

LC-MS/MS法测定人血浆中达沙替尼的浓度及两种片剂的生物等效性研究

徐怀友*, 束超, 邵凤, 陶春雷[#](安徽中医药大学研究生部, 合肥 230031)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1051-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.13

摘要 目的:建立测定人血浆中达沙替尼浓度的方法,并研究两种片剂的生物等效性。方法:24名男性健康受试者随机分成两组,采用两制剂两周期双交叉试验设计,先后空腹及餐后口服受试制剂或参比制剂100 mg,采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法测定人血浆中达沙替尼的浓度。以甲磺酸伊马替尼为内标,色谱柱为Welchrom C₁₈,流动相为乙腈-0.1%甲酸水溶液(70:30, V/V)。以多反应监测方式进行正离子扫描,采用电喷雾离子源,用于定量分析的离子对分别为 m/z 488.5→401.2(达沙替尼)、 m/z 494.6→394.2(内标)。用DAS 3.2.8软件进行数据处理,采用方差分析考察两种片剂的生物等效性。结果:达沙替尼血药浓度在1~300 ng/ml范围内线性关系良好。空腹口服受试制剂和参比制剂的 c_{\max} 分别为(165.599±67.592)、(164.533±77.960) ng/ml, t_{\max} 分别为(1.145±0.504)、(1.080±0.467) h, $t_{1/2}$ 分别为(5.080±2.262)、(3.771±1.596) h, AUC_{0-36h} 分别为(550.487±256.494)、(585.986±324.885) ng·h/ml;餐后口服受试制剂和参比制剂的 c_{\max} 分别为(163.058±47.533)、(165.440±53.012) ng/ml, t_{\max} 分别为(1.630±1.066)、(1.576±0.530) h, $t_{1/2}$ 分别为(4.720±2.677)、(4.311±2.610) h, AUC_{0-36h} 分别为(568.036±192.521)、(601.100±216.855) ng·h/ml。空腹、餐后 AUC_{0-36h} 的相对生物利用度分别为(100.2±7.5)%、(99.2±3.8)%。方差分析表明,两制剂的主要药动学参数在药物间、周期间差异均无统计学意义($P>0.05$),但在受试者个体间差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:LC-MS/MS法能够快速测定人体血浆中达沙替尼的浓度;两种片剂生物等效。

关键词 达沙替尼;液相色谱-串联质谱法;药动学;生物等效性

Determination of Dasatinib Concentration in Human Plasma by LC-MS/MS and Bioequivalence Study of 2 Kinds of Tablets

XU Huaiyou, SHU Chao, SHAO Feng, TAO Chunlei (Graduate School, Anhui University of TCM, Hefei 230031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the determination of dasatinib concentration in human plasma and study the bioequivalence of 2 kinds of tablets. METHODS: In a randomized two-way crossover study, 24 healthy male volunteers were divided into two groups, and were administered respectively with test and reference preparations 100 mg under fasting and fed conditions. The plasma concentration of dasatinib was determined by LC-MS/MS. Using imatinib mesylate as internal standard, the determination was performed on Welchrom C₁₈ column with mobile phase consisted of acetonitrile-0.1% formic acid (70:30, V/V). Positive ion scanning was conducted under MRM mode, ESI, and ion pair for quantitative analysis were m/z 488.5→401.2 (dasatinib) and m/z 494.6→394.2 (internal standard). DAS 3.2.8 software was used for data processing and variance analysis was adopted to investigate the bioequivalence of 2 kinds of tablets. RESULTS: The linear rang of dasatinib was 1-300 ng/ml. The pharmacokinetic parameters of test and reference preparations under fasting conditions were as follows: c_{\max} were (165.599±67.592) and (164.533±77.960) ng/ml; t_{\max} were (1.145±0.504) and (1.080±0.467) h; $t_{1/2}$ were (5.080±2.262) and (3.771±1.596) h; AUC_{0-36h} were (550.487±256.494) and (585.986±324.885) ng·h/ml. The pharmacokinetic parameters of test and reference preparations under fed conditions were as follows: c_{\max} were (163.058±47.533) and (165.440±53.012) ng/ml; t_{\max} were (1.630±1.066) and (1.576±0.530) h; $t_{1/2}$ were (4.720±2.677) and (4.311±2.610) h; AUC_{0-36h} were (568.036±192.521) and (601.100±216.855) ng·h/ml. Relative bioavailability of AUC_{0-36h} under fasting and fed conditions were (100.2±7.5)% and (99.2±3.8)%. Analysis of variance showed there were no significant difference in the pharmacokinetic parameters of between 2 preparations and cyde ($P>0.05$), there was statistical significance among subjects ($P<0.05$). CONCLUSIONS: LC-MS/MS method can determine the concentration of dasatinib in human plasma rapidly; and the two preparations are bioequivalent.

