

## UPLC-MS/MS法测定小鼠血浆中紫杉醇脂肪酸酯前药及其药代动力学研究

陈炳辰, 佟达丰, 万苗, 闫飞虎, 姚建忠

## Determination and pharmacokinetics investigation of prodrugs of paclitaxel fatty acid esters in mouse plasma by UPLC-MS/MS

CHEN Bingchen, TONG Dafeng, WAN Miao, YAN Feihu, YAO Jianzhong

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202404082>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### HPLC-MS/MS测定当归六黄汤中4种不同成分的含量

Determination of four different components in Danggui Liuhuang decoction by HPLC-MS/MS

药学实践与服务. 2024, 42(6): 248-252, 266 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202305007](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202305007)

#### 山楂酸药理作用的研究进展

Research progress on the pharmacological effects of maslinic acid

药学实践与服务. 2024, 42(5): 185-189 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202307052](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202307052)

#### 中药青蒿抗氧化活性的谱效关系研究

Study on spectrum-effect relationship based on antioxidant activity of Artemisiae Annuae Herba

药学实践与服务. 2024, 42(5): 203-210, 216 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202211012](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202211012)

#### 全身过表达人METRN1基因小鼠模型的构建与验证

Construction and validation of a mouse model with systemic overexpression of human METRN1 gene

药学实践与服务. 2024, 42(5): 198-202, 222 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202311014](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202311014)

#### 消风止痒颗粒通过降低白三烯水平对小鼠特应性皮炎急性瘙痒的治疗作用研究

Therapeutic effect of Xiaofeng Zhiyang granules on acute itching in mice with atopic dermatitis by decreasing leukotriene

药学实践与服务. 2024, 42(5): 211-216 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202306031](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202306031)

#### 黄芪甲苷衍生物治疗慢性心力衰竭小鼠的药效评价及作用机制研究

Efficacy and mechanism of astragaloside IV derivatives on chronic heart failure in mice

药学实践与服务. 2024, 42(5): 190-197 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202310004](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202310004)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 研究报告 ·

## UPLC-MS/MS 法测定小鼠血浆中紫杉醇脂肪酸酯前药及其药代动力学研究

陈炳辰<sup>a</sup>, 佟达丰<sup>a</sup>, 万苗<sup>a</sup>, 闫飞虎<sup>a</sup>, 姚建忠<sup>b</sup> (海军军医大学: a. 第一附属医院肛肠外科, b. 药学系药物化学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** **目的** 建立小鼠血浆中紫杉醇肉豆蔻酸酯(PTX-MA)、紫杉醇棕榈酸酯(PTX-PA)和紫杉醇硬脂酸酯(PTX-SA)等3种紫杉醇脂肪酸酯的超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)测定方法,并初步考察其脂质体的小鼠体内药代动力学特性。**方法** 采用Eclipse Plus C8色谱柱(2.1 mm×50 mm, 1.8 μm), 0.2%甲酸水溶液(A)和甲醇(B)的不同比例混合液为流动相,梯度洗脱,三重四极杆串联质谱多重反应监测(MRM),流速:0.3 ml/min,柱温:30 °C,进样量:10 μl。**结果** PTX-MA、PTX-PA和PTX-SA在5.0 ~ 500.0 ng/ml范围内均呈良好的线性关系( $r>0.995$ ),日内和日间精密度、稳定性、提取回收率和基质效应试验结果的RSD均小于10%;3种紫杉醇脂肪酸酯脂质体PTX-MA-L、PTX-PA-L和PTX-SA-L在小鼠体内的半衰期( $T_{1/2}$ )分别为14.78、44.49和69.32 h,清除率(CL)分别为29.06、24.94和13.74 L·kg/h。**结论** 该方法专属性高、灵敏、操作简便、稳定性好,可用于小鼠血浆中紫杉醇脂肪酸酯的含量测定。小鼠体内药代动力学研究结果表明,随脂肪酸碳链增加,紫杉醇脂肪酸酯在小鼠体内 $T_{1/2}$ 呈大幅延长,清除率则显著降低,提示紫杉醇经不同链长饱和脂肪酸酯化修饰可改变其体内药代动力学特性,从而为紫杉醇脂肪酸酯前药的纳米制剂研发提供科学依据。

