• 专论•

药动学 - 药效学模型在新药评价中的应用

庄露凝^{1,2,3}, 谷 元^{1,2}, 刘昌孝^{2*}

- 1. 天津大学 化工学院, 天津 300072
- 2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193
- 3. 佛罗里达大学 药学院, 美国 佛罗里达 32610

摘 要:新药评价已经成为新药研发中最关键的阶段,也是安全合理用药所面临的重大课题。近年来,药动学-药效学(PK/PD)模型受到了越来越广泛的关注,这一模型是将 PK 和 PD 两个相互关联的动力学过程有机地结合起来,同时探讨机体对药物的作用及药物对机体的作用,为更全面和准确地了解药物的效应随剂量(或浓度)及时间而变化的规律,从而为临床用药的安全性和有效性提供更为科学的理论依据。着重综述 PK/PD模型的发展和在临床前和临床中的应用,证实了 PK/PD模型可以为新药评价提供有效的理论指导,并大幅度缩短实验周期,节省实验资源,比传统的药物开发策略更加准确可靠。随着药物评价学的不断完善,模拟软件和模拟条件的标准化,PK/PD模型在未来的药物开发中必将更充分地发挥其重要作用并加速药物开发的进程。

关键词: 药动学; 药效学; PK/PD 模型; 药物评价

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 6376 (2011) 03 - 0161 - 06

Application of PK/PD modeling in novel drug evaluation

ZHUANG Lu-ning^{1, 2, 3}, GU Yuan^{1, 2}, LIU Chang-xiao^{2*}

- 1. College of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China
- State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
- 3. College of Pharmacy, University of Florida, Florida 32610, USA

Abstract: Drug evaluation has become one of the most critical stages during drug development as well as an important tool to assess the efficacy and safety of novel drugs. Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) modeling, taking both PK and PD process into consideration and thus comprehensively understanding the relationship between dosing (concentration) and time, has drawn more and more attention from the public recently. By investigating the interaction between the drug and the body system, it provides more valuable information for drug application. In this paper, the development history of PK/PD modeling and its application in preclinical and clinical practice will be discussed. It is now proved that the PK/PD modeling can shorten the research cycle, save the experiment resource, and is more accurate and reliable than traditional drug development strategy. With the constant improvement of drug evaluation, the standardization of analytical software, and its simulation process, PK/PD modeling will play more and more important role in drug development and accelerate the overall process.

Key words: pharmacokinetics; pharmacodynamics; pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) modeling; drug evaluation

一般认为药物效应和毒性与血药浓度有直接的关系。但随着药动学(pharmacokinetics, PK)和药效学(pharmacodynamics, PD)的发展,人们发现,血液通常不是药物的直接作用部位,药物作用的直接环境是效应部位(effect site),通常指受体、酶和细胞膜等特异性超微结构。药物从血液运转到效应部位需要一定时间,所以大多数药物效应的变化滞

后于血药浓度的变化。为了更精确地描述药物剂量与药物效应之间的关系,Sheiner^[1]在经典药动学中加入效应室,称之为药动学-药效学(PK/PD)模型。该模型在理论研究方面以及一些药物的使用上都有不同程度的应用^[2],现已广泛应用于抗心律失常药、镇痛药、降压药、降血糖药以及抗生素类药物等的效应分析。近年来,美国FDA提出在开发治

收稿日期: 2011-02-14

基金项目: 国家 973 项目 (2010735602) 和天津市科技计划项目 (08JCYBJC07500)

^{*}通讯作者:刘昌孝,研究员,中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@vip.163.com

疗性药物的 I 期临床试验阶段,应提供该药物的 PK/PD 模型,其模型和特征参数要准确可靠,使之能正确地反应药物的临床药理学性质,为 II、III 期临床研究奠定基础^[3]。

众所周知,新药的开发是一个高投入、高风险、高产出的过程。从目前观点来看,有2个环节是研发的关键:①评价新药是否有开发的价值,即优越于现有的药物,它需要通过I期和II期临床试验加以确定;②寻求有价值的研究方案,并加入对照方案作为比较,此环节包括传统的IIb期和III期临床

试验^[4]。繁重而复杂的临床试验既耗费人力物力,也需要大量的资金支持,因此让很多中小型制药公司望而却步。但是随着 PK/PD 模型的诞生,研发人员不仅可以在临床试验阶段前就对药物的药代参数(例如药物的半衰期、消除方式)和药效参数(如剂量的选择)做出合理的估计,甚至可以缩短研究期限,个别课题可以根据具体情况免去部分临床试验(图 1)^[5-6]。因此,使用 PK/PD 模型可显著降低新药开发费用,加速药物研发的速度,为药物研究提供新的技术平台。从研发项目的总体看,越是新的