KEYWORDS Dasatinib; LC-MS/MS; Pharmacokinetics; Bioequivalence

达沙替尼是由美国百时美施贵宝制药公司研发的一种酪氨酸激酶抑制剂,主要用于费城染色体阳性慢性髓细胞白血病慢性期的成人患者及既往治疗失败或不耐受的成人慢性粒细胞白血病所有病期的患者。达沙替尼口服后可被快速吸收,在0.5~3 h内血药浓度达到峰值^[1-3]。国内外已有关于其片

剂在患者和健康受试者体内的药动学特征报道^[4-6],但血样处理过程复杂、提取回收率较低。故本试验在此基础上,建立了测定人血浆中达沙替尼浓度的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法,并将其应用于达沙替尼的药动学研究及两种片剂的生物等效性评价,为临床用药提供参考。

1 材料

1.1 仪器

API 3000型三重四极杆串联液质仪、Analyst 1.5数据处理系统(美国AB公司);GL-16G-II型高速冷冻离心机(上海安亭

* 硕士研究生。研究方向:临床新药研究与临床药动学。电话:0551-65397676。E-mail:553021402@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士生导师。研究方向:临床新药研究与临床药动学。电话:0551-65397676。E-mail:1225433686@qq.com

科学仪器厂);GL-88B型旋涡混合器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);BF-2000型氮气吹干仪(北京八方世纪科技有限公司);AB135-S型电子分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];GZX-9140MBE型数显鼓风干燥箱(上海博讯实业有限公司)。

1.2 药品与试剂

受试制剂:达沙替尼片(南京圣和药业股份有限公司,批号:S201403181,规格:100 mg/片);参比制剂:达沙替尼片(商品名:施达赛,美国百时美施贵宝制药公司,批号:3M54526,规格:50 mg/片);达沙替尼对照品(南京圣和药业股份有限公司,批号:S201402141,纯度:99.3%);甲磺酸伊马替尼对照品(内标,安徽贝克药业有限公司,批号:20120605,纯度:99.7%);乙腈、甲酸为色谱纯,水为纯净水。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

色谱柱:月旭Welchrom C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-0.1%甲酸水溶液(70:30,V/V);流速:0.6 ml/min;柱温:40 ℃;样品盘温度:4 ℃;进样量:20 μl。

电喷雾离子源(ESI),以多反应监测(MRM)模式扫描,正离子方式检测;雾化气(NEB)压力:10 psi;气帘气(CUR)压力:10 psi;碰撞气(CAD)压力:10 psi;喷雾电压(IS):5 000 V;干燥气温度(Temp):500 ℃;用于定量分析的离子对分别为 m/z 488.5→401.2[达沙替尼,去簇电压(DP):90 V,碰撞电压(CE):40 eV]; m/z 494.6→394.2(内标,DP:25 V,CE:38 eV)。

2.2 溶液的制备

精密称取达沙替尼对照品适量,置于10 ml棕色量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,得质量浓度为1 001 μg/ml的贮备液;再用甲醇将其稀释,配制所需质量浓度的标准工作液,备用。

精密称取内标对照品适量,置于10 ml棕色量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,得质量浓度为1 013 μg/ml的内标贮备液;再用甲醇将其稀释,配制质量浓度为1 μg/ml的内标溶液,备用。