**[关键词]** 紫杉醇;脂肪酸酯;前药;高效液相色谱-串联质谱法;药理学

**[文章编号]** 2097-2024(2024)00-0001-05

**[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202404082

## Determination and pharmacokinetics investigation of prodrugs of paclitaxel fatty acid esters in mouse plasma by UPLC-MS/MS

CHEN Bingchen<sup>a</sup>, TONG Dafeng<sup>a</sup>, WAN Miao<sup>a</sup>, YAN Feihu<sup>a</sup>, YAO Jianzhong<sup>b</sup> (a. Department of Colorectal Surgery, The First Affiliated Hospital, b. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai, 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish an UPLC-MS/MS method for determining content of three paclitaxel fatty acid esters such as paclitaxel myristate (PTX-MA), paclitaxel palmitate (PTX-PA) and paclitaxel myristate (PTX-SA) in mouse plasma, and preliminarily investigate the pharmacokinetic characteristics of their liposomes in mice. **Methods** Eclipse Plus C8 chromatography column (2.1 mm×50 mm) was used with different proportions of 0.2% formic acid aqueous solution (A) and methanol (B) mixture as mobile phase for gradient elution at a flow rate of 0.3 ml/min. The column temperature was 30 °C. The sample injection volume was 10 μL. The triple quadrupole mass series spectrometer was used as multi-reaction monitoring (MRM). **Results** PTX-MA, PTX-PA and PTX-SA all exhibited a good linear relationship in the range of 5.0 ~ 500.0 ng/ml ( $r>0.995$ ). Their RSD of precision, stability, extraction recovery rate and matrix effect test results was all less than 10%. The half-lives ( $T_{1/2}$ ) for liposomes of three paclitaxel fatty acid esters PTX-MA-L, PTX-PA-L and PTX-SA-L in mice were 14.78 h, 44.49 h and 69.32 h individually, and their clearance rates (CL) were 29.06 L·kg/h, 24.94 L·kg/h and 13.74 L·kg/h, respectively. **Conclusion** This method had high specificity, sensitivity, easy operation and good stability, which could be used for the determination of paclitaxel fatty acid esters in mouse plasma. The results of pharmacokinetic studies in mice showed that  $T_{1/2}$  for paclitaxel fatty acid esters were significantly prolonged, and the clearance rate were significantly reduced with the length of fatty acid carbon chains increasement, which indicated that esterification of paclitaxel with different chain length saturated fatty acids could obviously alter its *in vivo* pharmacokinetic properties, which provided scientific basis for the research and development of nano formulations of paclitaxel fatty acid ester prodrug.

**[Key words]** Paclitaxel; Fatty acid esters; Prodrug; UPLC-MS/MS; Pharmacokinetics

**[基金项目]** 海军军医大学“启航计划”(海医政 202128 号);上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(20224Y0075)

**[作者简介]** 陈炳辰, 硕士, 住院医师, 研究方向: 临床肿瘤治疗, Email: cbc\_kjsmmu@163.com

**[通信作者]** 闫飞虎, 博士, 副主任医师、副教授, 研究方向: 结、直肠癌微创外科治疗和结肠镜诊疗, Email: feihu\_1989@163.com; 姚建忠, 教授, 博士生导师, 研究方向: 抗肿瘤和抗真菌药物研究, Email: yaojz6601@sina.com

紫杉醇(PTX)是从裸子植物红豆杉树皮分离得到的天然次生代谢产物,属于微管蛋白抑制剂,在临床上广泛用于卵巢癌、非小细胞肺癌和乳腺癌的治疗<sup>[1]</sup>。传统的PTX注射液制剂因添加了聚氧乙烯蓖麻油而导致过敏反应,并加重PTX的外周神经毒性,还影响药物分子向组织间扩散,影响抗肿瘤效应,且滴注时间过长<sup>[2]</sup>。前药设计在提高药物生物利用度,增加药物稳定性,减小毒副作用,延长药物作用时间等方面具有很大的优势<sup>[3]</sup>。其中,长链饱和脂肪酸如肉豆蔻酸(MA)<sup>[4]</sup>、棕榈酸(PA)<sup>[5]</sup>和硬脂酸(SA)<sup>[6]</sup>等常用于药物成酯前药修饰。例如,治疗类风湿性关节炎的上市药物地塞米松棕榈酸酯注射液,就是通过饱和脂肪酸棕榈酸与地塞米松成酯反应形成地塞米松棕榈酸酯前药,继而制备成纳米前药,极大地增加了制剂的稳定性与成药性<sup>[6]</sup>。

