

氟灭酸对索拉菲尼纳米骨架给药系统中索拉菲尼溶解度、溶出度和体内药动学行为的影响

殷一凡, 李卓越, 李 慧, 郭 阳, 张 强, 张 烜*

(北京大学药学院, 分子药剂学与新释药系统北京市重点实验室, 北京 100191)

摘要: 考察氟灭酸 (flufenamic acid, FFA) 对索拉菲尼纳米骨架给药系统 [sorafenib loaded nanomatrix drug delivery system (MSNM@SFN)] 中索拉菲尼 (sorafenib, SFN) 的溶解度、溶出度和体内药动学行为的影响。先制备 MSNM@SFN, 再与 FFA 物理混合, 制备索拉菲尼纳米骨架给药系统联合氟灭酸 (MSNM@SFN&FFA), 考察 MSNM@SFN&FFA 中 SFN 的溶解度、溶出度和大鼠体内药动学行为, 并与前期 MSNM@SFN 的相应数据进行比较, 以确定 FFA 对 MSNM@SFN 中 SFN 的溶解度、溶出度和体内药动学行为的影响。动物实验均按照国际动物实验指导原则进行并被北京大学医学部实验动物中心伦理学委员会批准。结果表明, 与 MSNM@SFN 相比, MSNM@SFN&FFA 中 SFN 的溶解度、溶出度和大鼠体内药动学行为等无明显改变, 说明 MSNM@SFN 与 FFA 混合后, FFA 对 SFN 在 MSNM@SFN 中的溶解度、溶出度以及大鼠体内生物利用度等都无显著影响, 为后续两药联用的制剂研究提供科学依据。

关键词: 索拉菲尼纳米骨架给药系统; 氟灭酸; 溶解度; 溶出度; 生物利用度

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2019)01-0048-06

Effect of flufenamic acid on solubility, dissolution and pharmacokinetic behavior of sorafenib in MSNM@SFN

YIN Yi-fan, LI Zhuo-yue, LI Hui, GUO Yang, ZHANG Qiang, ZHANG Xuan*

(Beijing Key Laboratory of Molecular Pharmaceutics and New Drug Delivery Systems, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract: The aim of this study is to investigate the influence of flufenamic acid (FFA) on the solubility, dissolution and bioavailability of sorafenib (SFN) in the combined administration of the MSNM@SFN and FFA. The MSNM@SFN&FFA was prepared by mixing the MSNM@SFN with FFA. The solubility, dissolution and bioavailability of SFN in the MSNM@SFN&FFA complex was investigated in comparison with those of the MSNM@SFN. This study was performed following the National Institutes of Health guidelines for the use of experimental animals; all care and handling of animals were performed with the approval of the Experimental Animal Center of Peking University Health Science Center. The MSNM@SFN&FFA showed no significant influence on the solubility, dissolution and bioavailability of SFN when compared with the MSNM@SFN. These data indicated that FFA had almost no influence on the solubility, dissolution and bioavailability of SFN in the combined administration of MSNM@SFN and FFA, thus providing an experimental foundation for the subsequent formulation research on the combined usage of drugs.

收稿日期: 2018-05-31; 修回日期: 2018-10-10.

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2017YFA0205600); 国家重大科学研究计划项目 (2015CB932102, 2013CB932501); 国家自然科学基金项目资助 (81573360).

*通讯作者 Tel: 86-10-82805765, E-mail: xuanzhang@bjmu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0512

Key words: sorafenib loaded nanomatrix drug delivery system; flufenamic acid; solubility; dissolution; bioavailability

索拉非尼 (sorafenib, SFN) 是口服多激酶抑制剂, 具有双重的抗肿瘤作用, 既可阻断 RAF/MEK/ERK 介导的细胞信号传导通路而直接抑制肿瘤细胞的增殖, 又可抑制 VEGF 和血小板衍生生长因子 (PDGF) 受体而阻断肿瘤新生血管形成, 间接抑制肿瘤细胞的生长^[1-3]。临床上主要用于包括肝癌、肾癌及胃癌等多种肿瘤的治疗^[4-6]。目前有关 SFN 给药系统的研究主要集中在固体脂质纳米粒、纳米乳、胶束和微球等^[7-10]。已有研究表明, SFN 与其他抗肿瘤药物联合使用, 如与多柔比星、尼洛替尼、培美曲塞和顺铂等可提高其抗肿瘤效果^[11-14]。