2.3 血浆样品的处理

精密量取血浆200 μl,精密加入质量浓度为1 μg/ml的内标溶液20 μl,加入乙酸乙酯3 ml,涡旋2 min,以离心半径6 cm、转速3 000 r/min离心10 min;取上清液2.4 ml于试管中,40 ℃氮气吹干,加入流动相400 μl复溶,涡旋1 min,以离心半径5 cm、转速12 000 r/min离心5 min后,取上清液20 μl,进样分析。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性考察 取空白血浆200 μl、空白血浆200 μl+达沙替尼标准工作液20 μl+内标溶液20 μl、受试者服药后的血浆样品220 μl+内标溶液20 μl,分别按“2.3”项下方法处理,进样测定,记录色谱图。结果显示,在“2.1”项的条件下,血浆中内源性杂质不干扰待测物和内标的测定,达沙替尼及内标峰形良好,保留时间分别为2.565、2.444 min。其典型色谱图见图1。

2.4.2 标准曲线的制备及定量下限的考察 分别量取所需质量浓度的达沙替尼标准工作液各适量,配制达沙替尼质量浓度为1、2、4、10、20、50、150、300 ng/ml的血浆样品,按“2.3”项下方法处理后,进样分析,记录色谱图。以待测物质量浓度(x)为横坐标、待测物色谱峰面积与内标色谱峰面积的比值(y)为纵坐标,用加权最小二乘法进行线性回归,加权系数为 $1/x^2$,得回归方程为 $y=0.021\ 6x+0.001\ 37(r=0.997\ 6)$ 。结果表明,达沙替尼血药浓度在1~300 ng/ml范围内线性关系良好,其定量下限为1 ng/ml。