脂质体作为载体递送脂溶性药物近年来受到广泛关注,这为PTX脂质体制剂的研发提供了重要依据。据此,我们对PTX的C2'羟基进行酯化修饰形成脂溶性较强的PTX肉豆蔻酸酯(PTX-MA)、PTX棕榈酸酯(PTX-PA)和PTX硬脂酸酯(PTX-SA)等前药分子,然后将其分别制备成PTX-MA脂质体(PTX-MA-L)、PTX-PA脂质体(PTX-PA-L)和PTX-SA脂质体(PTX-SA-L),不仅可以解决PTX成药性差的问题,也可以提高载药量、增加药物稳定性、改善药代动力学和药效学<sup>[7-10]</sup>。

本研究以卡马西平为内标,成功建立了小鼠血浆中PTX-MA、PTX-PA和PTX-SA含量的超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)测定方法,在此基础上比较考察了其脂质体PTX-MA-L、PTX-PA-L和PTX-SA-L在小鼠体内的药代动力学特性,从而为PTX脂肪酸酯前药的纳米制剂研发提供科学依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Vanquish™ 超高相液相色谱仪(美国 Thermo scientific 公司); TSQ Altis™ 三重四级杆质谱仪(美国 Thermo scientific 公司); 台式高速冷冻离心机(上海伟进生物科技有限公司)。

### 1.2 试剂

紫杉醇(纯度≥98%)购自江苏红豆杉生物医药科技股份有限公司;紫杉醇肉豆蔻酸酯(PTX-MA, 纯度≥98%)及其脂质体(PTX-MA-L)、紫杉醇棕榈酸酯(PTX-PA, 纯度≥98%)及其脂质体(PTX-PA-L)、紫杉醇硬脂酸酯(PTX-SA, 纯度≥

98%)及其脂质体(PTX-SA-L)均为自制;甲酸、超纯水、甲醇和乙腈购自赛默飞世尔(中国)有限公司,均为色谱纯;卡马西平购自上海源叶生物科技有限公司。

### 1.3 动物

ICR 小鼠(雌性, 18±2 g)购自浙江维通利华实验动物技术有限公司。动物许可证号: SCXK(浙)2020-0002。

## 2 方法与结果

### 2.1 液质联用仪色谱和检测条件

#### 2.1.1 色谱条件

色谱柱: Eclipse Plus C8 色谱柱(2.1 mm×50 mm, 1.8 μm); 流动相: 0.2% 甲酸水溶液(A)-甲醇(B)梯度洗脱; 梯度洗脱程序: 20% B ~ 60% B(0 ~ 0.3 min), 60% B ~ 98% B(0.3 ~ 3.9 min), 98% B ~ 60% B(3.9 ~ 4.8 min), 60% B ~ 20% B(4.8 ~ 5.2 min), 20% B(5.2 ~ 7.0 min); 流速: 0.3 ml/min; 进样量: 10 μl; 柱温: 30 °C。

#### 2.1.2 质谱检测条件

电喷雾离子源(ESI)采用正离子采集模式。离子源参数: 电喷雾电压: 3.5 kV(+); 离子传输管温度: 325 °C; 雾化温度: 275 °C; 鞘气压力: 35 Arb; 辅气压力: 5 Arb; 毛细管压力: 1.5 mTorr。定量分析离子分别为:  $m/z$  1086.7→518.3(PTX-MA),  $m/z$  1114.5→546.3(PTX-PA),  $m/z$  1142.7→574.4(PTX-SA),  $m/z$  237.1→194.0(卡马西平, 内标)。

### 2.2 对照品溶液的制备

#### 2.2.1 PTX-MA、PTX-PA 和 PTX-SA 溶液的制备

分别精密称取 10.00 mg 的 3 种对照品(PTX-MA、PTX-PA、PTX-SA), 置于 10 ml 容量瓶中, 用甲醇溶解并定容, 配制成 1.00 mg/ml 的对照品储备液。吸取一定量的对照品储备液, 用甲醇稀释成一系列浓度的工作溶液, 置于 4 °C 冰箱保存备用。