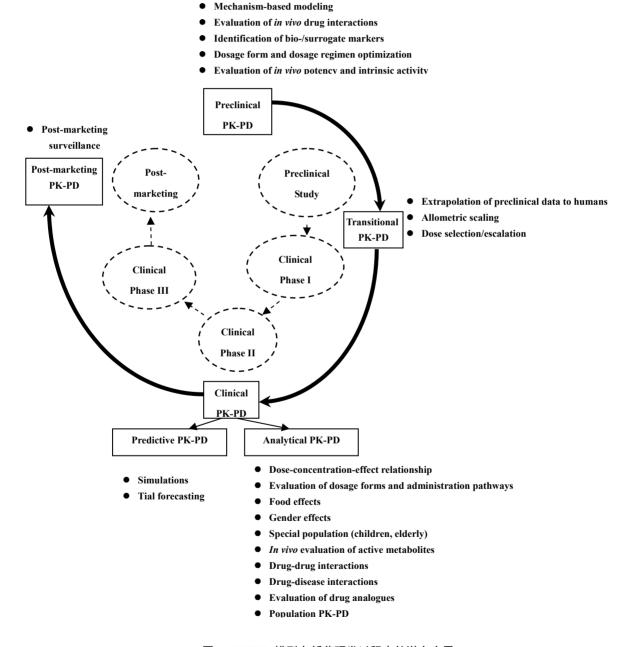


图 1 PK/PD 模型在新药研发过程中的潜在应用

Fig. 1 Potential applications of PK/PD modeling in novel drug development

课题,PK/PD模型使用得越广泛。

近年来,中国医药产业的发展十分迅速,新药评价已经受到越来越多科学工作者的重视。尤其对于抗生素类药物,根据其药效学实验的独特性,利用 PK/PD 模型模拟药物的临床效果无疑将显示出巨大的优势。由于不同的抗生素有不同的耐药机制,进一步完善 PK/PD 模型体系,找到能够广泛应用的 PK/PD 模型将成为未来药物评价的重点。相信随着数学模型在药学领域的逐渐渗透和合作发展,PK/PD 模型研究成果必将在抗生素类新药的研发过程中发挥越来越重要的作用。

然而, PK/PD 模型研究仍然面临许多问题和挑战。①如何选择和确定合适的药效指标来评价药物的疗效。因为许多药物的效应在体内是无法直接进行定量测定的,常常需要借助于生物标志物,因此必须要事先弄清楚这些生物标志物的变化与疾病状态和治疗进程之间的相关性,以便使研究更具有临床实际意义;②如何解决具有多靶点和多组分特性药物的 PK/PD 结合研究。如中药的 PK 和 PD 关系的研究^[6];③如何确证建立的模型是准确而且合理的。介于 PK/PD 模型的研究尚未完全成熟,统一的确证方法还未实行标准化,如何验证模型的真实可靠还需要进一步的思考。

总体而言,PK/PD模型理论以其实用性和独特性在药理学研究领域中一枝独秀。对于大多数药物而言,PK/PD模型的不断进步和完善,将为其临床应用提供更好的参考。相信随着软件的进步和药物知识的丰富,PK/PD模型将会越来越完善,其应用也将越来越广泛,更好地预测和指导临床安全合理用药。

1 PK/PD 模型 (PK/PD model)

长期以来,反映血药浓度 - 时间关系的 PK 和反映效应部位的药物浓度 - 效应关系的 PD 是独立研究的两门学科。PK 解释的是"机体对药物处置"的问题^[7],而 PD 解释的是"药物对机体作用"的问题^[8]。然而随着药物评价学的不断进步和发展,分开考虑 PK 和 PD 呈现出越来越多的问题。人们认识到,只有被测浓度和药效或不良反应之间的关系已知时,PK 研究才有意义;同样,只有效应室中药物浓度随时间变化的情况确定后,PD 的研究才更有临床意义。因此,PK/PD 模型应运而生,它是将药物和机体结合在一起研究的模型,能描述和预测一定剂量方案下药物的效应 - 时间的关系^[9-11],见图 2。

