

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study曲氟尿苷替匹嘧啶片在中国实体瘤患者中的
生物等效性试验

Bioequivalence study of trifluridine/tipiracil tablet in Chinese solid tumor patients

张丽珍¹, 张朝阳^{2a}, 刘帅兵¹,
薛文华¹, 齐 蕾¹, 刘瑞娟¹,
孙素珂¹, 李洪涛^{2b}, 周 煥^{2a},
田 鑫¹

(1. 郑州大学 第一附属医院 药学部, 河南 郑州
450052; 2. 蚌埠医科大学 第一附属医院, a. 临
床研究中心; b. 肿瘤科, 安徽 蚌埠 233004)

ZHANG Li - zhen¹,
ZHANG Chao - yang^{2a},
LIU Shuai - bing¹, XUE Wen - hua¹,
QI Lei¹, LIU Rui - juan¹,
SUN Su - ke¹, LI Hong - tao^{2b},
ZHOU Huan^{2a}, TIAN Xin¹

(1. Department of Pharmacy, The First
Affiliated Hospital of Zhengzhou
University, Zhengzhou 450052, Henan
Province, China; 2. a. Clinical Research
Center; b. Oncology Department, The
First Affiliated Hospital of Bengbu Medical
University, Bengbu 233004, Anhui
Province, China)

基金项目: 河南省卫生健康中青年学科带头人
基金资助项目 (HNSWJW - 2020017)

作者简介: 张丽珍 (1990 -), 女, 硕士, 主管药
师, 主要从事临床药理学的相关研究

通信作者: 田鑫, 教授, 博士生导师

Tel: (0370) 66295651

E - mail: tianx@zzu.edu.cn

摘要:目的 考察空腹和餐后状态下单次口服曲氟尿苷替匹嘧啶片在中国实体瘤患者中的药代动力学特征、安全性和耐受性, 评价两制剂的生物等效性。
方法 用随机、开放、两制剂、两序列、四周、重复交叉设计, 空腹和餐后组分别纳入 30 例受试者, 每周口服受试制剂或参比制剂 60 mg。用液相色谱 - 串联质谱 (LC - MS / MS) 法测定血浆中曲氟尿苷和替匹嘧啶浓度。用 Phoenix WinNonlin 8.3 软件和 SAS 9.4 软件进行药代动力学参数及生物等效性分析。
结果 在空腹组中, 曲氟尿苷的药代动力学参数分别为受试制剂的 $C_{\max}$ 为 $(6\,711.36 \pm 1\,641.92) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 为 $(14\,216.19 \pm 4\,420.98) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(14\,432.88 \pm 4\,613.02) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 参比制剂的 $C_{\max}$ 为 $(6\,332.20 \pm 1\,606.03) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 为 $(14\,393.26 \pm 4\,070.13) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(14\,636.58 \pm 4\,285.74) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 替匹嘧啶的药代动力学参数分别为受试制剂的 $C_{\max}$ 为 $(140.73 \pm 44.39) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 为 $(491.99 \pm 149.66) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(499.49 \pm 150.62) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 参比制剂的 $C_{\max}$ 为 $(142.70 \pm 42.64) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 为 $(505.43 \pm 135.58) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(513.42 \pm 137.70) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。在餐后组中, 曲氟尿苷的药代动力学参数分别为受试制剂的 $C_{\max}$ 为 $(3\,703.22 \pm 875.59) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 为 $(10\,817.63 \pm 3\,466.63) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(10\,986.12 \pm 3\,776.68) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 参比制剂的 $C_{\max}$ 为 $(3\,754.66 \pm 915.72) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 为 $(10\,775.42 \pm 3\,594.37) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(11\,002.36 \pm 4\,106.89) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 替匹嘧啶的药代动力学参数分别为受试制剂的 $C_{\max}$ 为 $(53.73 \pm 16.72) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 为 $(219.63 \pm 74.00) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(226.61 \pm 77.00) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 参比制剂的 $C_{\max}$ 为 $(54.73 \pm 14.42) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 为 $(224.66 \pm 75.23) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(231.91 \pm 78.74) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。空腹和餐后状态下 2 组 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 几何均值比值及其 90% 置信区间均在 80.00% ~ 125.00%。空腹组常见的药物不良反应有窦性心动过缓和谷丙转氨酶升高, 餐后组常见的药物不良反应有淋巴细胞计数降低和尿沉渣检出等; 空腹和餐后试验药物不良反应发生率分别为 36.67% (11 例/30 例) 和 46.67% (14 例/30 例), 2 组均未发生严重药物不良反应。
结论 曲氟尿苷替匹嘧啶片受试制剂和参比制剂在空腹和餐后状态下均具有生物等效性, 其安全性和耐受性良好。