#### 2.2.2 内标溶液的制备

精密称取 10.00 mg 卡马西平, 用乙腈溶解并定容, 配制成 1.00 mg/ml 的内标储备液。吸取一定量的内标储备液, 用乙腈稀释成 30.00 ng/ml 工作溶液, 置于 4 °C 冰箱保存备用。

### 2.3 小鼠血浆样品溶液的制备

精密量取 100 μl 小鼠血浆样品液于 1.5 ml 离心管中, 加入 300 μl 内标溶液, 涡旋混合 1 min 后, 13 000 r/min 离心 10 min, 吸取上清液, 置于新的 EP 管中, 于 40 °C 下真空离心挥干溶剂。精密量取 200 μl 乙腈复溶样品, 过 0.22 μm 尼龙滤膜, 即

制得小鼠血浆样品溶液。

## 2.4 方法学验证

### 2.4.1 专属性试验

精密量取 100  $\mu\text{l}$  空白血浆, 用 300  $\mu\text{l}$  乙腈代替 300  $\mu\text{l}$  内标液, 按“2.3”项下方法处理后, 再按“2.1”项下方法测定, 记录空白血浆色谱图; 精密量取 100  $\mu\text{l}$  空白血浆, 按“2.3”项下操作处理后, 再按“2.1”项下方法测定, 记录含内标的血浆样品色谱图; 精密量取含适量 PTX-MA、PTX-PA、PTX-

SA 的空白血浆样品各 100  $\mu\text{l}$ , 用 300  $\mu\text{l}$  乙腈代替 300  $\mu\text{l}$  内标液, 按“2.3”项下方法处理后, 再按“2.1”项下方法测定, 记录含 PTX-MA、PTX-PA 和 PTX-SA 的血浆样品色谱图。结果见图 1, 内标、PTX-MA、PTX-PA 和 PTX-SA 的色谱峰附近无明显内源性杂质峰干扰, 其保留时间分别为 2.41、4.37、4.84 和 5.28 min, 表明血浆中内源性物质不干扰 PTX-MA、PTX-PA、PTX-SA 和内标的测定。