SFN 的用药形式为甲苯磺酸盐, 属于 BCS II 类药物^[15], 具有较好的渗透性, 但在水中溶解度差, 口服生物利用度低。因此, 增加 SFN 溶解度和溶出度对提高 SFN 口服生物利用度具有重要的作用。本课题组前期构建索拉菲尼纳米骨架给药系统 [sorafenib loaded nanomatrix drug delivery system (MSNM@SFN)]^[16], 可增加 SFN 的溶解度与溶出度, 进而提高其口服生物利用度, 显示出良好的体内外抗乳腺肿瘤的作用, 但该 MSNM@SFN 对转移性乳腺癌的抗肿瘤作用较差。

非甾体抗炎药在临床上广泛应用于止痛、解热和抗炎等症状, 其主要作用靶点是环氧化酶 (COX), 包括与体内稳态相关的 COX-1 亚型和与炎症反应、肿瘤发展密切相关的 COX-2 亚型^[17]。部分临床前研究和临床研究表明, 非甾体抗炎药物与抗肿瘤药物联用, 可显著提高抗肿瘤疗效^[18,19], 显示出非甾体抗炎药物潜在的应用价值。氟灭酸 (flufenamic acid, FFA) 是一种非甾体抗炎药, 其解热消炎效果强于阿司匹林, 临床上主要用于类风湿关节炎的治疗, 有研究报道 FFA 能够降低肿瘤侵袭能力、抑制肿瘤生长和转移^[20]。因此, 将 MSNM@SFN 与 FFA 联合使用, 即将 FFA 抗肿瘤侵袭和转移的作用与 MSNM@SFN 抗乳腺肿瘤的作用结合, 以期产生抗转移性乳腺肿瘤的疗效。

考虑到 MSNM@SFN 与 FFA 的联用与常规的药物联用不同, MSNM@SFN 是具有增溶 SFN 的效果, 若联合使用的 FFA 对该 SFN 的增溶效果产生影响, 将极有可能影响 SFN 的药效。因此, 本文考察了 FFA 对 MSNM@SFN 中 SFN 的溶解度、溶出度和药动学行为的影响, 以确保这种联合使用对 MSNM@SFN 没有影响。

材料与amp;方法

材料与药品 索拉非尼甲苯磺酸盐 (sorafenib tosylate, 上海迈瑞尔化学技术有限公司, 纯度 99%); 对照品经无水甲醇多次重结晶获得; FFA (北京百灵威科技有限公司); 介孔二氧化硅纳米骨架材料 (Sylysia® 350, Sylysia, 日本 Fuji Silysia 有限公司); 羟丙甲基纤维素 (hydroxypropyl methylcellulose, HPMC, 天津化学有限公司); 二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG₂₀₀₀, 日本 NOF 公司); 其他试剂为分析纯或色谱纯。

主要仪器 BT-9300H 激光粒度分布仪 (丹东市百特仪器有限公司); RigakuDmax/2400 仪 (D/MAX-2000 X, 日本 Rigaku 公司); Q 100 V 9.8 Build 296 差示扫描量热法分析仪 (美国 Thermal Analysis 公司); 高效液相色谱仪 (日本岛津公司); pH/ACT 计 (德国赛多利斯公司)。

实验动物 SD 大鼠, 雌性, 体重 (200 ± 10) g, 由北京大学医学部实验动物中心提供, 饲养环境为: 温度 20~25 °C, 相对湿度 50%~60%, 自然光照明, 自动饮水, 给予固体饲料, 笼具定时清洗, 消毒。SD 大鼠在灌胃给药前一晚禁食过夜。动物实验均按照国际动物实验指导原则进行。