关键词: 曲氟尿苷替匹嘧啶片; 药代动力学; 生物等效性; 安全性; 耐受性; 高脂饮食

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.11.017

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821 (2025) 11-1595-07

Abstract: Objective To investigate the pharmacokinetic characteristics, safety and tolerability of single oral administration of trifluridine/tipiracil tablet in Chinese solid tumors under fasting and fed states, to evaluate

the bioequivalence of the two formulations. **Methods** A randomized, open – label, two – formulation, two – sequence, four – cycle, repeated crossover design was used, with 30 subjects enrolled in both the fasting and fed groups, receiving a single oral dose of 60 mg of the test or reference formulation in each cycle. The concentrations of trifluridine and tipiracil in plasma were determined by liquid chromatography – tandem mass spectrometry (LC – MS/MS) method. Phoenix WinNonlin 8.3 and SAS 9.4 software were used for pharmacokinetic parameter and bioequivalence analysis. **Results** Fasting group: The pharmacokinetic parameters of trifluridine were as follows. For the test preparation, $C_{\max}$ was (6 711.36 $\pm$ 1 641.92) ng $\cdot$ mL⁻¹; AUC_{0-1} was (14 216.19 $\pm$ 4 420.98) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹; $AUC_{0-\infty}$ was (14 432.88 $\pm$ 4 613.02) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹. For the reference preparation, $C_{\max}$ was (6 332.20 $\pm$ 1 606.03) ng $\cdot$ mL⁻¹; AUC_{0-1} was (14 393.26 $\pm$ 4 070.13) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹; $AUC_{0-\infty}$ was (14 636.58 $\pm$ 4 285.74) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹. The pharmacokinetic parameters of tipiracil were as follows. For the test preparation, $C_{\max}$ was (140.73 $\pm$ 44.39) ng $\cdot$ mL⁻¹; AUC_{0-1} was (491.99 $\pm$ 149.66) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹; $AUC_{0-\infty}$ was (499.49 $\pm$ 150.62) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹. For the reference preparation, $C_{\max}$ was (142.70 $\pm$ 42.64) ng $\cdot$ mL⁻¹; AUC_{0-1} was (505.43 $\pm$ 135.58) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹; $AUC_{0-\infty}$ was (513.42 $\pm$ 137.70) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹. Fed group: The pharmacokinetic parameters of trifluridine were as follows. For the test preparation, $C_{\max}$ was (3 703.22 $\pm$ 875.59) ng $\cdot$ mL⁻¹; AUC_{0-1} was (10 817.63 $\pm$ 3 466.63) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹; $AUC_{0-\infty}$ was (10 986.12 $\pm$ 3 776.68) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹. For the reference preparation, $C_{\max}$ was (3 754.66 $\pm$ 915.72) ng $\cdot$ mL⁻¹; AUC_{0-1} was (10 775.42 $\pm$ 3 594.37) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹; $AUC_{0-\infty}$ was (11 002.36 $\pm$ 4 106.89) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹. The pharmacokinetic parameters of tipiracil were as follows. For the test preparation, $C_{\max}$ was (53.73 $\pm$ 16.72) ng $\cdot$ mL⁻¹; AUC_{0-1} was (219.63 $\pm$ 74.00) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹; $AUC_{0-\infty}$ was (226.61 $\pm$ 77.00) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹. For the reference preparation, $C_{\max}$ was (54.73 $\pm$ 14.42) ng $\cdot$ mL⁻¹; AUC_{0-1} was (224.66 $\pm$ 75.23) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹; $AUC_{0-\infty}$ was (231.91 $\pm$ 78.74) h $\cdot$ ng $\cdot$ mL⁻¹. The geometric mean ratios and their 90% confidence intervals for the main pharmacokinetic parameters ($C_{\max}$, AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$) of the test and reference formulations of trifluridine/tipiracil were all within the range of 80.00% – 125.00%. Common adverse drug reactions in the fasting group includes sinus bradycardia and elevated alanine aminotransferase, while common adverse drug reactions in the fed group included decreased lymphocyte count and detection of urinary sediment. The incidence of adverse drug reactions in the fasting and fed conditions were 36.67% (11 cases / 30 cases) and 46.67% (14 cases / 30 cases), respectively. There were no serious adverse events occurred during the trials in the both group. **Conclusion** The test and reference formulations of trifluridine/tipiracil tablet are bioequivalent under both fasting and fed conditions, with good safety and tolerability. **Key words:** trifluridine/tipiracil tablet; pharmacokinetic; bioequivalence; safety; tolerability; high – fat diet

曲氟尿苷替匹嘧啶片是用于化疗和靶向治疗失败后转移性结直肠癌患者的常用药物^[1],也可作为晚期胃癌患者带来生存获益^[2]。曲氟尿苷能够竞争性抑制胸苷酸合成酶干扰DNA的合成,抑制肿瘤细胞增殖^[3]。替匹嘧啶可抑制胸苷磷酸化酶活性,保护曲氟尿苷免受胸苷磷酸化酶降解,保证曲氟尿苷在体内的有效血药浓度^[4]。曲氟尿苷和替匹嘧啶口服后于2 h左右达峰,在体内不被细胞色素P450酶代谢,曲氟尿苷和替匹嘧啶的消除半衰期分别约为2.1和2.4 h^[5]。本研究旨在考察空腹和餐后状态下单次口服曲氟尿苷替匹嘧啶片在中国实体瘤患者中的药代动力学特征、安全性和耐受性,评价两制剂的生物等效性。

