

## 基于生理驱动的生理药动学模型建立及其预测能力研究

黄 聪<sup>1,2</sup>, 王洋洋<sup>2</sup>, 刘雁飞<sup>3</sup>, 周靖杰<sup>3</sup>, 何 新<sup>1,2\*</sup>

1. 广东药科大学 中药学院, 广东 广州 510006

2. 天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

3. 天津天堰科技股份有限公司, 天津 300384

**摘要:** 目的 基于生理驱动建立生理药动学(PBPK)模型,以酒石酸美托洛尔缓释片、氨茶碱缓释片、吲达帕胺缓释片和奥美拉唑肠溶片为工具药进行模型预测准确性考察。方法 将氨茶碱缓释片、酒石酸美托洛尔缓释片、奥美拉唑肠溶片、吲达帕胺缓释片的相关参数带入生理驱动V1.0平台,预测血药浓度,计算药动学参数。雄性Beagle犬ig受试药物1片(吲达帕胺缓释片1.5 mg、奥美拉唑肠溶片60 mg、酒石酸美托洛尔缓释片50 mg、氨茶碱缓释片100 mg),于给药前和给药后0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、5.0、7.0、9.0、12.0、16.0、24.0、36.0、48.0 h犬前肢静脉取血;建立超高效液相色谱-三重四级杆串联质谱(UPLC-MS/MS)法检测Beagle犬血药浓度,并计算药动学参数。对血药浓度预测结果和实测结果进行相关性分析;对药动学参数进行误差分析。结果 成功建立基于生理驱动的人体及比格犬外推PBPK模型,氨茶碱缓释片、酒石酸美托洛尔缓释片、奥美拉唑肠溶片血药浓度实测值与预测值较接近,吲达帕胺缓释片的实测峰浓度低于预测值,相关系数分别为0.933 1、0.974 3、0.918 8、0.965 8。药动学参数误差分析 $C_{max}$ 误差分别为22%、27%、10%、32%,AUC误差分别为-13%、-9%、-14%、-6%, $T_{max}$ 的误差分别为-40%、-15%、25%、-110%, $t_{1/2}$ 的误差分别为-17%、-11%、-46%、52%。 $T_{max}$ 和 $t_{1/2}$ 的预测与实测值差距较大,对奥美拉唑肠溶片的预测误差均小于25%,预测准确。吲达帕胺缓释片的 $C_{max}$ 和 $t_{1/2}$ 预测误差均较大,可能是犬的消化道内的消化液的总量比人少,使难溶性药物吲达帕胺的溶解更加困难造成的。结论 基于生理驱动的PBPK模型能比较准确的预测生物药剂学分类系统(BCS)I类的酒石酸美托洛尔缓释片、氨茶碱缓释片、II类吲达帕胺缓释片和奥美拉唑肠溶片的吸收程度与药动学特征。

**关键词:** 生理驱动程序; 生理药动学模型; 药动学参数; 比格犬; 准确性预测

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)05-0822-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.005

## Research on establishment of PBPK model based on physiological engine and its prediction ability

HUANG Cong<sup>1,2</sup>, WANG Yangyang<sup>2</sup>, LIU Yanfei<sup>3</sup>, ZHOU Jingjie<sup>3</sup>, HE Xin<sup>1,2</sup>

1. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. Tellyes Scientific Inc., Tianjin 300384, China

**Abstract: Objective** Based on the physiological engine PBPK model, the prediction accuracy was evaluated with metoprolol sustained-release tablets, aminophylline sustained-release tablets, indapamide sustained-release tablets and omeprazole enteric-coated tablets as tool drugs. **Methods** The related parameters of aminophylline sustained-release tablets, metoprolol tartrate sustained-release tablets, omeprazole enteric coated tablets and indapamide sustained-release tablets were brought into the physiological driving v1.0 platform to predict the blood concentration and calculate the pharmacokinetic parameters. One tablet (indapamide 1.5 mg, omeprazole 60 mg, metoprolol tartrate 50 mg, aminophylline 100 mg) was given to male beagle dogs. Venous blood collected from dog forelimb before administration and 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 7.0, 9.0, 12.0, 16.0, 24.0, 36.0, 48.0 h after administration. A method of ultra-high performance liquid chromatography triple quadrupole tandem mass spectrometry

收稿日期: 2019-10-20

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目(2020A1515010156); 广东省普通高校人工智能重点领域专项(2019KZDZX1006); 2019年度广东省重点学科科研项目