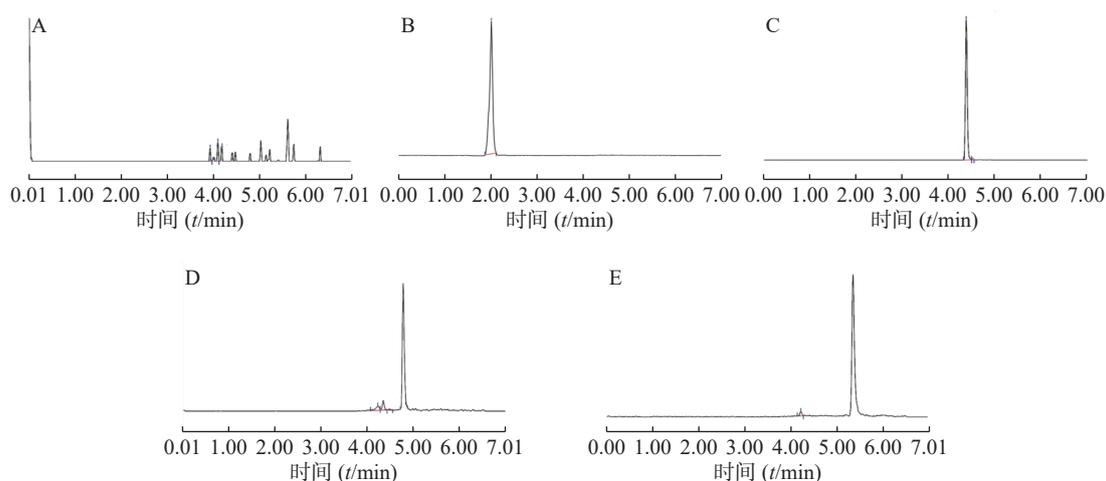


图 1 空白血浆 (A) 及内标 (B)、PTX-MA(C)、PTX-PA(D) 和 PTX-SA(E) 的血浆样品液的 UPLC-MS/MS 色谱图

### 2.4.2 线性关系

精密量取 95  $\mu\text{l}$  小鼠空白血浆, 加入 5  $\mu\text{l}$  紫杉醇脂肪酸酯对照样品 (PTX-MA 或 PTX-PA 或 PTX-SA) 工作溶液配制成 5.00、25.00、50.00、100.00、300.00 和 500.00 ng/ml 的 PTX-MA 或 PTX-PA 或 PTX-SA 系列浓度对照样品小鼠血浆液, 按“2.3”项下操作处理后, 再按“2.1”项下进样测定。以 PTX-MA 或 PTX-PA 或 PTX-SA 对照样品浓度为横坐标 (X), 样品峰面积与内标峰面积的比值为纵坐标 (Y) 进行线性回归分析, 求得各自回归方程, 结果见表 1。

表 1 PTX-MA、PTX-PA 和 PTX-SA 的标准曲线参数

对照样品	回归方程	$r$	线性范围 (ng/ml)
PTX-MA	$Y=0.1862X-1.984$	0.9958	5.00 ~ 500.00
PTX-PA	$Y=0.6685X-12.977$	0.9984	5.00 ~ 500.00
PTX-SA	$Y=0.4021X-7.171$	0.9988	5.00 ~ 500.00

### 2.4.3 准确度和精密度试验

取空白小鼠血浆, 分别配制含 PTX-MA、PTX-PA 和 PTX-SA 浓度为 10.00、250.00 和 375.00 ng/ml 的低、中、高 3 个浓度的小鼠血浆样品溶液, 置于 -80  $^{\circ}\text{C}$  低温冰箱保存。按“2.3”项下方法处理

后, 再按“2.1”项下方法进样分析测定。每个浓度 5 份, 每天连续进样 3 次, 连续 3 d。根据测得 PTX-MA、PTX-PA、PTX-SA 和内标的峰面积, 计算 PTX-MA、PTX-PA 和 PTX-SA 的实测浓度, 考察 PTX-MA、PTX-PA 和 PTX-SA 低、中、高浓度在小鼠血浆中的日内及日间的准确度和精密度。如表 2 结果显示, PTX-MA、PTX-PA 和 PTX-SA 在低、中、高 3 个浓度的日内和日间的精密度 RSD 均小于 8.4%, 准确度均大于 95%, 表明仪器精密度良好。

### 2.4.4 稳定性试验

取空白小鼠血浆, 分别配制低、中、高 3 个浓度 (10.00、250.00 和 375.00 ng/ml) 的血浆样品 (PTX-MA、PTX-PA 和 PTX-SA) 液各 3 份, 分别于室温放置 12 h、-20  $^{\circ}\text{C}$  冻存 5 d 后复融或 -20  $^{\circ}\text{C}$  反复冻融 3 次, 按“2.3”项下方法处理样本, 再按“2.1”项下方法进样分析测定。结果显示, 在上述考察条件下, PTX-MA、PTX-PA 和 PTX-SA 的高、中、低 3 个实测浓度的 RSD 均小于 10%, 表明 PTX-MA、PTX-PA 和 PTX-SA 的小鼠血浆样品在室温放置 12 h、-20  $^{\circ}\text{C}$  冻存 5 d 及 -20  $^{\circ}\text{C}$  反复冻融 3 次条件下稳定性良好。

表2 PTX-MA、PTX-PA和PTX-SA样本的精密度 ( $n=5$ )

对照样品	理论浓度(ng/ml)	日内精密度			日间精密度		
		实测浓度(ng/ml)	回收率(%)	RSD(%)	实测浓度(ng/ml)	回收率(%)	RSD(%)
PTX-MA	10.00	9.93±0.83	99.36±8.32	8.38	10.37±0.61	103.67±6.06	5.84
	250.00	242.29±10.93	96.84±4.51	4.51	247.42±5.30	98.97±2.12	2.14
	375.00	371.31±6.30	99.02±1.68	1.70	373.37±6.20	99.57±1.65	1.66
PTX-PA	10.00	9.83±0.50	98.28±5.00	5.09	10.25±0.55	102.53±5.52	5.38
	250.00	248.42±6.81	99.37±2.72	2.74	246.93±5.74	98.77±2.29	2.32
	375.00	373.79±8.70	99.68±2.32	2.33	371.59±4.12	99.09±1.10	1.11
PTX-SA	10.00	9.59±0.51	95.90±5.08	5.30	10.33±0.67	103.27±6.72	6.50
	250.00	248.81±7.89	99.53±3.16	3.17	245.92±5.04	98.37±2.01	2.05
	375.00	374.36±8.81	99.83±2.35	2.35	371.26±2.43	99.00±0.65	0.65