材料与方法

1 材料

药品与试剂 受试制剂(test, T):曲氟尿苷替匹嘧啶片,规格:每片20 mg,批号:N210601ZH,江苏奥赛康药业有限公司生产;参比制剂(reference, R):曲氟尿苷替匹嘧啶片(商品名:Lonsurf[®]),规格:每片20 mg;批号:0G70A,日本Taiho Pharmaceutical Co, Ltd生产;内标:曲氟尿苷-¹³C-¹⁵N₂,纯度:98.1%,批号:2328-046A1,替匹嘧啶-¹³C-¹⁵N₂,纯度:92.6%,批号2361-024A3,均为加拿大TLC Pharmaceutical Standards Limited生产。

仪器 LC-30AD液相色谱仪,日本岛津公司产

品;Triple Quad 6500 + 质谱仪系统,美国 Applied Biosystems/ MDS Sciex 公司产品。

2 测定方法与血浆样品预处理

本研究方法学建立和生物样本检测由上海熙华检测技术服务股份有限公司完成。

色谱条件 色谱柱: ZORBAX Extend - C₁₈ 柱 (3.5 μm , 2.1 mm $\times$ 50.0 mm)。流动相 A: 100% 水含 2 mmol $\cdot$ L⁻¹ 醋酸铵; 流动相 B: 100% 甲醇; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 进样量: 20.0 μL ; 流速: 0.4 mL $\cdot$ min⁻¹。梯度洗脱程序: 0 ~ 1.80 min, 2% ~ 35% B; 1.80 ~ 1.81 min, 35% ~ 95% B; 1.81 ~ 2.80 min, 95% B; 2.80 ~ 2.81 min, 95% ~ 2% B; 2.81 ~ 4.00 min, 2% B。

质谱条件 离子化模式: 电喷雾电离 (electrospray ionization, ESI), 正离子模式, 多反应监测 (multiple reaction monitoring, MRM)。离子源参数: 气帘气: 241.3 pKa; 离子源气体 1 (GS1): 344.5 pKa; 离子源气体 2 (GS2): 413.4 pKa; 离子源喷雾电压: 5 500 V; 离子源温度: 450 $^{\circ}\text{C}$; 碰撞气: 7.00 units; 驻留时间: 5.0 ms; 曲氟尿苷和曲氟尿苷 - ¹³C - ¹⁵N₂ (内标) 的去簇电压均为 35.0 V, 碰撞能量均为 25.0 eV, 碰撞室入口电压均为 10.0 V, 出口电压均为 15.0 V; 监测离子对分别为质荷比 (m/z) 319.300 $\rightarrow$ 203.100 (曲氟尿苷) 和 m/z 322.300 $\rightarrow$ 206.100 (曲氟尿苷 - ¹³C - ¹⁵N₂) ; 替匹嘧啶和替匹嘧啶 - ¹³C - ¹⁵N₂ (内标) 的去簇电压均为 45.0 V, 碰撞能量均为 28.0 eV, 碰撞室入口电压均为 10.0 V, 出口电压均为 15.0 V; 监测离子对分别为 m/z 243.200 $\rightarrow$ 183.200 (替匹嘧啶) 和 m/z 246.200 $\rightarrow$ 184.000 (替匹嘧啶 - ¹³C - ¹⁵N₂)。

血浆样品预处理 精密量取样品 50 μL 置于 96 孔聚丙烯板中 (室温, 黄光), 加入内标工作溶液 50.0 μL , 样品板振摇均匀后加入甲醇 400 μL : 乙腈溶液 (1:1; $v:v$), 涡旋混合均匀后离心 (4 $^{\circ}\text{C}$, 4 000 r $\cdot$ min⁻¹, 10 min), 移取上清液 300 μL 至新的 96 孔板中, 40 $^{\circ}\text{C}$ 条件下氮气吹干。用 3% 甲醇 300 μL (含 2 mmol $\cdot$ L⁻¹ 醋酸铵) 复溶, 涡旋混匀约 10 min 后离心 (4 $^{\circ}\text{C}$, 4 000 r $\cdot$ min⁻¹, 5 min), 随后转移至自动进样器中进样分析。

3 方法学考察与评价

专属性 分别取 6 个不同来源的空白基质 50 μL , 用体积分数为 50% 甲醇溶液 50 μL 代替内标溶液。按照“血浆样品预处理”项方法操作, 进行分析, 得到空白血浆样品分析图。向空白血浆中加入曲氟尿苷/替匹嘧啶和内标溶液, 同样方法处理, 得到血浆样本色谱图, 曲氟尿苷和曲氟尿苷 - ¹³C - ¹⁵N₂ 在血

浆中的保留时间分别为 1.669 min 和 1.668 min, 替匹嘧啶和替匹嘧啶 - ¹³C - ¹⁵N₂ 在血浆中的保留时间分别为 1.006 min 和 1.005 min。色谱峰峰形均良好, 无杂峰干扰测定, 专属性良好, 见图 1。