1979 年, Sheiner 等^[12]提出了效应室理论,将经典的 PK 模型加以扩展,增加了假想的"效应室"。

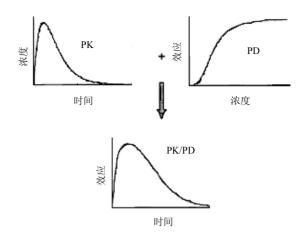


图 2 PK 和 PD 关系图 Fig. 2 Relationship between PK and PD

效应室理论认为,滞后的出现是由于中央室和效应室之间存在着动态平衡,效应室以一级动力学与中央室接连,而且从中央室转运到效应室的药量与实际给药量相比极小,在血药浓度 - 时间曲线的数学方程中可以忽略不计。而估算 PD 参数需要定时测定血药浓度和药物效应,将血药浓度 - 时间数据用 PK 模型(如一室、二室模型)拟合以后,测得 PK 参数,再将模型化的效应室浓度方程代入 PD模型方程,用非线性拟合方法将效应 - 时间(E-t)数据经 PD 模型方程拟合,可估算此方程中的未知 PD 参数^[13-15]。

目前国内外有多种计算程序可用于 PK/PD 模 型研究,如国外的NONMEM(美国California大学)、 Scientist (MicroMath, 美国 Utah 大学)和 WinNonlin (Scientific Consulting 公司, Apex, 美国)等, 国内 的 CAPP 和 PK-PD S2 等。计算程序的基本功能分 为3部分,即PK参数估算、PD参数估算和图形显 示。估算 PK 和 PD 参数的方法有 3 种[16], 即参数 法、非参数药效模型法和非参数 PK/PD 模型法 (扩 展的非参数法)。3种方法各有利弊,处理数据时可 比较使用,如用非参数法求得初始值,再用参数法 进行拟合。数据库技术和临床试验模拟技术是计算 软件的发展趋势,以便做回顾分析,在新的研究中 建立新模型。PK/PD 模型的计算机模拟可用于临床 试验的多个环节, 如统计和数据分析方法的评估、 优选取样时间、随机浓度控制实验、评估疾病过程 的设计及生物等效性等方面[17-18]。

2 临床前 PK/PD 模拟的研究

印晓星等^[19]对美托洛尔(Met)的旋光异构体 进行 PK/PD 模型的研究,同时,对两种对映体在心 血管系统的作用进行了比较,证实 (+)-Met 和 (-)-Met 在自发性高血压大鼠中存在立体选择性分布,(-)-Met 对心血管系统的抑制作用明显强于(+)-Met,提示给予患者含混旋体或某种纯旋光异构体的制剂时应考虑采用不同的剂量。

Mager 等^[20]研究了 iv 给药方式和 sc 给药方式对于扰素-βla(IFN-βla)在猴体内的 PK 和 PD 的影响,包括单剂量研究和多剂量研究,药效指标为新蝶呤(Neopterin)。计算结果表明,单剂量给予IFN-βla 后,PK 可很好地符合一房室模型,新蝶呤的实测值与拟合值基本吻合,药物浓度和时间曲线下面积(AUC)和药效曲线下面积(AUEC)与剂量间存在较好的相关性。多剂量研究结果发现,与首次给药相比,末次给药后 IFN-βla 浓度有明显升高现象,同时血浆中新蝶呤的浓度在给药后期出现平台,结合文献数据报道,在单剂量 PK/PD 模型的基础上引入了受体向下调节和负反馈抑制过程,拟合结果表明该模型能较好地反映实际情况。

另外,对于一些没有合适的药效学参数来进行PK/PD模型研究的药物,还可以引入替代标志来反映药物疗效的症状和实验室检测指标。Graumlich等^[21]以酰胺咪嗪作用于有遗传性癫痫倾向的大鼠,引起海马 5-HT 释放作为酰胺咪嗪治疗癫痫的PK/PD模型的替代标志;Gobburu等^[22]在研究猴体内 CD154的单克隆抗体 5c8 的免疫抑制作用时,引入 PK/PD模型,以 ATT (antibody titer to tetanus toxoid)作为替代标志评价 5c8 的免疫抑制效果。需要注意的是,替代指标的变化必须与实际疗效有很强的相关性,而且只有对疾病的病理生理学进程和药物的作用机制研究达到一定水平时,才可准确预测药物的效应和安全性^[23]。