索拉非尼纳米骨架给药系统 (MSNM@SFN) 的制备 采用溶剂蒸发法制备 MSNM@SFN, 无水甲醇溶解 SFN, 其他材料用二氯甲烷溶解或分散^[16]。在磁力搅拌的条件下, 将适量 SFN 溶液逐滴加入到适量 Sylysia 分散液中, 超声 30 min; 再将适量 HPMC 分散液逐滴加入到 SFN-Sylysia 混合液中, 室温下恒速搅拌 24 h 后, 40 °C 下减压旋蒸除去溶剂。取适量的 DSPE-PEG₂₀₀₀ 溶液溶解上述混合物后, 超声 30 min, 40 °C 下减压旋蒸除去溶剂, 即得到产物 MSNM@SFN。处方比例为 SFN: Sylysia: HPMC: DSPE-PEG₂₀₀₀ = 1:3:3:3 (w/w/w/w)。

索拉非尼纳米骨架给药系统联合氟灭酸 (MSNM@SFN&FFA) 的制备 将 MSNM@SFN 与 FFA 按照 SFN: FFA = 4:1 (w/w) 的比例混合均匀, 得索拉非尼纳米骨架给药系统联合氟灭酸 (MSNM@SFN&FFA)。

MSNM@SFN&FFA 粒径的测定 取适量 MSNM@SFN&FFA, 加蒸馏水分散均匀, 室温条件下, 采用激光粒度分布仪对 MSNM@SFN&FFA 的粒径进行测定。

粉末 X-ray 衍射 (powder X-ray diffraction, PXRD) 测定 MSNM@SFN&FFA 采用 RigakuDmax/2400 仪, 设定参数为: Cu-K α radiation ($\lambda = 1.541$ nm), 电压 40 kV, 电流 100 mA, 对 MSNM@SFN&FFA 进行测定, 2θ 扫描范围为 $3\sim 40^\circ$, 扫描速度为 $4^\circ \cdot \text{min}^{-1}$ 。

差示扫描量热法 (differential scanning calorimetry, DSC) 测定 MSNM@SFN&FFA 采用 DSC 分析仪对 MSNM@SFN&FFA 进行测定, 温度范围: $10\sim 170^\circ\text{C}$, 升温速率: $10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

MSNM@SFN&FFA 中 SFN 溶解度的测定 将过量 SFN 的 MSNM@SFN&FFA 分别放置于 pH 1.2、5.0、6.8、7.4 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 和去离子水中, 在 37°C 水浴条件下震荡 48 h。10 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心后, 将所得上清液过滤, 收取续滤液, 采用 HPLC 法测定 MSNM@SFN&FFA 中 SFN 的溶解度。

MSNM@SFN&FFA 中 SFN 体外的溶出 取含 3.0 mg SFN 的 MSNM@SFN&FFA, 分别置于含 0.1% Tween-80 的人工胃液 (pH 1.2) 或含 0.1% Tween-80 的人工肠液 (pH 6.8) 溶出介质 600 mL, 在 0、2、5、12、20、40 和 60 min 取样, HPLC 法测定 SFN 浓度。

大鼠体内药动学 SD 大鼠 6 只, 分别按照 SFN 剂量 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 灌胃给予 MSNM@SFN&FFA, 于 0、0.5、1、2、4、6、8、9、10、12 和 24 h 时间点取血约 0.5 mL, $10\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 收集血清 0.1 mL, 加无水甲醇 0.4 mL 沉淀蛋白, $10\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清 0.3 mL, 氮气吹干, 加入无水甲醇 0.1 mL 超声复溶, 取样品 20 μL , 采用 HPLC 法进行测定。绘制血药浓度-时间曲线。采用 WinNonlin version 3.1 (Pharsight Corp., Mountain View, CA) 软件非房室模型计算药动参数。

HPLC 测定色谱条件 色谱柱: Epic C 18, 5 μm , 120 A, 250 mm \times 4.6 mm; 流动相: 甲醇-乙腈-1% 醋酸 (38:35:27, v/v/v); 检测波长: 265 nm; 柱温: 40°C ; 流速: $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 进样量: 20 μL 。

统计学方法 所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析 (ANOVA), 经过 Bonferroni 校验, $P < 0.05$ 认为有显著性差异。

结果

1 MSNM@SFN 和 MSNM@SFN&FFA 的制备

采用溶剂挥发法制备 MSNM@SFN, SFN 以无定型状态分散于 MSNM@SFN 之中, MSNM@SFN 为白色固体。按照 SFN:FFA = 4:1 (w/w) 比例, 将 MSNM@SFN 和 FFA 进行混合, 得白色固体状物质 MSNM@SFN&FFA。由于 MSNM@SFN 中, SFN:

Sylsilia:HPMC:DSPE-PEG 为 1:3:3:3 (w/w/w/w), 而 MSNM@SFN&FFA 中, SFN:FFA 为 4:1 (w/w)。因此, MSNM@SFN&FFA 中, MSNM@SFN:FFA 为 40:1 (w/w)。

2 MSNM@SFN&FFA 的粒径

MSNM@SFN 及 MSNM@SFN&FFA 的粒径测定结果见表 1。由表中可见, MSNM@SFN 的粒径为 $(5.30 \pm 0.08) \mu\text{m}$, MSNM@SFN&FFA 的粒径为 $(5.43 \pm 0.02) \mu\text{m}$, 两者结果相近, 说明加入 FFA 对 MSNM@SFN 的粒径几乎不产生任何影响。

Table 1 The particle size of sorafenib (SFN) loaded nanomatrix drug delivery system (MSNM@SFN) and MSNM@SFN&FFA ($n = 3, \bar{x} \pm s$). FFA: Flufenamic acid

Complex	Particle size/ μm
MSNM@SFN	5.30 ± 0.08
MSNM@SFN&FFA	5.43 ± 0.02

3 粉末 X-ray 衍射

MSNM@SFN 及 MSNM@SFN&FFA 的粉末 X-ray 衍射测定结果见图 1。由图可见, MSNM@SFN 无明显结晶衍射峰, 呈无定型状态。FFA 具有两个明显的结晶衍射峰 (2θ 分别为 24.52° 和 30.84°)。MSNM@SFN&FFA 无明显结晶衍射峰, 呈无定型状态。说明 FFA 对 MSNM@SFN 的结晶性几乎不产生任何影响。

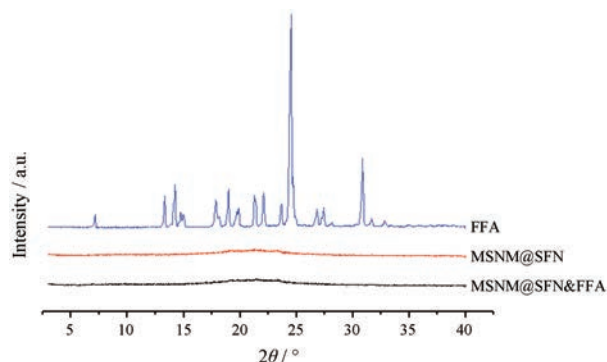


Figure 1 The powder X ray diffraction (PXRD) patterns of FFA, MSNM@SFN and MSNM@SFN&FFA

4 差示扫描量热法

MSNM@SFN 及 MSNM@SFN&FFA 的 DSC 测定结果见图 2。由图可见, MSNM@SFN 无明显吸热峰, 呈无定型状态。FFA 具有 1 个明显的吸热峰 (134.48°C)。MSNM@SFN&FFA 无明显吸热峰, 呈无定型状态。说明 FFA 对 MSNM@SFN 的结晶性几乎不产生任何影响。

5 MSNM@SFN&FFA 中 SFN 溶解度的测定

MSNM@SFN 与 MSNM@SFN&FFA 中 SFN 溶解

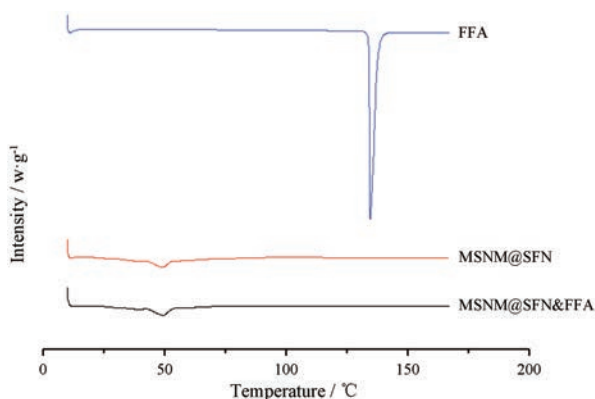


Figure 2 Differential scanning calorimetry (DSC) thermograms of FFA, MSNM@SFN and MSNM@SFN&FFA