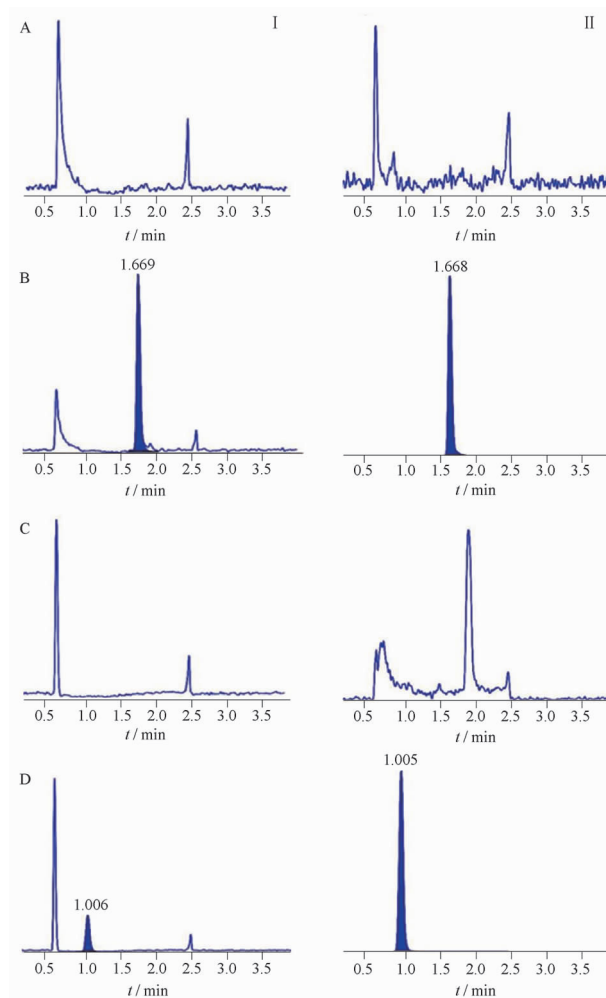


图 1 血浆中曲氟尿苷 (I) 及其内标 (II) 的典型色谱图

Figure 1 Typical chromatogram of trifluridine (I) and internal standard (II)

A, C; Blank plasma; B; Plasma with 60 ng $\cdot$ mL⁻¹ trifluridine and 1 000 ng $\cdot$ mL⁻¹ trifluridine - ¹³C - ¹⁵N₂; D; Plasma with 1.5 ng $\cdot$ mL⁻¹ tipiracil and 25 ng $\cdot$ mL⁻¹ tipiracil - ¹³C - ¹⁵N₂.

线性范围和最低定量下限 取空白基质分别制备曲氟尿苷 (20.0、40.0、100.0、1 200.0、4 800.0、7 200.0 和 8 000.0 ng $\cdot$ mL⁻¹) 和替匹嘧啶 (0.50、1.00、2.50、12.50、30.00、120.00、180.00 和 200.00 ng $\cdot$ mL⁻¹) 的标准曲线样品, 按“血浆样品预处理”项下样品处理方法进样分析, 记录相应色谱图, 以曲氟尿苷/替匹嘧啶的血药浓度 (x) 为横坐标, 曲氟尿苷/替匹嘧啶峰面积与内标峰面积响应值的比值 (y) 为纵坐标, 用加权最小二乘法 ($w = 1/x^2$) 进行回归计算, 得

到标准曲线。曲氟尿苷和替匹嘧啶标准曲线回归方程分别为 $y = 8.19 \times 10^{-3}x + 1.94 \times 10^{-3}$ ($R^2 = 0.9984$)、 $y = 3.94 \times 10^{-2}x - 4.95 \times 10^{-3}$ ($R^2 = 0.9991$)。结果显示,曲氟尿苷和替匹嘧啶分别在 $20.0 \sim 8\,000.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $0.50 \sim 200.00 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好,最低定量下限分别为 $20 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $0.50 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

精密度和提取回收率 制备含曲氟尿苷低定量下限质控(lower limit of quantification control, LLOQ, $20.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)、低浓度质控(low quality control, LQC, $60.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)、几何平均质控(geometric mean quality control, GMQC, $400 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)、中浓度质控(middle quality control, MQC, $4\,000 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)和高浓度质控(high quality control, HQC, $6\,400 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)血浆样品和替匹嘧啶 LLOQ ($0.50 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)、LQC ($1.50 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)、GMQC ($10.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)、MQC ($100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)和 HQC ($160 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)血浆样品,每个质量浓度质控样品各6个重复,共检测3 d,计算日间、日内精密度和提取回收率,结果见表1。

基质效应 常规基质(至少6个不同部分批次或来源):空白人血浆;空白溶血基质(3个不同批次或来源):将全血在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下冷冻至少30 min,解冻后涡旋至少1 min后离心($1\,700 \times g$, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 min),取上清液与常规空白基质混合(1:49, v: v)制得溶血空白基质。空白高脂基质(3个不同批次或来源):用 Intralipid - 20% 脂肪乳和志愿者高脂饮食后采集的空白基质以(1:39, v: v)混合制得。将上述3种基质作为空白样品,处理后向3种空白样品中加入曲氟尿苷/替匹嘧啶及其内标配制的 LQC、MQC、HQC 作为测

