液质量浓度为横坐标(x),进行线性回归,得到线性回归方程 $y=0.902 5x+0.004 0$ ($r=0.999 5$),其吉非替尼质量浓度检测线性范围为0.039 06~5 $\mu\text{g/mL}$ 。

(3)定量下限与检测限的考察。取“2.2.4(2)”项下5 $\mu\text{g/mL}$ 的标准血浆样品溶液,逐级稀释,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积,以信噪比为10:1得定量下限,以信噪比为3:1得检测限。结果,吉非替尼的定量下限为0.039 06 $\mu\text{g/mL}$,检测限为0.019 53 $\mu\text{g/mL}$ 。

(4)精密度与准确度试验。取吉非替尼适量,加入空白血浆,按照“2.2.3”项下方法,配制吉非替尼低、中、高(0.078 12、0.625、4 $\mu\text{g/mL}$)质量浓度的血浆样品,每个浓度平行制备5份。按照“2.2.1”项下色谱条件进样分析,测定吉非替尼低、中、高质量浓度的批内精密度、准确度;连续3 d进样,计算批间精密度、准确度。结果,吉非替尼低、中、高质量浓度的批内精密度分别为8.0%、1.7%、1.5% ($n=5$),批内准确度分别为106.5%、

101.6%、103.8% ($n=5$),批间精密度分别为6.2%、2.0%、4.1% ($n=3$);批间准确度分别为102.8%、102.1%、102.5% ($n=3$),符合精密度 $<15\%$,准确度均值在标示值的 $\pm 15\%$ 之内的要求。

(5)提取回收率。取吉非替尼适量,加入空白血浆,按“2.2.3”项下方法制备吉非替尼低、中、高(0.078 12、0.625、4 $\mu\text{g/mL}$)质量浓度血浆样品溶液,各浓度平行5份,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,记录经提取的吉非替尼峰面积(A_1)和内标峰面积(A_2)。另取空白血浆样品,同法预处理至氮气吹干,在残渣中加入低、中、高(0.078 12、0.625、4 $\mu\text{g/mL}$)质量浓度的吉非替尼对照品溶液各20 μL ,加入内标(10 $\mu\text{g/mL}$)对照品溶液20 μL ,加入流动相60 μL ,涡旋振荡5 min,混匀30 s,各浓度平行5份,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,记录未经提取的吉非替尼峰面积(A_1')和内标峰面积(A_2'),按公式($A_1/A_1' \times 100\%$ 、 $A_2/A_2' \times 100\%$)分别计算吉非替尼和内标的提取回收率。结果,吉非替尼低、中、高质量浓度的提取回收率分别为97.3%、95.9%、94.2% ($n=5$),内标的提取回收率为94.5% ($n=5$),均符合生物样本测定的相关要求。

(6)稳定性试验。取吉非替尼适量,加入空白血浆,按照“2.2.3”项下方法处理,配制吉非替尼低、中、高(0.078 12、0.625、4 $\mu\text{g/mL}$)质量浓度的血浆样品溶液,分别在进样条件下存放24 h后,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,记录色谱图。结果,吉非替尼低、中、高质量浓度血浆样品的测得浓度与标示浓度的偏差在 $\pm 15\%$ 范围内,表明血浆样品溶液在进样条件下放置24 h稳定。

2.3 药动学研究

2.3.1 吉非替尼原料药给药溶液的配制

称取0.1 g羧甲基纤维素钠(CMC-Na),少量多次地加入至70~80 $^{\circ}\text{C}$ 的20 mL水中,加入过程中不停搅拌,使CMC-Na充分溶胀,即得0.5% CMC-Na溶液。称取50 mg吉非替尼原料药,加入至0.5%的CMC-Na 4 mL中,研磨至无明显颗粒或块状固体,然后继续加入0.5%的CMC-Na 6 mL,继续研磨至均匀,得吉非替尼质量浓度为5 mg/mL的原料药给药溶液,灌胃前摇匀即可。