第一作者: 黄 聪(1982—),男,彝族,博士,中药学专业。Tel: 13984341829 E-mail: huangcong236@sina.com

\*通信作者: 何 新,教授,博士生导师,研究方向中药药代动力学研究。E-mail: hexintn@163.com

(UPLC-MS / MS) was established for the determination of beagle dogs' blood drug concentration, and the pharmacokinetic parameters were calculated. The correlation between the predicted results and the measured results was analyzed, and the error of pharmacokinetic parameters was analyzed. **Results** Successfully established a human-driven human body and beagle dog extrapolation PBPK model, The predicted results of the aminophylline sustained-release tablets, omeprazole enteric-coated tablets, metoprolol sustained-release tablets and indapamide sustained-release tablets in the Beagle dog extrapolation model compared with Beagle's *in vivo* data, The correlation is 0.9331, 0.9743, 0.9188, 0.9658, The  $C_{max}$  error of the pharmacokinetic parameter error analysis were 22%, 27%, 10%, 32%, AUC errors were -13%, -9%, -14%, -6%, The error of  $T_{max}$  were -40%, -15%, 25%, -110%, The error of  $T_{1/2}$  were -17%, -11%, -46%, 52%. The difference between  $T_{max}$  and  $t_{1/2}$  were large, and the prediction error of omeprazole enteric coated tablets was less than 25%. The  $C_{max}$  and  $t_{1/2}$  prediction errors of indapamide sustained-release tablets are large, which may be caused by the fact that the total amount of digestive fluid in the digestive tract of dogs is less than that of people, making the dissolution of indapamide more difficult. **Conclusion** The PBPK model based on physiological engine could accurate predict pharmacokinetic characteristics. of the absorption with metoprolol sustained-release tablets, aminophylline sustained-release tablets (BCSI), class indapamide sustained-release tablets and omeprazole enteric-coated tablets(BCSII).

**Key words:** Physiological engine; PBPK model; pharmacokinetic parameters; Beagles; accuracy prediction

生理药动学(PBPK)模型,是指一种更符合人体真实解剖结构,更能体现药物在体内动态变化的模型。以“生理学室”代替经典模型中的隔室(房室模型)<sup>[1-4]</sup>。由于PBPK模型涉及众多生理学解剖学参数与微分方程,为了减少工作量提高运算速度,建模时通常保留主要脏器房室,减少或合并次要脏器房室<sup>[5]</sup>。这样虽然提高了操作性,但是却降低了与人体的真实性<sup>[6-7]</sup>,并不利于提高PBPK模型的准确性,限制了其运用的范围<sup>[8-10]</sup>。

精简房室建模的原因,是当前PBPK建立的平台的局限性。目前最广泛使用的建模平台有2个,一是免费的MATLAB,但是该软件只是普通数学运算软件,根本无法体现人体的复杂性与各器官的联动。另一个最贴近人体的真实情况的建模平台是GastroPlus,但该软件对人体的划分也只是停留在与药物相关的器官,无法全面地体现人体的各种组织之间的物质交换。并且该软件是闭源商业软件,价格昂贵,使用者无法根据自己的需要去改进底层代码,局限性非常大<sup>[11-14]</sup>。

生理驱动V 1.0是天津天堰公司与本课题组共同开发的一个能模拟全身各器官生理活动的开源平台,生理驱动由代表身体各种系统模块组成,例如,心血管、呼吸系统和肾脏。这些系统使用启用的集成参数模型建模,通过电路模拟来表示复杂系统模块和并进行模块之间的交互计算。能更真实完整的反映人体器官之间的相互联动,原理见图1。