试样品,每个质量浓度平行测3次。同时制备与上述样品具有相同理论浓度的纯溶液作为参比溶液。计算基质存在下与不含基质的待测物和内标峰面积比值作为基质效应因子,进一步用待测物基质效应因子除以其内标基质效应因子得内标归一化基质效应因子。结果显示,2组分低、中、高3个质量浓度的内标归一化基质效应因子变异系数均不超过15.0%。

稳定性 配制低、高2个质量浓度水平的曲氟尿苷/替匹嘧啶血浆样品(每组6个样品)分别在室温黄光条件下放置23 h、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下放置78 d和181 d、在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下进行5次冻融循环,预处理后的样品于进样器($8\text{ }^{\circ}\text{C}$)样品盘中放置124 h后进行分析,考察其稳定性。结果表明稳定性良好。曲氟尿苷和替匹嘧啶储备液在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存82 d条件下相对误差为0.3% / -1.2% ,在室温条件放置22 h相对误差为1.1% / 0.1%,均稳定。

4 病例选择

试验方案经郑州大学第一附属医院和蚌埠医科大学第一附属医院伦理委员会批准(伦理批号: L2021 - Y316 \ [2021]258)。所有受试者均签署知情同意书。空腹组与餐后组各入组30例受试者,均纳入12例男性受试者,18例女性受试者。空腹组的平均年龄为(48.83 ± 12.45)岁,平均身高为(162.25 ± 7.75)cm,平均体质量为(63.91 ± 8.86)kg,平均体质量指数为(24.20 ± 2.12) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。餐后组的平均年龄为(54.17 ± 7.04)岁,平均身高为(162.78 ± 6.81)cm,平均体质量为(62.48 ± 6.67)kg,平均体质量指数为(23.60 ± 2.11) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

入选标准 ①年龄18~75周岁;②组织病理学

表1 血浆中曲氟尿苷/尿替匹嘧啶的精密度和提取回收率结果($n=6$)

Table 1 Precision and recovery of trifluridine / tipiracil in plasma ($n=6$)

Analytes	Concentration ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Intra - assay		Inter - assay		Extraction recovery (%, $\bar{x} \pm s$)
		Measure	RSD	Measure	RSD	
		($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	(%)	($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	(%)	
Trifluridine	20	18.70 ± 0.68	3.64	19.38 ± 0.87	4.48	—
	60	60.70 ± 2.94	4.84	61.44 ± 2.16	3.52	98.74 ± 0.04
	400	413.00 ± 9.79	2.37	408.67 ± 9.39	2.30	—
	4 000	$4\,056.00 \pm 131.71$	3.25	$3\,965.00 \pm 105.40$	2.66	97.14 ± 0.02
	6 400	$6\,435.00 \pm 93.97$	1.46	$6\,389.45 \pm 174.24$	2.73	95.4 ± 0.03
Tipiracil	0.5	0.51 ± 0.01	1.74	0.51 ± 0.01	2.61	—
	1.5	1.56 ± 0.01	0.95	1.58 ± 0.03	1.89	89.62 ± 0.05
	10	10.53 ± 0.07	0.71	10.56 ± 0.25	2.38	—
	100	101.12 ± 1.83	1.81	101.66 ± 2.41	2.37	98.12 ± 0.04
	160	164.83 ± 3.39	2.05	164.94 ± 4.61	2.79	95.38 ± 0.04

RSD; Relative standard deviation.

或细胞学明确诊断为恶性实体瘤的患者;③随机入组前两周内未接受过抗肿瘤治疗;④入选前7 d内获得的相关实验室检测值,具有适当的器官功能。

排除标准 ①对曲氟尿苷替匹嘧啶片及其成分有过敏史者;②患有2级以上心功能不全(经治疗后稳定四周以上除外),6个月内发生过心肌梗死、不稳定型心绞痛,冠状动脉旁路移植术或支架植入,经治疗后不能稳定控制的心律失常或心电图异常者;③国际标准化比值超出正常值范围;④活化部分凝血酶时间或/和凝血酶原时间 $>1.5 \times$ 正常值上限;⑤有活动性胃或十二指肠溃疡或研究者判定的可能引起消化道出血或者穿孔的其他状况;⑥筛选前4周内发生任何严重分级达到常见不良事件术语标准(common terminology criteria for adverse events,CTCAE) 5.0中2级或以上的出血事件或出现需要治疗的出血情况等。

试验设计与样本采集 本研究采用多中心、随机、开放、两制剂、四周期、重复交叉试验设计。空腹和餐后试验均纳入30例受试者。将30例受试者随机分为TRTR组和RTRT组。每位受试者在每周D-1天入住研究中心,空腹10 h(禁食不禁水)后于D1早上按照随机结果以水240 mL送服曲氟尿苷替匹嘧啶片60 mg,共4周期,每周期清洗期至少7 d。餐后组受试者在每次服药前30 min内进食高脂餐,随后以水240 mL送服曲氟尿苷替匹嘧啶片60 mg。受试者在每周期给药前1 h内和给药后15 min、30 min、45 min、1 h、1.5 h、2 h、2.5 h、3 h、3.5 h、4 h、5 h、6 h、8 h、10 h、12 h进行采血,每周期共采集16个点,每点采血约3 mL,置于含 K_2EDTA 抗凝剂的真空采血管中。采集后的血样直立暂放于室温,于 $2 \sim 8^\circ C$ 离心($2\,000 \times g$,10 min, $4^\circ C$)后分离血浆样品,分离操作结束后,直接放置于超低温冰箱($\leq -60^\circ C$)中保存。