3 临床 PK/PD 模拟的研究

Derendorf 等^[24]将外周室游离药物浓度作为受体部位游离药物浓度的估计值,与体外受体结合实验得到的 E₅₀ 相结合建立的 PK/PD 模型,成功地绘制出 3 种皮质类固醇激素的时间 - 效应曲线,对其在体内引起血糖升高、淋巴细胞和粒细胞数目改变的效应进行了准确预测。此外,通过这一模型,他们还建立了维持最大效应一半所需的恒速给药速率(DR)的计算公式:

$$DR_{50} = \frac{E \times CL}{1 - fb} \tag{1-1}$$

公式 (1-1) 中 E_{50} 来自体外受体结合实验结果; CL 为药物清除率,来自 PK 测定结果; fb 为药物的

血浆蛋白结合率, 为临床合理用药提供依据。

Feiberg 等^[25]对化疗药单次给药后引起白细胞与中性粒细胞数目的变化进行了 PK/PD 拟合,并通过所得参数计算出多种药物共有的系统相关性参数(基线、均分布时间、反馈参数),得到了适用于多种化疗药物的 PK/PD 模型,成功地预测了多种化疗药物可能引起的骨髓抑制,为抗癌药物的合理应用提供了有力的帮助。

Niels 等 $^{[26]}$ 用 PK/PD 模型预测抗菌素的合理给药剂量。将抗生素的血药浓度曲线作为作用部位的血药浓度进行评价。 C_{max}/MIC 、AUC/MIC 和维持最低有效药物浓度作用的时间($T_{>MIC}$)作为药物评价的重要特征参数。临床上采用 PK/PD 模型预测 β -内酰胺、大环内酯类抗生素的在体抗菌活性和疗效,可计算出合理给药剂量,达到安全、有效的给药目的。

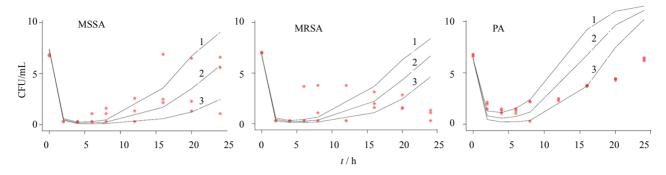
4 PK/PD 模拟研究实例

根据静脉滴注威替米星^[27]和庆大霉素^[28]后血药浓度时间曲线,本课题组分别尝试了一室模型、二室模型和多室模型进行模拟,最终得到一室模型为最佳拟合 PK 模型。将得到的 PK 模型和静态时间杀菌曲线得到的 PD 数据联合起来得到 PK/PD 模型,进而对威替米星和庆大霉素的临床疗效进行有效的预测。同时,将动态时间杀菌数据与 PK/PD 模拟的预测值在一起比较,便可进一步验证 PK/PD 模型的可靠性和可行性。杀菌实验所选用的病原菌为甲氧西林敏感的金葡菌(Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus, MSSA, ATCC 29213),耐甲氧西林金葡菌(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA, ATCC43300),铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa, PA, ATCC 27853)。

威替米星的 PK/PD 模拟结果见图 3。庆大霉素的 PK/PD 模拟结果见图 4。从 PK/PD 模拟的结果可以看出,当药物浓度按照 PK 模型变化时,病原菌出现不同程度的耐药性。对于 MSSA 和 MRSA,尽管威替米星和庆大霉素的初始浓度很高,仍然在 8~10 h 后出现了细菌再生长。对于 PA,耐药现象尤其严重。相比较而言,两种药物的杀菌能力十分相似,庆大霉素的杀菌效果略好一些。这些结果跟实际测定的动态时间杀菌曲线的趋势十分吻合,更加验证了 PK/PD 模拟的正确、直观和可靠。该模型还可以应用于其他不同的给药方式和给药剂量的分析。

5 讨论

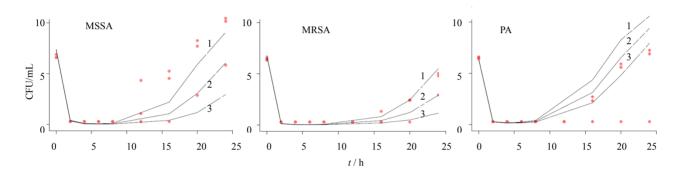
无论是临床前的药物开发还是临床合理用药,



点- 动态杀菌数据;线- PK/PD 模拟预测(1- 95%杀菌曲线; 2-中线; 3- 5%杀菌曲线) dot- observation of dynamic kill curve; Line-prediction of PK/PD model (1- 95th percentile; 2- Median line; 3- 5th percentile)