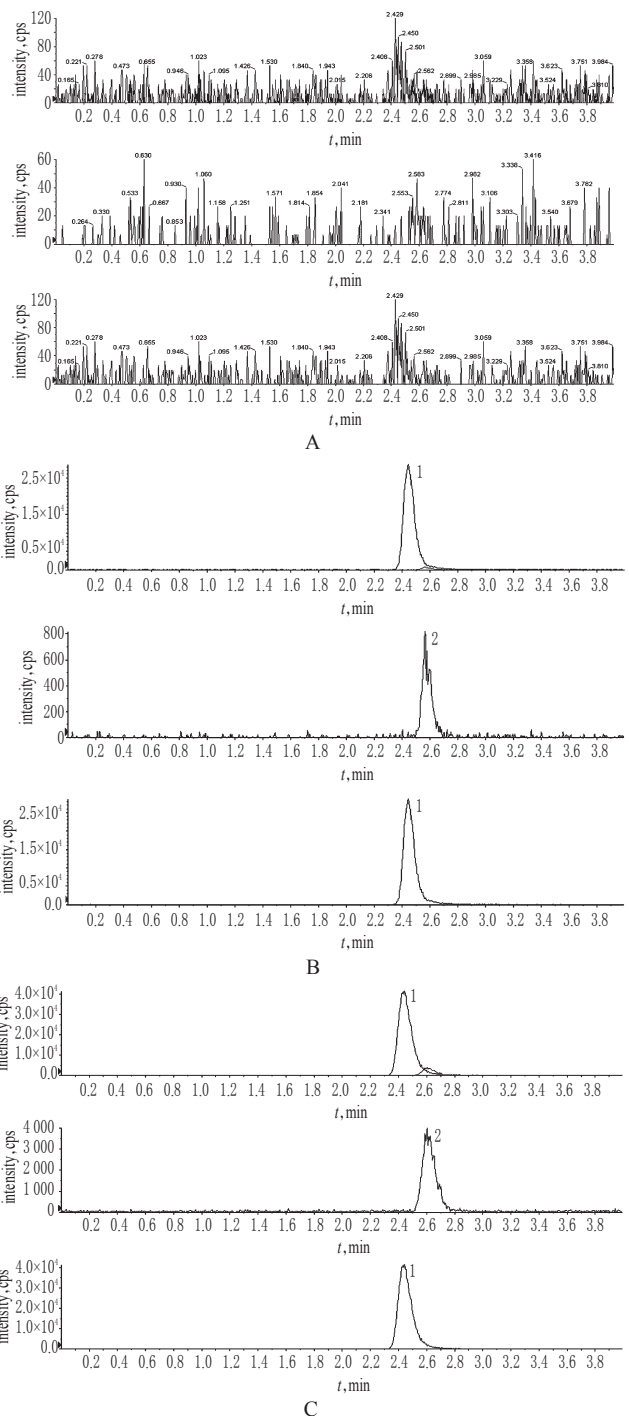


图1 典型色谱图

A.空白血浆;B.空白血浆+达沙替尼+内标;C.受试者的血浆样品+内标;1.内标;2.达沙替尼

Fig 1 Representative chromatograms

A.blank plasma;B.blank plasma+dasatinib+internal standard;C.plasma sample of subjects+internal standard;1.internal standard;2.dasatinib

2.4.3 精密度与准确度试验 分别量取所需质量浓度的达沙替尼标准工作液各适量,置于具塞试管中,40 ℃氮气吹干后,精密加入空白血浆200 μl,配制达沙替尼定量下限质量浓度(1 ng/ml)及低、中、高质量浓度(1.5、40、270 ng/ml)的质控(QC)样品,按“2.3”项下方法处理后,进样分析。每浓度取6样本分析,连续测定3 d,根据当日的标准曲线计算QC样品的实测质量浓度,并以此考察方法的精密度(见表1)和准确度。结果表明,日内、日间RSD<10%,准确度均在80%~120%范围

内,说明该方法精密、准确、良好。

表1 精密试验结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Results of precision tests($\bar{x} \pm s$)

样品质量浓度, ng/ml	日内精密		日间精密	
	实测质量浓度,ng/ml	RSD, %	实测质量浓度,ng/ml	RSD, %
1	1.092±0.042	3.189	0.994±0.086	8.681
1.5	1.494±0.048	3.217	1.430±0.091	6.377
40	39.094±2.136	5.464	38.198±3.195	8.365
270	278.439±9.783	3.513	272.732±21.094	7.734

2.4.4 提取回收率和基质效应试验 精密量取质量浓度分别为15、400、2 700 ng/ml的达沙替尼标准工作液各20 μl,置于试管中,40 °C氮气吹干,分别加入空白血浆各200 μl,涡旋30 s,按“2.3”项下自“精密加入质量浓度为1 μg/ml的内标溶液20 μl”起依法处理,进样分析,得达沙替尼和内标峰面积值 $P_{\text{达}}$ 和 $P_{\text{内}}$ (每浓度平行6样本分析);精密量取空白血浆200 μl,置于试管中,加入乙酸乙酯3 ml,涡旋振荡1 min,以离心半径6 cm、转速3 000 r/min离心10 min,取上清液,分别精密加入质量浓度为15、400、2 700 ng/ml的达沙替尼标准工作液和质量浓度为1 μg/ml的内标溶液各20 μl,40 °C氮气吹干,加流动相400 μl复溶,涡旋混匀30 s,以离心半径5 cm、转速12 000 r/min离心5 min后,取上清液20 μl进样分析,得达沙替尼和内标峰面积值 $A_{\text{达}}$ 和 $A_{\text{内}}$ (每浓度平行6样本分析);精密量取质量浓度为15、400、2 700 ng/ml的达沙替尼标准工作液和质量浓度为1 μg/ml的内标溶液各20 μl,置于试管中,40 °C氮气吹干,加流动相400 μl复溶,涡旋混匀,取上清液20 μl进样分析,得到达沙替尼和内标的峰面积值 $B_{\text{达}}$ 和 $B_{\text{内}}$ (每浓度平行6样本分析)。提取回收率(%)= $P/A \times 100\%$ 、基质效应(%)= $A/B \times 100\%$ 。结果显示,达沙替尼的提取回收率为94.945%~104.302%,内标的提取回收率为93.027%;达沙替尼的基质效应为89.713%~92.328%,内标的基质效应为92.498%。

2.4.5 稳定性考察 分别配制达沙替尼低、中、高质量浓度(1.5、40、270 ng/ml)的QC样品各适量,分别置于不同条件下考察其稳定性($n=5$)。结果显示,达沙替尼各标准工作液在室温避光放置10 d、经3次冻融循环、室温放置8 h,处理后的血浆样本4 °C放置20 h、室温放置5 h、-20 °C冰箱长期冷冻保存30 d等条件下,均有良好的稳定性(准确度在85%~115%之间,RSD<15%)。