本研究基于生理驱动建立PBPK模型,以酒石酸美托洛尔缓释片、氨茶碱缓释片、吡达帕胺缓释片和奥美拉唑肠溶片为工具药进行模型

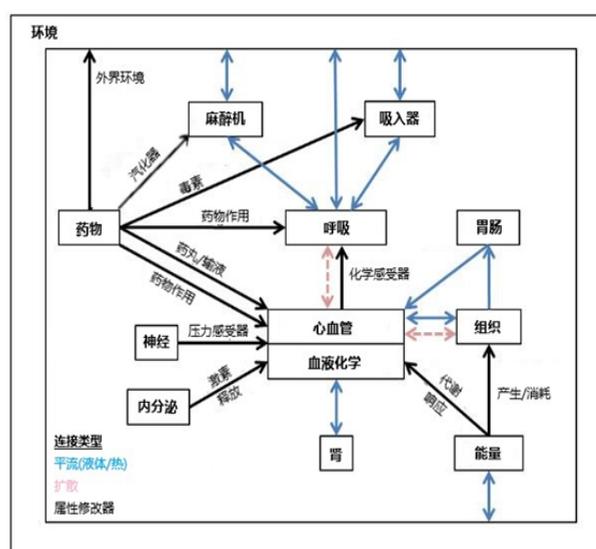


图1 生理驱动内部不同交互行为示意图

Fig. 1 Schematic diagram of different interactions within physiological engine

预测准确性考察,以期在生理驱动程序上建立一种能准确预测药物血药浓度和药动学特征的PBPK模型。

## 1 材料

### 1.1 软件

生理驱动V1.0; Windows 7; 数据库 PubChem、DrugBank。

### 1.2 仪器

液质联用仪: Waters 超高压液相色谱仪, API 5500 串联三重四级杆质谱仪; Mill-QII型超纯水器, Millipore 公司; 3K15 高速离心机, 美国 Sigma 公司; AX205 十万分之一天平, 瑞士 Mettler Toledo 公司; BP121S 万分之一天平, 德国 Sartorius 公司; XW-80A

涡旋混合器,上海沪西分析仪器厂。

### 1.3 药品

吡啶帕胺缓释片(纳催离,施维雅(天津)制药有限公司,规格 1.5 mg/片,批号 H20031281);吡啶帕胺标准品(中国食品药品检定研究院,批号 100257-200903);奥美拉唑镁肠溶片(阿斯利康制药有限公司,规格 60 mg/片,批号 1710017);奥美拉唑标准品(中国食品药品检定研究院,批号 100367-201706);酒石酸美托洛尔缓释片(托西尔康,西南药业股份有限公司,规格 50 mg/片,批号 080601);酒石酸美托洛尔标准品(中国药品生物制品检定所,批号 100084-200101);氨茶碱缓释片(阿咪康,西南药业股份有限公司,规格 100 mg/片,批号 080901);茶碱标准品(中国食品药品检定研究院,批号 100232-200405);甲醇、乙腈为色谱纯,其他为分析纯。

### 1.4 动物

雄性比格犬 6 只,清洁级,体质量(8.5±0.5) kg,购于军事医学科学院实验动物中心,实验动物生产许可证号 SCXK(京)2018-0012。

## 2 方法与结果

### 2.1 基于生理驱动 PBPK 模型的建立与预测

**2.1.1 PBPK 模型基本框架** 图2为PBPK模型的基本框架,生理药代动力学模型中将每个器官或组织定义为一个房室,他们之间由血管和血液串联起来,在血液和组织的交叉点,药物可以通过血液组织屏障出入器官或者组织,药物在每个交叉点扩散的方式有灌注限制扩散或渗透限制扩散。前者由血液流动、组织和血浆中的浓度以及分配系数决定;后者则由药物本身的化学性质决定,如解离常数  $pK_a$ 、油水分配系数  $LgP$ 、氢键数量等。

**2.1.2 组织分配系数** 扩散所需要的参数和方法由表1来实现。组织分配系数( $K_p$ )和血浆水分配系数( $K_{pu}$ )计算方法见公式(1)、(2)。

$$K_p = f_{EW} + X \times f_{IW} / Y + P \times f_{NL} / Y + (0.3 \times P + 0.7) \times f_{NP} / Y + (1/f_u - 1 - (P \times f_{NL} / Y + (0.3 \times P + 0.7) \times f_{NP} / Y)) \times PR_T / PR_B \quad (1)$$

$$K_{pu} = f_{EW} + X/Y \times f_{IW} + K_a \times APT \times X/Y + (P \times f_{NL} + (0.3 \times P + 0.7) \times f_{NP} / Y) \quad (2)$$

$f_{IW}$ -器官中细胞内液比例; $f_{EW}$ -器官中细胞外液比例; $f_{NP}$ -组织中的磷脂比例; $f_{NL}$ -组织中脂肪比例; $P$ -药物的油水分配系数; $f_u$ -血浆中游离型药物的比例; $f_{NP}$ -脂质在血浆中的比例; $PR_T/PR_B$ -游离型药物和结合型药物的比值; $APT$ 为酸性磷脂组织的浓度; $K_a$ -口服吸收率。