2.3.2 单次灌胃给予吉非替尼乳剂的药动学研究

将12只健康SD大鼠随机分成吉非替尼原料药组和吉非替尼乳剂组,每组6只(♀♂各半),分别单次灌胃给予吉非替尼原料药(50 mg/kg,给药剂量参考文献^[15],下同)和吉非替尼乳剂(50 mg/kg,以吉非替尼计)。其中,吉非替尼原料药组于给药前和给药后1、2、2.5、3、3.5、3.75、4、4.25、4.5、6、8、12和24 h经大鼠眼球后静脉丛取血0.3 mL。吉非替尼乳剂组于给药前和给药后2、4、6、8、9、10、11、12、13、14、16、24、36和48 h经大鼠眼球后静脉丛取血0.3 mL。血液置于肝素化抗凝管内,3 000 r/min离心10 min分离血浆,-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用。按

“2.2.3”项下方法处理血浆样品,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,计算血浆中吉非替尼血药浓度,再利用DAS 2.0软件拟合计算相关药动学参数,结果以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,采用*t*检验进行组间比较, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。单次给药后两组大鼠体内吉非替尼药-时曲线见图2,主要药动学参数见表1。

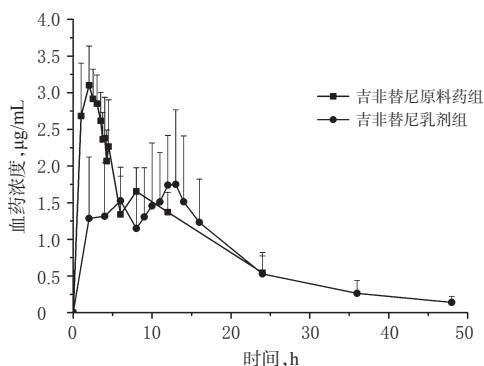


图2 单次给药后两组大鼠体内吉非替尼药-时曲线 ($n=6$)

Fig 2 Plasma concentration-time curves of gefitinib in rats of 2 groups after single administration ($n=6$)

表1 单次给药后两组大鼠体内吉非替尼的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of gefitinib in rats of 2 groups after single administration ($\bar{x} \pm s, n=6$)

药动学参数	吉非替尼原料药组	吉非替尼乳剂组
$t_{1/2}, h$	9.63 ± 2.56	9.53 ± 2.92
t_{max}, h	2.67 ± 0.75	$8.33 \pm 4.41^*$
$c_{max}, mg/L$	3.29 ± 0.48	2.31 ± 0.92
$AUC_{0-24h}, mg \cdot h/L$	34.10 ± 4.75	35.40 ± 15.00
$AUC_{0-\infty}, mg \cdot h/L$	41.60 ± 7.15	37.40 ± 16.70
$Vz/F, L/kg$	16.70 ± 3.66	20.30 ± 7.44
$CLz/F, L/(h \cdot kg)$	1.23 ± 0.22	1.61 ± 0.76
MRT_{0-24h}, h	8.68 ± 0.91	$15.00 \pm 1.60^*$
$MRT_{0-\infty}, h$	14.20 ± 3.45	$17.60 \pm 2.66^*$

注:与吉非替尼原料药组比较, $*P < 0.05$

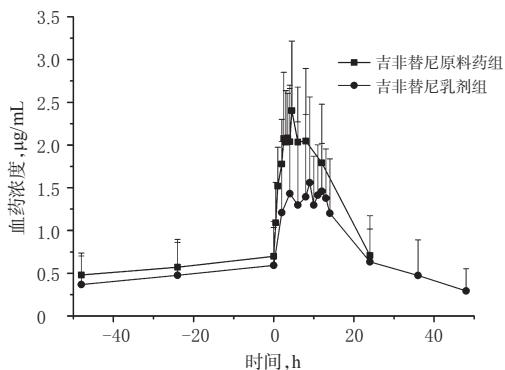
Note: vs. gefitinib raw medicine group, $*P < 0.05$

由表1可知,单次给药后,与吉非替尼原料药 [t_{max} 为 (2.67 ± 0.75) h, MRT_{0-24h} 为 (8.68 ± 0.91) h, $MRT_{0-\infty}$ 为 (14.20 ± 3.45) h] 比较,吉非替尼乳剂组 [t_{max} [(8.33 ± 4.41) h], MRT_{0-24h} [(15.00 ± 1.60) h], $MRT_{0-\infty}$ [(17.60 ± 2.66) h] 均显著增加 ($P < 0.05$); 表明吉非替尼乳剂相比于原料药具有缓释效果。