2.5 药动学研究

招募男性健康受试者24名,年龄18~40岁,体质量指数(BMI)为19~24,随机分成A、B两组,先后参加空腹和餐后生物等效性试验。试验采用两制剂两周期双交叉设计。试验过程中有1名受试者因自身原因退出(与试验无关)。本试验经辽宁中医药大学附属医院伦理委员会审查批准,且所有受试者均签署知情同意书。

空腹给药试验:受试者禁食过夜至少10 h后,于次日早晨分别空腹口服达沙替尼受试制剂1片(规格:100 mg/片)或参比制剂2片(规格:50 mg/片),以200 ml温水送服。于给药前和给药后的10、20、30、45 min及1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0、36.0 h静脉采血4 ml。餐后给药试验:受试者禁食过夜至少10 h后,于次日早晨给药前30 min进高脂餐,从开始进餐时计时30 min后分别口服达沙替尼受试制剂1片(规格:100 mg/片)或参比制剂2片(规格:50 mg/片),以200 ml温水送服,于给药前和给药后15、30、45 min及1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0、36.0 h静脉采血4 ml。1周后交叉给药,每个给药阶段清洗期均为1周。所采血样均置于肝素管中,以离心半径6 cm 3 500 r/min离心4 min,分离血浆,于-70 °C

冷冻保存,待测。

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用DAS 3.2.8软件计算达沙替尼两种片剂的药动学参数,并绘制平均药-时曲线;将 $AUC_{0-36\text{h}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 c_{max} 对数转换后,采用SPSS 17.0软件进行方差分析,考察两种片剂的生物等效性。各组主要药动学参数见表2;平均药-时曲线见图2;口服受试制剂和参比制剂100 mg后 $\ln AUC_{0-36\text{h}}$ 、 $\ln AUC_{0-\infty}$ 、 $\ln c_{\text{max}}$ 的方差分析结果见表3~表5(空腹给药)、表6~表8(餐后给药)。

表2 各组主要药动学参数($\bar{x} \pm s, n=23$)

Tab 2 Main pharmacokinetic parameters of dasatinib in each group($\bar{x} \pm s, n=23$)

药动学参数	空腹给药		餐后给药	
	受试制剂	参比制剂	受试制剂	参比制剂
$AUC_{0-36\text{h}}$, ng·h/ml	550.487±256.494	585.986±324.885	568.036±192.521	601.100±216.855
$AUC_{0-\infty}$, ng·h/ml	561.793±253.551	592.783±325.808	580.824±196.189	612.045±222.097
c_{max} , ng/ml	165.599±67.592	164.533±77.960	163.058±47.533	165.440±53.012
t_{max} , h	1.145±0.504	1.080±0.467	1.630±1.066	1.576±0.530
$t_{1/2}$, h	5.080±2.262	3.771±1.596	4.720±2.677	4.311±2.610
$F(AUC_{0-36\text{h}})$ 相对生物利用度	100.2±7.5		99.2±3.8	
$F(AUC_{0-\infty})$ 相对生物利用度	100.4±7.4		99.3±3.9	

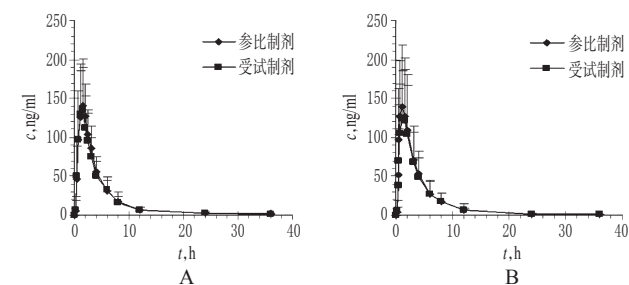


图2 达沙替尼平均药-时曲线

A. 空腹给药; B. 餐后给药

Fig 2 Mean plasma concentration-time curves of dasatinib A. fasting oral dose; B. fed oral dose