度测定结果见表2。由表可见, MSNM@SFN中SFN的溶解度为 $(186.48 \pm 8.28) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 而MSNM@SFN&FFA中SFN的溶解度为 $(188.72 \pm 0.28) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 两者之间相差约 $2.24 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 变化率为 $(1.20 \pm 0.15) \%$, 说明两者在水中溶解度的差别相对较小。此外, 不同pH条件下溶解度结果表明, MSNM@SFN&FFA中SFN的溶解度与MSNM@SFN中SFN的溶解度结果相似, 变化率小于5%。上述结果说明, 加入FFA不会影响原MSNM@SFN对SFN的增溶效果。

Table 2 The solubility of SFN in MSNM@SFN and MSNM@SFN&FFA ($n = 3, \bar{x} \pm s$). PBS: Phosphate buffered saline

PBS	Solubility/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$		Rate of change/%
	MSNM@SFN	MSNM@SFN&FFA	
pH 1.2	347.68 ± 7.14	340.38 ± 3.04	-2.10 ± 0.87
pH 5.0	200.40 ± 9.24	202.47 ± 0.05	1.03 ± 0.03
pH 6.8	258.57 ± 5.94	258.86 ± 0.14	0.11 ± 0.06
pH 7.4	305.19 ± 8.53	294.62 ± 0.22	-3.47 ± 0.07
Deionized water	186.48 ± 8.28	188.72 ± 0.28	1.20 ± 0.15

6 MSNM@SFN&FFA中SFN体外的溶出量

MSNM@SFN&FFA中SFN的溶出情况如图3所示, 在人工胃液(pH 1.2)溶出介质中, SFN能够从MSNM@SFN&FFA中快速溶出, 在5 min时溶出量达

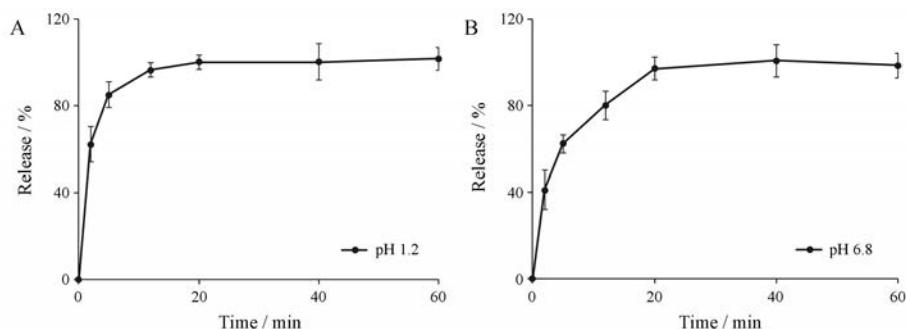


Figure 3 *In vitro* release of SFN from MSNM@SFN&FFA in mimicked GI fluids of pH 1.2 (A) and pH 6.8 (B) ($n = 3, \bar{x} \pm s$)

80%以上(图3A)。在人工肠液(pH 6.8)溶出介质中, SFN从MSNM@SFN&FFA中也可快速溶出, 在20 min时溶出量达90%以上(图3B)。将MSNM@SFN&FFA中SFN在人工胃液和人工肠液的溶出量与相应的MSNM@SFN中SFN的溶出量^[16]相比, 可知MSNM@SFN和MSNM@SFN&FFA中SFN的溶出行为几乎没有差异。

7 大鼠体内药动学

大鼠单次口服给予MSNM@SFN&FFA, 其体内SFN的血药浓度-时间曲线见图4, 与MSNM@SFN中SFN的体内血药浓度-时间曲线^[16]相似。采用非房室模型处理药动参数, 结果见表3, 与MSNM@SFN中SFN的主要药动学参数 C_{max} 、AUC、 t_{max} 和 $t_{1/2}$ 相比, MSNM@SFN&FFA中SFN的主要药动参数与其相近, 几乎没有差异。