评价指标 主要药代动力学参数包括2组分的 C_{max} 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$,次要药代动力学参数如 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 等。安全性指标包括受试者在临床研究期间发生的任何不良事件、严重不良事件、临床实验室结果的改变、合并用药、生命体征测量结果、心电图和体格检查等。

5 统计学处理

用WinNonlin 8.3软件计算药代动力学参数,并用SAS 9.4软件进行生物等效性分析。根据个体内标准差(within-subject standard deviation, S_{WR})的数值选择平均生物等效性方法(average bioequivalence, ABE)或参比制剂校正的平均生物等效性方法。

结 果

1 试验完成情况

本试验空腹组和餐后组分别入组30例实体瘤患者。其中空腹组有1例受试者因服药后2 h内呕吐提前退出试验,1例受试者完成前三周期试验后主动退出试验。餐后组有1例受试者完成前二周期试验后主动退出试验,1例受试者在完成前三周期试验后主动退出试验。其余受试者均按照方案要求完成试验。

2 血药浓度-时间曲线

空腹组和餐后组在单次口服曲氟尿苷替匹嘧啶片(60 mg)参比制剂和受试制剂后的平均血药浓度-时间曲线,见图2。

3 药代动力学参数

空腹组和餐后组在单次口服曲氟尿苷替匹嘧啶片(60 mg)参比制剂和受试制剂后的主要药代动力学参数见表2和表3。

4 生物等效性评价

空腹组(30例)及餐后(30例)受试者产生的数据均纳入生物等效性分析,2组受试制剂曲氟尿苷和替匹嘧啶的药代动力学参数 C_{max} 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的 S_{WR} 均小于0.294,即个体内变异(within-subject coefficient of variation, CV_W) $\% < 30\%$,用ABE法进行生物等效性评价。空腹和餐后状态下曲氟尿苷和替匹嘧啶的主要药代动力学参数的几何均值比值及其

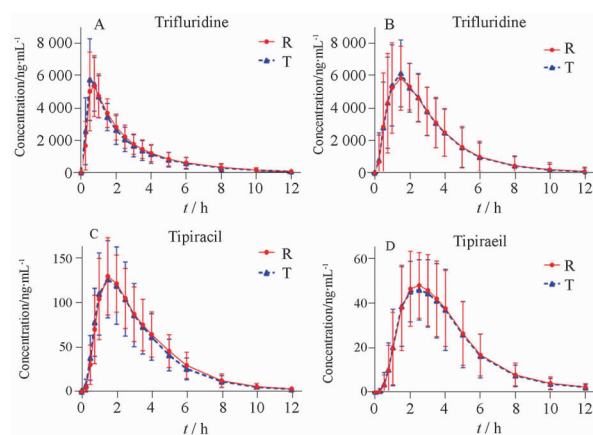


图2 空腹组和餐后组受试者在单次口服曲氟尿苷替匹嘧啶片(60 mg)参比制剂(R)和受试制剂(T)后的平均血药浓度-时间曲线($n=30$, $\bar{x} \pm s$)

Figure 2 Mean plasma concentration-time curve of trifluridine / tipiracil after oral administration of 60 mg of test preparation (T) and reference preparation (R) under fasting/fed conditions ($n=30$, $\bar{x} \pm s$)

A, C: Fasting group, B, D: Fed group.

90% 置信区间均在 80.00% ~ 125.00%。受试制剂和参比制剂在空腹和餐后状态下均生物等效。

5 高脂饮食对曲氟尿苷替匹嘧啶药代动力学影响

空腹和餐后状态下,曲氟尿苷替匹嘧啶片受试制剂和参比制剂均生物等效。因此可将参比制剂和受试制剂的药代动力学参数视为一组,分析高脂饮食对曲氟尿苷替匹嘧啶片的影响。中国实体瘤患者空腹

和餐后状态下单次口服曲氟尿苷替匹嘧啶片 60 mg 后的主要药代动力学参数见表 4。结果显示,餐后组与空腹组相比,曲氟尿苷的 $C_{\max}$ 降低 42.87 %, $AUC_{0-\infty}$ 降低 24.36 %, $t_{\max}$ 增加 103.95 %;替匹嘧啶的 $C_{\max}$ 降低 61.74 %, $AUC_{0-\infty}$ 分别降低 54.74 %, $t_{\max}$ 增加 52.17 %,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 2 中国实体瘤患者单次口服曲氟尿苷替匹嘧啶片后曲氟尿苷的主要药代动力学参数

Table 2 Main pharmacokinetic parameters of trifluridine after oral administration of trifluridine / tipiracil tablet in Chinese solid tumor patients