图 3 威替米星的 PK/PD 模拟预测结果以及动态杀菌曲线数据

Fig. 3 PK/PD effect of Vertilmicin and dynamic kill curve



点- 动态杀菌数据;线- PK/PD 模拟预测(1- 95%杀菌曲线;2-中线;3- 5%杀菌曲线)dot- observation of dynamic kill curve; Line-prediction of PK/PD model (1- 95th percentile; 2- Median line; 3- 5th percentile)

图 4 庆大霉素的 PK/PD 模拟预测结果以及动态杀菌曲线数据 Fig. 4 PK/PD effect of Gentamicin and dynamic kill curve

PK/PD模型的研究都具有非常重要的意义。临床前,可利用 PK/PD模型评价药物在生物体内的活性,帮助选择剂型和优化给药方案。在临床试验阶段,PK/PD模型可建立剂量-浓度-效应或毒性的关系,评价食物、年龄、性别的影响及药物间相互作用等。另外,建立 PK/PD模型还可有效地预测临床试验结果,有助于筛选出有前景的新药。从有限的实验数据中获取尽量多的信息及更有的放矢地进行临床试验,而且 FDA 也在药物审批过程中增加了对PK/PD数据的要求^[29]。大量文献证明^[30-34],由PK/PD引导的药物开发方案显然比传统的药物开发策略更具有优越性。而且随着药物评价学的不断完善和标准化,PK/PD结合模型在未来的药物开发中必将更充分地发挥其重要作用并加速药物开发的进程。

本课题组将获得的人体血药浓度数据进行整合分析,分别计算出威替米星和庆大霉素的 PK 参数,再将参数代入已知的 PK 模型,进行模拟预测,所得到的结果与实际实验测得的动态杀菌能力进行比较分析,进一步验证了 PK/PD 模拟的可靠性和准确

性。不但如此,将实际测定数据和 PK/PD 模拟结果结合起来考虑,可以肯定,威替米星在临床中的杀菌效果将与庆大霉素十分相似,但略逊于庆大霉素,因此该药物的研发价值有待临床研究中予以确认。

未来试验如果能够增加其他不同病原菌的数据,尤其是临床菌种的 PD 数据,将使得 PK/PD 模型更加完善和系统。同时,该模型还可以举一反三,应用于其他新药的研发和实验设计中去,减少实验时间,降低实验风险性,节约实验经费,从而更合理有效地分配和使用资源,为科学而有效的新药评价做出卓越的贡献。

参考文献

- [1] Sheiner L B, Stanski D R, Vozeh S, *et al.* Simultaneous modeling of pharmacokinetic and pharmacodynamic: application to *d*-tubcutatine [J]. *Clin Pharm Ther*, 1979, 25(3): 385-371.
- [2] 黄 芳, 陈渊成, 刘晓东. 板蓝根总生物碱中表告依春 在发热大鼠体内的药动学-药效学结合模型研究 [J]. 中草药 2007, 38(10): 1514-1519.
- [3] 魏敏吉,赵 明. 创新药物药代动力学研究与评价