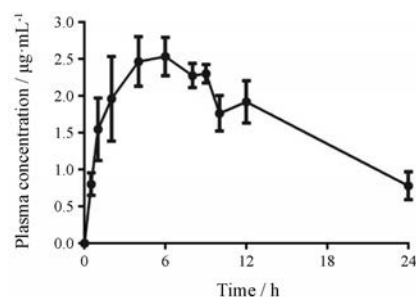


Figure 4 *In vivo* plasma concentration-time curve of SFN after oral administration of a single dose of MSNM@SFN&FFA at $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ SFN in SD rats ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

讨论

据报道, 肿瘤在生长过程中会形成由肿瘤细胞、细胞基质和浸润性炎性细胞等或细胞因子构成的肿瘤微环境。该微环境不仅能够滋养肿瘤细胞生长, 更能通过抑制机体免疫功能促进肿瘤细胞实现免疫逃避, 为肿瘤发生和发展提供合适的条件。非甾体抗炎药物可通过影响肿瘤微环境中COX-2/PGE2信号通路, 改善肿瘤的炎性微环境, 增强机体自身的肿瘤免疫, 起

Table 3 Pharmacokinetic parameters of SFN after oral administration of MSNM@SFN&FFA ($n = 6, \bar{x} \pm s$). a: Data were came from reference 16. ** $P < 0.01$ vs SFN suspension

Parameter	SFN suspension ^a	MSNM@SFN ^a	MSNM@SFN&FFA
$C_{\max} / \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.45 ± 0.08	$2.62 \pm 0.56^{**}$	$2.65 \pm 0.20^{**}$
t_{\max} / h	6.40 ± 3.51	7.40 ± 3.05	5.00 ± 2.10
$\text{AUC}_{0-24} / \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$	5.61 ± 2.43	$43.29 \pm 10.41^{**}$	$40.97 \pm 3.81^{**}$
$t_{1/2} / \text{h}$	9.85 ± 3.02	10.42 ± 0.50	10.73 ± 2.84

到抑制肿瘤细胞增殖、侵袭与转移的作用^[21,22]。因此,非甾体抗炎药物与化疗药物联合使用有望产生更好的抗肿瘤效果,为转移性肿瘤的治疗提供新的选择。

本课题组前期成功构建 MSNM@SFN, 具有增加 SFN 溶解度、溶出度和体内生物利用度的特点, 具有良好的体内外抗乳腺癌药效^[16]。但初步针对转移性乳腺癌的体内药效研究发现, 该 MSNM@SFN 的药效并不明显。因此, 采用 MSNM@SFN 和非甾体抗炎药物 FFA 联合使用, 即将 FFA 抗肿瘤侵袭与转移的作用与 MSNM@SFN 抗乳腺癌的作用结合, 以期产生抗转移性乳腺癌的疗效。

联合给药是临床上治疗疾病的常用手段, 药物-药物的相互作用则是联合给药需重点考察的项目, 既需要保证联合给药的有效性, 又需要保证联合给药的安全性。考虑到与常规的药物联用不同, 该 MSNM@SFN 是具有增溶 SFN 的效果, 若联合使用的 FFA 对该 SFN 的增溶效果产生影响, 将极有可能影响 SFN 的药效。因此, 本研究重点考察 FFA 对 MSNM@SFN 中 SFN 的溶解度、溶出度和药动学行为的影响, 以确保这种联合使用不影响 MSNM@SFN 的增溶效果。

实验结果显示, FFA 对 MSNM@SFN 中 SFN 的溶解度、溶出度及体内药动学行为几乎无影响, 表明 MSNM@SFN 中 SFN 的增溶效果不受联合使用的 FFA 的影响。该结果为后期开展 MSNM@SFN&FFA 抗转移性乳腺癌的体内外药效奠定了实验基础。鉴于该联合使用中, MSNM@SFN 与 FFA 均是固体-固体形式进行混合, 临用前加水性介质分散, 并立即口服给药。因此, 仅选择了溶解度、溶出度和体内药动学行为作为考察指标, 在后续的研究中, 还需设计实验, 针对其相关稳定性方面继续开展深入细致的研究。此外, 本研究还考察了 MSNM@SFN 和 MSNM@SFN&FFA 在粒径、X-衍射及 DSC 的区别, 结果显示, MSNM@SFN 和 MSNM@SFN&FFA 的上述检测结果基本一致, 也表明 FFA 的引入不会影响 MSNM@SFN 的性质。需要指出的是, 由于 MSNM@SFN&FFA 中, MSNM@SFN: FFA 为 40:1 (w/w), 即 FFA 在 MSNM@SFN&FFA 中仅占约 2.5%。因此, FFA 的结晶峰与吸热峰均未在 MSNM@SFN&FFA 中出现, 同时, 也未见任何与 SFN 相关的结