表3 空腹给药达沙替尼受试制剂和参比制剂100 mg后 $\ln AUC_{0-36\text{h}}$ 的方差分析结果

Tab 3 Variance analysis results of $\ln AUC_{0-36\text{h}}$ after fasting oral dose of dasatinib test and reference preparations 100 mg

项目	总体差异(SS)	偏差(DF)	平均差异(MS)	F	P
受试者	10.627	22	0.483	4.891	0.000
药物	0.003	1	0.003	0.026	0.873
周期	0.020	1	0.02	0.203	0.657
误差	2.074	21	0.099		
总体	12.724	45	0.283		

表4 空腹给药达沙替尼受试制剂和参比制剂100 mg后 $\ln AUC_{0-\infty}$ 的方差分析结果

Tab 4 Variance analysis results of $\ln AUC_{0-\infty}$ after fasting oral dose of dasatinib test and reference preparations 100 mg

项目	SS	DF	MS	F	P
受试者	10.265	22	0.467	4.833	0.000
药物	0	1	0	0.001	0.982
周期	0.019	1	0.019	0.199	0.660
误差	2.028	21	0.097		
总体	12.312	45	0.274		

由表3~表8可见,空腹/餐后口服达沙替尼受试制剂及参比制剂后,其 $\ln AUC_{0-36\text{h}}$ 、 $\ln AUC_{0-\infty}$ 、 $\ln c_{\text{max}}$ 在药物间、周期间的差异均无统计学意义($P>0.05$),说明两制剂生物等效;但其

表5 空腹给药达沙替尼受试制剂和参比制剂 100 mg 后 Inc_{max} 的方差分析结果

Tab 5 Variance analysis results of Inc_{max} after fasting oral dose of dasatinib test and reference preparations 100 mg

项目	SS	DF	MS	F	P
受试者	10.305	22	0.468	4.567	0.000
药物	0.03	1	0.03	0.294	0.594
周期	0.008	1	0.008	0.077	0.785
误差	2.154	21	0.103		
总体	12.497	45	0.278		

表6 餐后给药达沙替尼受试制剂和参比制剂 100 mg 后 $lnAUC_{0-36h}$ 的方差分析结果

Tab 6 Variance analysis results of $lnAUC_{0-36h}$ after fed oral dose of dasatinib test and reference preparations 100 mg

项目	SS	DF	MS	F	P
受试者	3.801	22	0.173	5.528	0.000
药物	0.033	1	0.033	1.047	0.318
周期	0.007	1	0.007	0.231	0.636
误差	0.656	21	0.031		
总体	4.497	45	0.1		

表7 餐后给药达沙替尼受试制剂和参比制剂 100 mg 后 $lnAUC_{0-\infty}$ 的方差分析结果

Tab 7 Variance analysis results of $lnAUC_{0-\infty}$ after fed oral dose of dasatinib test and reference preparations 100 mg

项目	SS	DF	MS	F	P
受试者	3.744	22	0.17	5.239	0.000
药物	0.026	1	0.026	0.813	0.378
周期	0.005	1	0.005	0.153	0.700
误差	0.682	21	0.032		
总体	4.457	45	0.099		

表8 餐后给药达沙替尼受试制剂和参比制剂 100 mg 后 Inc_{max} 的方差分析结果

Tab 8 Variance analysis results of Inc_{max} after fed oral dose of dasatinib test and reference preparations 100 mg

项目	SS	DF	MS	F	P
受试者	3.782	22	0.172	3.770	0.002
药物	0	1	0	0.006	0.941
周期	0.010	1	0.01	0.214	0.648
误差	0.957	21	0.046		
总体	4.749	45	0.106		

$lnAUC_{0-36h}$ 、 $lnAUC_{0-\infty}$ 、 Inc_{max} 在受试者个体间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明两制剂受试者个体间差异明显, 但不能说明受试制剂与参比制剂不等效。

3 讨论

根据参考文献[7-9]和达沙替尼药品说明书, 单次空腹口服达沙替尼片 300 mg 后, 达沙替尼血药浓度峰值约为 150 ng/ml, c_{max} 的 1/20 约为 7.5 ng/ml, 考虑到个体差异的存在, 故将标准曲线的质量浓度范围设定为 1~300 ng/ml。