2.3.3 多次灌胃给予吉非替尼乳剂药动学研究

将16只健康SD大鼠随机分成吉非替尼原料药组和吉非替尼乳剂组,每组8只(♀♂各半),分别给予吉非替尼原料药(50 mg/kg)和吉非替尼乳剂(50 mg/kg),连续灌胃7d,每天1次。吉非替尼原料药组于给药前(第5、6、7天连续3d的给药前血浆样品,下同)及第7d给药后0.5、

1、2、2.5、3、3.5、4、4.5、6、8、12、24 h眼眶取血0.3 mL;吉非替尼乳剂组于给药前和第7d给药后2、4、6、8、9、10、11、12、13、14、24、36、48 h眼眶取血0.3 mL。血液置于肝素化抗凝管内,3 000 r/min离心10 min分离血浆, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待测。按“2.2.3”项下方法处理血浆样品,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,计算血浆中吉非替尼血药浓度,再利用DAS 2.0软件拟合计算相关药动学参数。多次给药后两组大鼠体内吉非替尼药-时曲线见图3,多次给药后两组大鼠体内吉非替尼的药动学参数见表2。



注:以第7d给药前为0 h

Note: 0 h was before 7 d of administration

图3 多次给药后两组大鼠体内吉非替尼药-时曲线 ($n=8$)

Fig 3 Plasma concentration-time curves of gefitinib in rats of 2 groups after multiple administration ($n=8$)

表2 多次给药后两组大鼠体内吉非替尼的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of gefitinib in rats of 2 groups after multiple administration ($\bar{x} \pm s, n=8$)

药动学参数	吉非替尼原料药	吉非替尼乳剂
$t_{1/2}, h$	11.80 ± 2.38	17.60 ± 7.31
t_{max}, h	6.79 ± 3.75	10.40 ± 3.25
$c_{max}, mg/L$	2.65 ± 0.78	1.91 ± 1.07
$c_{min}, mg/L$	0.75 ± 0.33	0.59 ± 0.51
$c_0, mg/L$	1.71 ± 0.37	1.14 ± 0.69
$AUC_{0-48h}, mg \cdot h/L$	41.10 ± 8.92	$38.70 \pm 26.20^*$
$AUC_{0-\infty}, mg \cdot h/L$	54.70 ± 9.72	51.60 ± 38.10
$Vz/F, L/kg$	16.30 ± 5.45	$44.20 \pm 30.30^*$
$CLz/F, L/(h \cdot kg)$	0.94 ± 0.19	$1.89 \pm 1.56^*$
MRT_{0-48h}, h	10.10 ± 0.36	$16.20 \pm 2.52^*$
$MRT_{0-\infty}, h$	18.00 ± 3.12	28.90 ± 17.2
DF, h	1.10 ± 0.26	1.36 ± 0.54

注:与吉非替尼原料药组比较, $*P < 0.05$

Note: vs. gefitinib raw medicine group, $*P < 0.05$

由表2可知,多次给药后,与吉非替尼原料药组 [t_{max} [(6.79 ± 3.75) h], AUC_{0-48h} [(41.10 ± 8.92) $mg \cdot h/L$], Vz/F [(16.30 ± 5.45) L/kg], CLz/F [(0.94 ± 0.19) $L/(h \cdot kg)$], MRT_{0-48h} [(10.10 ± 0.36) h] 比较,吉非替尼乳剂组 [Vz/F

[(44.20 ± 30.30) L/kg]、CLz/F[(1.89 ± 1.56) L/(h·kg)]、MRT_{0-48 h}[(16.20 ± 2.52) h]均显著增加($P < 0.05$)，AUC_{0-48 h}[(38.70 ± 26.20) mg·h/L]显著减少($P < 0.05$)， t_{max} [(10.40 ± 3.25) h]增加，但差异无统计学意义。