- [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008.
- [4] 苏如雄, 林旭文, 曾向宇. 药动学-药效学结合模型的应用进展 [J]. 中国药房 2008, 19(10): 784-785.
- [5] Shliner L B, Steimer J L. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug development [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2000, 40(1): 67-75.
- [6] 柳晓泉, 陈渊成, 郝 琨. 药动学 药效学结合模型的 研究进展及在新药研发中的应用 [J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(6): 481-488.
- [7] 付 婷, 韩国柱. 茶多酚的药动学研究进展[J]. 中草药, 2010, 41(12): 2102-2106.
- [8] 姜月霞, 刘 侠, 刘明生. 海南青牛胆抗骨质疏松的药效学研 [J]. 中草药, 2010, 41(8): 1348-1350.
- [9] Derendorf H, Meibohm B. Modeling of pharmacokinetic/ pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(2): 176-185.
- [10] Schmidt S, Barbour A, Sahre M. PK/PD: new insights for antibacterial and antiviral applications [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8(5): 549-556.
- [11] Jang G R, Harris R Z, Lau D T. Pharmacokinetics and its role in small molecule drug discovery research [J]. *Med Res Rev*, 2001, 21(5): 382-396.
- [12] Sheiner L B, Stanski D R, Vozeh S, *et al.* Simultaneous modeling of pharmacokinetic and pharmacodynamic: application to *d*-tubcurarine [J]. *Clin Pharm Ther*, 1979, 25(3): 358-371.
- [13] Visser S A, Wolters F L, Gubbens-Stibbe J M, et al. Mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effects of GABAA receptor modulators: in vitro-in vivo correlations [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2003, 304(1): 88-101.
- [14] Nagaraja N V, Pechstein B, Erb K, et al. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic modeling of luteinizing hormone (LH) suppression and LH surge delay by cetrorelix after single and multiple doses in healthy premenopausal women [J]. J Clin Pharmacol, 2003, 43(3): 243-251.
- [15] Parasrampuria D A, de Boer P, Desai-Krieger D, et al. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of RWJ 67657, a specific p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor: a first-in-human study [J]. J Clin Pharmacol, 2003, 43 (4): 406-413.
- [16] 凌树森. 治疗药物检测新理论与新方法[M] 北京: 中国医药科学出版社, 2002.
- [17] 黄晓晖,李 俊. 药动药效联合模型定量分析方法的 研究现状 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(11): 1205-1208.
- [18] Law F C P, 何绍雄. 药代动力学-药效学结合模型的应用进展 [J]. 国外医学: 药学分册, 2001, 8(1): 1-5.
- [19] 印晓星, 张银娣, 沈建平, 等. 美托洛尔在正常大鼠和自发性高血压大鼠体内的药代动力学-药效学结合模型 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1996, 10(2): 140-145.
- [20] Mager D E, Neutebonm B, Efthymiopoulos C, et a1. Receptor-mediated phannacokinetics and pharmacedynamics

- of interferon-β1a in monkeys [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 306(1): 262-270.
- [21] Graumlich J F, McLaughlin R G, Birkhahn D, *et al.* Carbamazepine pharmacokinetic-pharmacodynamic in genetically epilepsy-prone rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, 26(3): 305-311.
- [22] Gobburu J V, Tenhoor C, Rogge M C, et al. Pharmacokinetics/dynamics of 5c8, a monoclonal antibody to CD154 (CD40 ligend) suppression of an immune response in monkeys [J]. J Pharmacol Exp ThPr, 1998, 286(2): 925-930.
- [23] 史惠卿, 何凤慈. 药动学/药效学结合模型: 药理学研究新视角 [J]. 中国药房, 2004, 15(3): 181-183.
- [24] Derendorf H, Hochhaus G, Mollmann H, *et al.* Receptor-based pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of corticosteroids [J]. *J Clin Pharmacol*, 1993, 33(2): 115-123.
- [25] Feiberg L E, Henningsson A, Maas H, et al. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(24): 4713-4721.
- [26] Niels F M. How predictive is PK/PD for antibacterial agents [J]. Int J Anlimicrob Agents, 2002, 19(4): 333-339.
- [27] 魏敏吉,张 朴,王 珊,等.柱前衍生高效液相色谱 荧光法测定人血清和尿样中威替米星的含量 [A].中 国药理学会:第六届全国抗菌药物临床药理学术会议 [C]. 北京: 2006.
- [28] Nina I, Stefan S. Determination of gentamicin C1, C1a, and C2 in plasma and Urine by HPLC [J]. *Clinical Chemistry*, 2000, 46(6): 837-842.
- [29] Meibohm B, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic studies in drug product development [J]. J Pharm Sci, 2002, 91(1): 18-31.
- [30] Gupta S K, Ellinwood E H, Nikaido A M, *et al.* Simultaneous modeling of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of benzodiazepines [J]. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1990, 18(2): 89-102.
- [31] Furuya A, Nozawa M, Gotoh J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of TS2943, a selective non-peptide platelet glycoprotein2IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) receptor antagonist, using a nonlinear mixed effect model in dogs [J]. J Pharm Pharmacol, 2002, 54(7): 921-927.
- [32] Webb J A, Rostami-Hodjegan A, Abdul-Manap R, *et al.* Contribution of dihydrocodeine and dihydromorphine to analgesia following dihydrocodeine administration in man: a PK/PD modeling analysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52(1): 35-43.
- [33] Mould D, Chapelsky M, Aluri J, et al. A population pharmacokinetic-pharmacodynamic and logistic regression analysis of lotrafiban in patients [J]. Clin Pharmacol Ther, 2001, 69(4): 210-222.
- [34] Haidar S H, Johnson S B, Fossler M J, et al. Modeling the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a unique oral hypoglycemic agent using neural networks [J]. Pharm Res, 2002, 19(1): 87-91.