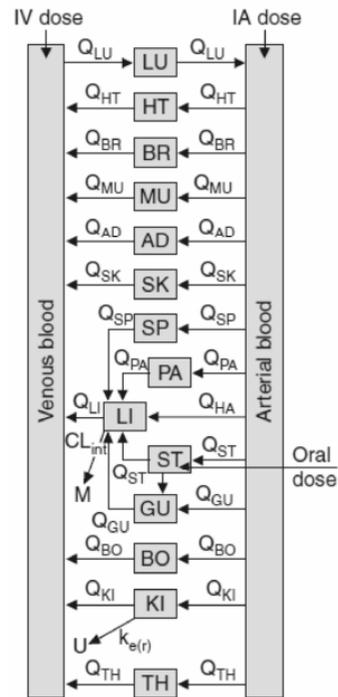


图2 PBPK 模型的原理图<sup>[15]</sup>

Fig. 2 Basic framework of PBPK model<sup>[15]</sup>

表1 组织分配系数计算方法

Table 1 Calculation method of tissue distribution coefficient

解离状态	X	Y
酸性	$1+10^{(pH_{IW}-pK_a)}$	$1+10^{(pH_P-pK_a)}$
弱碱/碱性	$1+10^{(pK_a-pH_{IW})}$	$1+10^{(pK_a-pH_P)}$
中性	1.0	1.0

X、Y-不同酸碱度药物的特性; $pK_a$ -解离常数; $pH_{IW}$ 、 $pH_P$ -药物在细胞内液和血液的解离度

X and Y - characteristics of drugs with different pH;  $pK_a$  - acidity coefficient;  $pH_{IW}$  and  $pH_P$  - dissociation degree of drug in intracellular fluid and blood

### 2.1.3 药物分配量与器官血流

$$\Delta Mt = Q \times dt \times C_v - \frac{Q \times C_t}{K_p} \quad (3)$$

$\Delta Mt$ -药物的质量; $Q$ 为血液进入器官的体积流量(mL/min); $C_v$ 是血管药物浓度( $\mu\text{g/mL}$ ); $C_t$ 为组织药物浓度; $dt$ 为血液流动的时间(min); $k_p$ 为单个药物的器官分配系数。

**2.1.4 药物清除方式** 肝脏清除率( $Cl_H$ , mL/min)计算公式见(4),肾脏清除率( $Cl_R$ )计算公式见(5)。系统清除定义为除通过肝肾以外任何机制清除药物(如呼吸、汗液等)。药物总的清除率( $Cl$ )计算公式见(6)。

$$Cl_H = (Q_H \times f_u \times Cl_1 \times BW) / (Q_H + f_u \times Cl_1 \times BW) \quad (4)$$

$$Cl_R = Cl \times BW \times dt \quad (5)$$

$$Cl = Cl_s \times BW \times dt + Cl_R + Cl_H \quad (6)$$

$Q_H$ 为肝血流(mL/min); $f_u$ 为血浆中游离型药物的比例; $Cl_i$ 为内在清除率(mL/min/kg); $BW$ 为患者体质量(kg); $cl$ 是肾脏清除速率(mL/min/kg), $dt$ 为时间(min), $Cl$ 是总清除率(mL/min), $Cl_s$ 为系统清除速率(mL/min/kg)。

**2.1.5 人体及比格犬外推模型的参数** 人体组织的分配系数与血浆蛋白结合率来源于文献<sup>[16-17]</sup>。比格犬是考察药物体内特性常用动物模型,也是FDA指定的主要的药物体内考察方法,本研究中比格犬生理数据均来源于文献<sup>[18-19]</sup>。

**2.1.6 基于生理驱动的药物预测血药浓度** 将氨茶碱缓释片、酒石酸美托洛尔缓释片、奥美拉唑肠溶片、吡达帕胺缓释片的相关参数(表2)带入生理驱动模型,计算预测的血药浓度曲线。参数来源于PubChem,体内吸收率( $F_a$ )和12 h释放度数据来源于DrugBank。预测的血药浓度的药动学参数见表3。

**2.2 比格犬体内数据**

**2.2.1 色谱分离条件** 超高效液相色谱(UPLC)条件:ACQUITY UPLC BEH  $C_{18}$  色谱柱(2.1 mm×100 mm, 1.7  $\mu$ m);流动相:10 mmol/L 乙酸铵溶液(0.1%甲酸)(A)-乙腈(0.1%甲酸)(B);梯度洗脱条件如下:0~2 min 80%A, 2.2~5.8 min 45%A, 6~8.5 min 15%A, 8.7~11 min 80%A。氨茶碱、酒石酸美托洛尔、奥美拉唑、吡达帕胺检测波长分别为278、218、228、425 nm;体积流量0.3 mL/min;柱温25  $^{\circ}$ C;进样体积6  $\mu$ L。