#### 2.4.5 提取回收率和基质效应试验

取空白小鼠血浆,分别配制低、中、高3个浓度(10.00、250.00和375.00 ng/ml)的血浆样品(PTX-MA、PTX-PA和PTX-SA)液各3份,按“2.3”项下方法处理样本,再按“2.1”项下方法进样分析测定,计算所得浓度为A。另取空白血浆,按“2.3”项下方法处理样本后,再加入PTX-MA或PTX-PA或PTX-SA工作液形成终浓度分别为10.00、250.00和375.00 ng/ml的3种不同浓度的标准溶

液,按“2.1”项下方法进样分析测定,计算所得浓度为B。用甲醇配制含内标(30 ng/ml)的低、中、高3个浓度(10.00、250.00和375.00 ng/ml)的PTX-MA或PTX-PA或PTX-SA的样品溶液,按“2.1”项下方法进样分析测定,计算所得浓度为C。提取回收率为 $(A/B) \times 100\%$ ,基质效应为 $(B/C) \times 100\%$ 。结果见表3,PTX-MA、PTX-PA或PTX-SA的平均提取回收率和基质效应的RSD均小于10%,符合测定要求。

表3 小鼠血浆中PTX-MA、PTX-PA和PTX-SA的提取回收率和基质效应 ( $n=3$ )

对照样品	理论浓度(ng/ml)	回收率(ng/ml)	RSD(%)	基质效应(%)	RSD(%)
PTX-MA	10.00	79.82±6.60	8.28	95.36±6.55	6.87
	250.00	88.35±2.84	3.22	96.28±3.59	3.73
	375.00	92.08±2.46	2.67	98.86±1.46	1.48
PTX-PA	10.00	73.34±7.24	9.88	94.28±1.96	2.08
	250.00	83.58±2.24	2.68	98.46±1.86	1.89
	375.00	89.47±1.51	1.68	98.88±0.68	0.69
PTX-SA	10.00	61.90±4.11	6.63	95.90±5.08	5.30
	250.00	77.26±2.88	3.73	98.78±2.22	2.25
	375.00	84.43±1.21	1.44	99.08±1.01	1.02

#### 2.5 小鼠药代动力学研究

雌性ICR小鼠90只,于实验前12h禁食不禁水,标记称重后分为PTX-MA-L、PTX-PA-L、PTX-SA-L 3组。以紫杉醇等摩尔剂量15.00 mg/kg剂量小鼠尾静脉给药,分别于药后2.0 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、12 h、24 h、72 h、336 h小鼠眼眶静脉丛取血0.3 ml(每个时间点各取3只小鼠),置于装有肝素钠的离心管中,以10 000 r/min离心3 min后,上清液置于-80℃冰箱保存待测。上述血浆样品液按“2.3”项下方法处理后按“2.1”项下

方法进样测定。所得数据用DSA2.0软件进行处理,以三房室模型计算得到药代动力学参数,结果见表4。

### 3 讨论

本研究以卡马西平为内标,建立了小鼠血浆中3种紫杉醇脂肪酸酯前药含量的UPLC-MS/MS测定方法。其中,内标、PTX-MA、PTX-PA和PTX-SA色谱峰保留时间分别为2.41、4.37、4.84和5.28 min,均达到基线分离。相比前期研究中血

表4 小鼠尾静脉注射3种紫杉醇脂肪酸酯前药脂质体药代动力学参数 (n=3)

关键参数	单位	PTX-MA-L	PTX-PA-L	PTX-SA-L
$C_{max}$	ng/L	226 436.10±4 932.89	289 171.80±5 311.62	333 508.00±3 464.10
AUC <sub>0-336h</sub>	ng·h/L	502 384.75±3 464.10	776 973.44±5 196.15	1 668 984.05±6 350.85
AUC <sub>0-∞</sub>	ng·h/L	503 800.86±8 082.90	777 835.54±6 429.10	1 669 696.54±5 773.50
$t_{1/2}$	h	14.78±2.00	44.49±3.51	69.32±2.15
V	L/kg	45.68±1.00	62.57±1.53	68.576±3.10
CL	L·kg/h	29.06±2.52	24.94±2.08	13.739±2.52