在本试验中, 采用 LC-MS/MS 法测定达沙替尼在人体血浆中的浓度, 并对其药动学进行研究。该血药浓度测定方法能快速、简便地检测达沙替尼在健康受试者体内的血药浓度。在色谱条件的摸索中, 笔者对流动相和样品处理方法进行了考察。(1) 流动相的选择: 考察了乙腈-0.1% 甲酸水溶液、乙腈-0.2% 甲酸水溶液及甲醇-0.1% 甲酸水溶液 3 种流动相。结果显示, 与乙腈-0.1% 甲酸水溶液相比, 乙腈-0.2% 甲酸水溶液

液峰形较差, 表明甲酸浓度会影响目标峰的峰形, 其浓度增高会导致目标峰峰形分叉、拖尾; 与甲醇-0.1% 甲酸水溶液比较, 乙腈-0.1% 甲酸水溶液目标峰峰形更好, 且响应值高; 通过调整乙腈、0.1% 甲酸水溶液的比例, 最终确定流动相为乙腈-0.1% 甲酸水溶液 (70:30, V/V)。此流动相条件下的色谱图基线平稳, 目标峰响应值高, 峰形好。(2) 血浆提取溶剂的选择: 根据达沙替尼的性质, 笔者考察了正己烷、二氯甲烷和乙酸乙酯 3 种溶剂。结果显示, 乙酸乙酯的提取回收率更高, 为 94.945%~104.302%, 故最终选用其作为血浆提取剂。

达沙替尼治疗慢性期慢性粒细胞白血病的疗效明显、持久且安全性较好^[10]。本试验采用乙酸乙酯进行提取和处理血浆样品, 操作简便; 本试验所建立的测定达沙替尼血药浓度的 LC-MS/MS 法, 在 1~300 ng/ml 血药浓度范围内, 具有回收率较高、结果准确可靠的优点, 为临床血药浓度监测及合理化用药提供了试验依据。

参考文献

- [1] Takahashi S, Miyazaki M, Okamoto I, et al. Phase I study of dasatinib (BMS-354825) in Japanese patients with solid tumors[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(11): 2058.
- [2] Argiris A, Feinstein TM, Wang L, et al. Phase I and pharmacokinetic study of dasatinib and cetuximab in patients with advanced solid malignancies[J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(4): 1575.
- [3] 黄玉, 吕华, 陈建秋, 等. HPLC 法测定达沙替尼含量及有关物质[J]. *海峡药学*, 2013, 25(7): 72.
- [4] Furlong MT, Agrawal S, Hawthorne D, et al. A validated LC-MS/MS assay for the simultaneous determination of the anti-leukemic agent dasatinib and two pharmacologically active metabolites in human plasma: application to a clinical pharmacokinetic study[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, doi: 10.1016/j.jpba.2011.09.008.
- [5] Roche S, McMahon G, Clynes M, et al. Development of a high-performance liquid chromatographic-mass spectrometric method for the determination of cellular levels of the tyrosine kinase inhibitors lapatinib and dasatinib[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2009, 877(31): 3982.
- [6] De Francia S, D'Avolio A, De Martino F, et al. New HPLC-MS method for the simultaneous quantification of the antileukemia drugs imatinib, dasatinib, and nilotinib in human plasma[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2009, 877(18/19): 1721.
- [7] 苏浩明, 朱婷婷, 宋敏, 等. 达沙替尼片在中国健康人体内的药动学[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(17): 2060.
- [8] Demetri GD, Lo Russo R, MacPherson IR, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of dasatinib in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(19): 6232.
- [9] Eley T, Luo FR, Agrawal S, et al. Phase I study of the effect of gastric acid pH modulators on the bioavailability of oral dasatinib in healthy subjects[J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49(6): 700.
- [10] 李鹤, 夏苏建, 马含情, 等. 达沙替尼治疗伊马替尼耐药的慢性粒细胞白血病的药物经济学评价[J]. *中国药房*, 2015, 26(2): 145.

(收稿日期: 2015-10-28 修回日期: 2015-11-16)
(编辑: 张元媛)