3 讨论

3.1 吉非替尼乳剂的制备

乳化剂的类型、亲水亲油平衡值(HLB)、药物含量、乳剂的油水比例、乳剂制备过程中的剪切速度、乳化时间和温度等因素均会影响乳剂的稳定性^[11]。非离子型乳化剂毒性低、相容性好、不易发生配伍变化、对pH的改变和电解质均不敏感，因此本研究选择非离子型乳化剂。试验前期考察并筛选了以上影响乳剂稳定性的因素，最终选择聚山梨酯80、油酸山梨坦合用作为乳化剂，当其含量为8%、HLB为5、油水体积比为2:1、剪切速度为9 400 r/min、温度为室温、时间为2 min时乳剂的稳定性最好。本研究制备的乳化剂稳定性及流动性好，符合动物实验的给药要求。

3.2 测定方法的选择及优化

本试验采用高效液相色谱法测定大鼠血浆中吉非替尼的血药浓度，根据侯远鑫等^[15]的报道，对方法进行优化。吉非替尼性质稳定，不易氧化和分解。相对于低温真空干燥法，氮吹法处理血浆样本具有省时、操作方便、容易控制等特点。本检测方法操作简单、专属性强、灵敏度高，不受血浆内源物质的干扰，并成功地用于吉非替尼乳剂的药动学研究。

3.3 药动学研究

查阅美国FDA网站药品数据库，吉非替尼临床前研究结果显示，以50 mg/(kg·d)的剂量连续灌胃14 d可以观察到大鼠体质量减轻、摄食量减少的胃肠道副作用^[15]。吉非替尼的主要剂型为片剂，其胃肠道副作用很可能是由于口服给药后，局部高浓度药物直接作用于小肠上皮细胞，导致胃肠道黏膜通透性改变引起的。因此，本研究选择的给药剂量为50 mg/kg。

综上所述，吉非替尼单次和多次给药后，均可延长药物的达峰时间，可为吉非替尼新型给药系统的研究提供参考。

参考文献

[1] NGUYEN KS, NEAL JW. First-line treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: the role of erlotinib and other tyrosine kinase inhibitors[J]. *Biologics*, 2012, DOI:10.2147/BTT.S26558.

[2] BASELGA J, RISCHIN D, RANSON M, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(21): 4292-4302.

[3] 张彬, 李明春. 吉非替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展

[J]. *中国药房*, 2014, 25(6): 550-552.

[4] HERBST RS, PRAGER D, HERMANN R, et al. Tribute: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 5892-5899.

[5] GATZEMEIER U, PLUZANSKA A, SZCZESNA A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(12): 1545-1552.

[6] MILLER VA, HIRSH V, CADRANEL J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 528-538.

[7] KIM ES, HIRSH V, MOK T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial[J]. *Lancet*, 2008. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61758-4.

[8] THATCHER N, CHANG A, PARIKH P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (iressa survival evaluation in lung cancer)[J]. *Lancet*, 2005. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67625-8.

[9] ZHU Q, LIU Z, LI P, et al. Drug interaction studies reveal that simotinib upregulates intestinal absorption by increasing the paracellular permeability of intestinal epithelial cells[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 29(4): 317-324.

[10] 柴莉. 全反式维甲酸口服乳剂的制备及动物药代动力学研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2005.

[11] 唐甜甜. 葛根素 O/W、W/O 型微乳口服吸收机理的初步研究[D]. 长沙: 中南大学, 2012.

[12] 王长虹. 乳剂的缓释和控释作用研究进展[J]. *国外医学·药学分册*, 1997, 24(5): 300-304.

[13] 范芳, 郝明志, 林海澜, 等. 奥沙利铂-碘油乳剂制备比例的试验研究[J]. *中国药房*, 2010, 21(41): 3892-3894.

[14] 甘良春, 彭熙琳, 郭丹丹, 等. 川芎嗪眼用乳剂制备工艺研究[J]. *中国药房*, 2011, 22(7): 608-610.

[15] DRUG APPROVALS AND DATABASES. *Center for drug evaluation and research approval package for: application number 21-399, pharmacology reviews*[EB/OL]. [2019-05-03]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-399_IRESSA_Pharmr_P2.pdf.

[16] 侯远鑫, 谢波, 严子玲, 等. 高效液相色谱法测定大鼠血浆中吉非替尼浓度及其药动学[J]. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2014, 31(1): 15-18.

(收稿日期: 2019-07-14 修回日期: 2019-08-29)

(编辑: 唐晓莲)