Parameter	Fasting		Fed	
	T(<i>n</i> = 30, $\bar{x} \pm s$)	R(<i>n</i> = 30, $\bar{x} \pm s$)	T(<i>n</i> = 30, $\bar{x} \pm s$)	R(<i>n</i> = 30, $\bar{x} \pm s$)
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	6711.36 ± 1 641.92	6332.20 ± 1 606.03	3 703.22 ± 875.59	3754.66 ± 915.72
AUC_{0-1} (h · ng · mL ⁻¹)	$1.42 \times 10^4 \pm 4 420.98$	$1.44 \times 10^4 \pm 4 070.13$	$1.08 \times 10^4 \pm 3 466.63$	$1.08 \times 10^4 \pm 3 594.37$
$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	$1.44 \times 10^4 \pm 4 613.02$	$1.46 \times 10^4 \pm 4 285.74$	$1.10 \times 10^4 \pm 3 776.68$	$1.10 \times 10^4 \pm 4 106.89$
$t_{1/2}$ (h)	1.76 ± 0.46	1.79 ± 0.44	1.33 ± 0.43	1.38 ± 0.53
λ_z (· h ⁻¹)	0.42 ± 0.10	0.40 ± 0.08	0.56 ± 0.15	0.55 ± 0.13
$t_{\max}$ (h)	0.50(0.50,2.0)	0.75(0.50,2.50)	1.50(0.50,4.01)	1.50(0.50,4.00)
AUC_% Extrapolation (%)	1.29 ± 1.25	1.44 ± 1.32	1.11 ± 1.68	1.31 ± 2.39

* : Median (minimum, maximum).

表 3 中国实体瘤患者单次口服曲氟尿苷替匹嘧啶片后替匹嘧啶的主要药代动力学参数

Table 3 Main pharmacokinetic parameters of tipiracil after oral administration of trifluridine / tipiracil tablet in Chinese solid tumor patients

Parameter	Fasting		Fed	
	T(<i>n</i> = 30, $\bar{x} \pm s$)	R(<i>n</i> = 30, $\bar{x} \pm s$)	T(<i>n</i> = 30, $\bar{x} \pm s$)	R(<i>n</i> = 30, $\bar{x} \pm s$)
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	140.73 ± 44.39	142.70 ± 42.64	53.73 ± 16.72	54.73 ± 14.42
AUC_{0-1} (h · ng · mL ⁻¹)	491.99 ± 149.66	505.43 ± 135.58	219.63 ± 74.00	224.66 ± 75.23
$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	499.49 ± 150.62	513.42 ± 137.70	226.61 ± 77.00	231.91 ± 78.74
$t_{1/2}$ (h)	1.85 ± 0.46	1.91 ± 0.54	2.23 ± 0.63	2.15 ± 0.60
λ_z (· h ⁻¹)	0.39 ± 0.08	0.39 ± 0.09	0.33 ± 0.08	0.34 ± 0.08
$t_{\max}$ (h) a	1.50(0.75,3.50)	1.50(1.00,3.00)	2.49(1.00,5.00)	2.25(1.00,4.00)
AUC_% Extrapolation (%)	1.58 ± 1.11	1.59 ± 0.96	3.00 ± 1.39	3.00 ± 1.70

* : Median (minimum, maximum).

表 4 中国实体瘤患者空腹和餐后口服曲氟尿苷替匹嘧啶片后主要药代动力学参数

Table 4 Main pharmacokinetic parameters of tipiracil after oral administration of trifluridine / tipiracil tablet in Chinese solid tumor patients under fasting and fed conditions

Parameter	Fasting		Fed	
	Trifluridine(<i>n</i> = 30, $\bar{x} \pm s$)	Tipiracil(<i>n</i> = 30, $\bar{x} \pm s$)	Trifluridine(<i>n</i> = 30, $\bar{x} \pm s$)	Tipiracil(<i>n</i> = 30, $\bar{x} \pm s$)
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	6521.78 ± 1 628.29	141.72 ± 43.35	3 728.72 ± 892.21 ^{##}	54.23 ± 15.56 ^{##}
AUC_{0-1} (h · ng · mL ⁻¹)	$1.43 \times 10^4 \pm 4 231.914$	498.71 ± 142.34	$1.08 \times 10^4 \pm 3 515.33^{\#}$	222.13 ± 74.34 ^{##}
$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	$1.45 \times 10^4 \pm 4 434.50$	506.46 ± 143.86	$1.10 \times 10^4 \pm 3 926.78^{\#}$	229.24 ± 77.58 ^{##}
$t_{1/2}$ (h)	1.77 ± 0.45	1.88 ± 0.50	1.36 ± 0.48 ^{##}	2.19 ± 0.61 ^{##}
λ_z (1 · h ⁻¹)	0.41 ± 0.10	0.39 ± 0.09	0.56 ± 0.14 ^{##}	0.34 ± 0.08 ^{##}
$t_{\max}$ (h)	0.75 ± 0.38	1.608 ± 0.53	1.52 ± 0.77 ^{##}	2.45 ± 0.81 ^{##}
AUC_% Extrapolation (%)	1.36 ± 1.28	1.59 ± 1.02	1.21 ± 2.05	3.00 ± 1.55 ^{##}

Compare with fasting group, ^{##} $P < 0.01$.