晶峰或吸热峰出现, 说明 FFA 对 MSNM@SFN 的无定型性质无显著影响。

综上所述, 本研究通过粒径、X-衍射、DSC、溶解度、溶出度和大鼠体内药动学行为等实验证明, FFA 对 MSNM@SFN 的性质无任何显著影响, FFA 的引入不会影响到 MSNM@SFN 中 SFN 的增溶效果及潜在的活性。上述结果为该药物联合使用提供了有力的数据支持。

References

- [1] Wilhelm S, Carter C, Lynch M, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5: 835-844.
- [2] Gadaleta-Caldarola G, Infusino S, Divella R, et al. Sorafenib: 10 years after the first pivotal trial [J]. *Future Oncol*, 2015, 11: 1863-1880.
- [3] Yao JW, Sun W, Cheng J, et al. Advances in the study of structural modifications of multi-target anticancer drug sorafenib [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2012, 47: 1111-1119.
- [4] Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 559-566.
- [5] Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib *versus* sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2011, 378: 1931-1939.
- [6] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 378-390.
- [7] Benizri S, Ferey L, Aliès B, et al. Nucleoside-lipid-based nanocarriers for sorafenib delivery [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2018, 13: 17.
- [8] Izadiyan Z, Basri M, Fard Masoumi HR, et al. Modeling and optimization of nanoemulsion containing sorafenib for cancer treatment by response surface methodology [J]. *Chem Cent J*, 2017, 11: 21.
- [9] Zhang L, Gong F, Zhang F, et al. Targeted therapy for human hepatic carcinoma cells using folate-functionalized polymeric micelles loaded with superparamagnetic iron oxide and sorafenib *in vitro* [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8: 1517-1524.
- [10] Chen J, Sheu AY, Li W, et al. Poly(lactide-co-glycolide) micro-

- spheres for MRI-monitored transcatheter delivery of sorafenib to liver tumors [J]. *J Control Release*, 2014, 184: 10-17.
- [11] Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2010, 304: 2154-2160.
- [12] Archibald M, Pritchard T, Nehoff H, et al. A combination of sorafenib and nilotinib reduces the growth of castrate-resistant prostate cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 179-200.
- [13] Booth L, Roberts JL, Tavallai M, et al. [Pemetrexed + sorafenib] lethality is increased by inhibition of ERBB1/2/3-PI3K-NF κ B compensatory survival signaling [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 23608-23632.
- [14] Möckelmann N, Rieckmann T, Busch CJ, et al. Effect of sorafenib on cisplatin-based chemoradiation in head and neck cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 23542-23551.
- [15] Benet LZ, Broccatelli F, Oprea TI. BDDCS applied to over 900 drugs [J]. *AAPS J*, 2011, 13: 519-547.
- [16] Guo Y, Zhong T, Duan XC, et al. Improving anti-tumor activity of sorafenibtosylate by lipid - and polymer-coated nanomatrix [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24: 270-277.
- [17] Gurpinar E, Grizzle WE, Piazza GA. NSAIDs inhibit tumorigenesis, but how? [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 1104-1113.
- [18] Pereg D, Lishner M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention and treatment of cancer [J]. *J Intern Med*, 2005, 258: 115-123.
- [19] Ulrich CM, Bigler J, Potter JD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: promise, perils and pharmacogenetics [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 130-140.
- [20] Féau C, Arnold LA, Kosinski A, et al. Novel flufenamic acid analogues as inhibitors of androgen receptor mediated transcription [J]. *ACS Chem Biol*, 2009, 4: 834-843.
- [21] Knapp DW, Glickman NW, Widmer WR, et al. Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2000, 46: 221-226.
- [22] Hida T, Kozaki K, Ito H, et al. Significant growth inhibition of human lung cancer cells both *in vitro* and *in vivo* by the combined use of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, JTE-522, and conventional anticancer agents [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8: 2443-2447.