浆PTX-MA、PTX-PA和PTX-SA含量的传统HPLC测定方法存在分离度差、灵敏度低的缺陷而无法满足检测要求,该方法具有选择性更好、分离范围更广、分离能力更强、灵敏度及重现性更高等优点,并成功应用于小鼠血浆中3种紫杉醇脂肪酸酯前药脂质体(PTX-MA-L、PTX-PA-L和PTX-SA-L)的小鼠体内药代动力学参数的测定。

本研究采用乙腈直接沉淀血浆蛋白的方式,短时间内可检测小鼠血浆中3种紫杉醇脂肪酸酯,体现了方法的便捷性和可控性。另外,通过优化流动相组成以及比例,使得内源性杂质与药物样品具有较好的分离效果。特别是在流动相中加入甲酸,不仅可以改善峰形,也可促进样品离子化,提高质子化检测能力,从而提高该方法的检测灵敏度。

总之,本研究建立的UPLC-MS/MS测定方法专属性强、操作简便、灵敏度和精密度高、重现性和稳定性好,可用于定量测定小鼠体内血浆中3种紫杉醇脂肪酸酯前药含量。小鼠体内药代动力学研究结果显示,3种紫杉醇脂肪酸酯脂质体PTX-MA-L、PTX-PA-L和PTX-SA-L在小鼠体内的 $t_{1/2}$ 分别为14.78、44.49和69.32h,清除率(CL)分别为29.06、24.94和13.74(L·kg)/h,提示随着脂肪酸碳链长度的增加,紫杉醇脂肪酸酯在小鼠体内的 $t_{1/2}$ 大幅延长、清除率则显著降低,表明紫杉醇经不同链长饱和脂肪酸酯化修饰可明显改变其体内药代动力学特性,其中,紫杉醇棕榈酸酯脂质体(PTX-PA)具有适宜的药代动力学参数,值得下一步深入研究。

### 【参考文献】

- [1] VYAS D M, KADOW J F. Paclitaxel: a unique tubulin interacting anticancer agent[J]. *Prog Med Chem*, 1995, 32: 289-337.
- [2] ADAMS J D, FLORA K P, GOLDSPIEL B R, et al. Taxol: a history of pharmaceutical development and current pharmaceutical concerns[J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1993, 15: 141-147.
- [3] ABET V, FILACE F, RECIO J, et al. Prodrug approach: An overview of recent cases[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 127: 810-827.
- [4] MIKHALIN A A, EVDOKIMOV N M, FROLOVA L V, et al. Lipophilic prodrug conjugates allow facile and rapid synthesis of high-loading capacity liposomes without the need for post-assembly purification[J]. *J Liposome Res*, 2015, 25(3): 232-260.
- [5] HARADA H, YAMASHITA U, KURIHARA H, et al. Antitumor activity of palmitic acid found as a selective cytotoxic substance in a marine red alga[J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(5): 2587-2590.
- [6] LORSCHIEDER M, TSAPIS N, UR-REHMAN M, et al. Dexamethasone palmitate nanoparticles: an efficient treatment for rheumatoid arthritis[J]. *J Control Release*, 2019, 296: 179-189.
- [7] MENG Z, LV Q, LU J, et al. Prodrug strategies for paclitaxel[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): 796-819.
- [8] CHEN K J, PLAUNT A J, LEIFER F G, et al. Recent advances in prodrug-based nanoparticle therapeutics[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 165: 219-243.
- [9] FANG J Y, AL-SUWAYEH S A. Nanoparticles as delivery carriers for anticancer prodrugs[J]. *Expert Opin Drug Del*, 2012, 9(6): 657-69.
- [10] 程丹, 余依, 许幼发, 等. 紫杉醇棕榈酸酯脂质体的制备及初步药效学和安全评价[J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(8): 614-619.

[收稿日期] 2024-04-23 [修回日期] 2024-06-18

[本文编辑] 崔俐俊