6 安全性评价

本研究中空腹组共有 11 例 (36.67%) 受试者发生 34 例次药物不良反应, 受试制剂阶段共 5 例 (16.67%) 受试者发生 22 例次药物不良反应, 参比制剂阶段共 8 例 (26.67%) 受试者发生 12 例次药物不良反应。空腹试验中, 两制剂药物不良反应发生率比较, 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

根据《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》^[6] 的建议, 结合替匹嘧啶药代动力学个体内变异约为 36%^[5], 本研究按多中心、单剂量、开放、两制剂、两序列、四周期、重复交叉设计。设定把握度为 90%, 显著性水平为 0.05, 等效限设为 80% ~ 125%, 预期的 GMR 为 1.05, 脱落率为 20%, 因此空腹和餐后试验各组分别纳入 30 例受试者。根据《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》^[6] 及既往研究^[7-8], 结合曲氟尿苷和替匹嘧啶 $t_{1/2}$ 分别为 1.4 和 2.1 h^[5], 曲氟尿苷的 $t_{\max}$ 为 2 h^[5], 最终用本研究中预设的采血点。

食用高脂餐后, 曲氟尿苷及替匹嘧啶的 $C_{\max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 降低, $t_{\max}$ 增加, 变化趋势与已有的研究结果一致^[9], 表明高脂饮食能够降低曲氟尿苷替匹嘧啶片吸收的速度和程度。除饮食外, 药物在体内的处置过程还可能受受试者的年龄、性别、体质量、遗传因素和人种差异等影响^[10]。本试验中空腹和餐后受试者均为亚裔, 在性别、身高、体质量上无显著性差异, 餐后组受试者年龄高于空腹组。虽已有研究表明, 年龄、性别和种族对曲氟尿苷或替匹嘧啶的药代动力学未产生显著性的影响^[11-12], 但此试验并不能排除年龄和种族对高脂饮食能够降低曲氟尿苷替匹嘧啶片吸收的速度和程度的影响。

两制剂的药物不良反应发生率在统计学上差异无统计学意义, 且总体分布相似, 药物不良反应发生的种类也与已有的报道一致^[4]。与空腹组相比, 餐后组受试者出现的恶心、呕吐等胃肠道药物不良反应减少^[13], 这可能与饮食能够减少药物对胃肠道的直接刺激, 进而降低曲氟尿苷替匹嘧啶吸收的速度和程度有关^[9]。其余药物不良反应在统计学上差异无统计学意义, 表明两制剂的安全性良好。

参考文献:

- [1] CLEARY J M, ROSEN L S, YOSHIDA K, *et al.* A phase 1 study of the pharmacokinetics of nucleoside analog trifluridine and thymidine phosphorylase inhibitor tipiracil (components of TAS-102) vs trifluridine alone [J]. *Invest New Drugs*, 2017, 35 (2): 189—197.
- [2] 邹佳运, 张树玲, 王颖. 曲氟尿苷替匹嘧啶在消化道肿瘤中的研究进展 [J]. *中国医科大学学报*, 2023, 52 (12): 1131—1134, 1149.
- [3] 刘杨, 陶璐, 李玉梅, 等. TAS-102 联合奥沙利铂对肝细胞癌 SNU-449 细胞增殖、迁移和侵袭以及凋亡的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40 (9): 1262—1266.
- [4] SU H C, MIN J, SONG Y. *et al.* A bioequivalence study of trifluridine/tipiracil tablets in Chinese metastatic colorectal cancer patients under fed conditions [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2023, 91 (2): 167—177.
- [5] 日本大鹏药品工业株式会社. Lonsurf® (曲氟尿苷替匹嘧啶片) 说明书 [EB/OL]. 2019-08-31 [2024-10-20]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20210831/e5a932ee9707d498b7c2ac1d6213e092.pdf>.
- [6] 国家药品监督管理局. 总局关于发布以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则的通知 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2016-03-08 [2022-11-06]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfo?page=zdyzldCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [7] HONG D S, ABBRUZZESE J L, BOGAARD K, *et al.* Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of oral administration of TAS-102 in patients with solid tumors [J]. *Cancer*, 2006, 107 (6): 1383—1390.
- [8] WANG X, ZHOU J, LI Y, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of oral trifluridine/tipiracil in Chinese patients with solid tumors: A phase 1b, open-label study [J/OL]. *Clin Pharmacol*, 2020, 12: 21—33. 2020-04-09 [2024-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32308505/>.
- [9] YOSHINO T, KOJIMA T, BANDO H, *et al.* Effect of food on the pharmacokinetics of TAS-102 and its efficacy and safety in patients with advanced solid tumors [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107 (5): 659—665.
- [10] 王月琴, 李泽运, 刘帅兵, 等. 伊潘立酮片在中国健康受试者空腹和餐后条件下的生物等效性研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2022, 57 (5): 379—384.
- [11] BURNES C B, DUGGAN S T. Trifluridine/tipiracil: A review in metastatic colorectal cancer [J]. *Drugs*, 2016, 76 (14): 1393—402.
- [12] XU J, KIM T W, SHEN L. *et al.* Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (tas-102) monotherapy in asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: The TERRA Study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (4): 350—358.
- [13] MAYER R J, VAN CUTSEM E, FALCONE A, *et al.* Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (20): 1909—1919.