质谱条件:API 5500 LC-MS/MS液相质谱联用仪,进样6  $\mu$ L。离子源参数设置如下:气帘气(CUR)241.32 kPa;碰撞气(CAD)48.26 kPa;离子

喷雾电压(IS)5 500 V;温度450  $^{\circ}$ C;气流1(GS1)344.74 kPa;气流2(GS2)344.74 kPa。

**2.2.2 对照品溶液的配制** 精密称定对照品,加甲醇溶解并制成100 mg/L对照品储备液,置于4  $^{\circ}$ C冰箱中保存,使用时用待测样品溶液稀释至所需浓度。精密称定内标(咖啡因)对照品1.5 mg,加甲醇溶解并制成150 mg/L的储备液,逐级稀释法配制150  $\mu$ g/L内标溶液,置于4  $^{\circ}$ C冰箱中保存。

**2.2.3 样品处理办法** 取50  $\mu$ L样品血浆,加入5  $\mu$ L内标和5  $\mu$ L 50% 甲醇水,300  $\mu$ L 乙酸乙酯,涡旋3 min,14 000 r/min离心10 min,取上清转移入干净EP管,将沉淀中再加入200  $\mu$ L 乙酸乙酯,涡旋3 min,14 000 r/min离心10 min,取上清液合并至之前上清液的EP管中,挥干上清液。残渣以50  $\mu$ L 20%乙腈水(含0.1%甲酸)复溶,进样6  $\mu$ L。

**2.2.4 专属性** 以氨茶碱为例(图3),4个待测药物和内标化合物峰形良好,无互相干扰,溶剂对待测物的检测干扰不大。

**2.2.5 标准曲线** 分别对对照品储备液用流动相逐级稀释,按“2.2.1”项下进样测定峰面积,以对照品质量浓度为横坐标,以峰面积值为纵坐标进行线性回归,得回归方程及线性范围,见表4。

**2.2.6 准确性和精密度** 分别制备低、中、高3个质量浓度的标准品溶液,进行准确度和日内、日间精密度考察,分别在0、2、4、6、8 h进样进行稳定性考察。准确度和精密度结果见表5。各化合物的精密度RSD值均在1.98%以内,准确度在98.82%~102.86%。

**2.2.7 稳定性** 吡达帕胺高、中、低质量浓度(7.98、

表2 受试药物带入PBPK模型运算所需参数

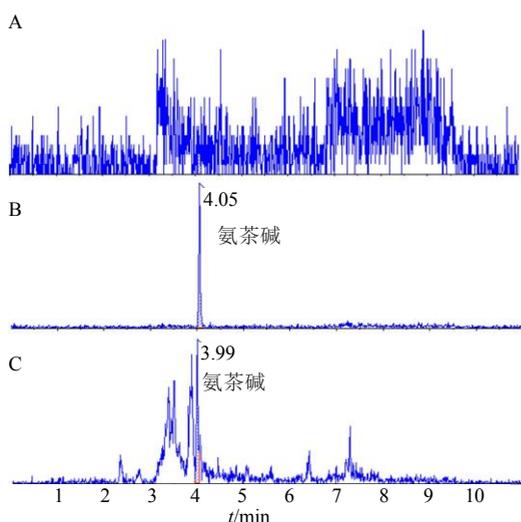
Table 2 Parameters required for test drug to be put intoPBPK model

药物	相对分子质量	氢键数量	pKa	LogP	$F_a$ /%	12 h释放度/%
氨茶碱	420.434	4	5.0	-3.0	100	100
酒石酸美托洛尔	267.369	2	9.7	1.9	100	84
奥美拉唑	191.139	1	3.9	-0.9	100	84
吡达帕胺	365.832	2	8.8	2.2	100	65

表3 各缓释制剂在比格犬外推模型中的预测药动学参数

Table 3 Predictive pharmacokinetic parameters of each sustained release preparation in beagle dogs

参数	单位	氨茶碱	酒石酸美托洛尔	奥美拉唑	吡达帕胺
$T_{max}$	h	2.26±0.33	1.99±0.14	2.33±0.64	4.19±0.89
$C_{max}$	$\mu$ g·mL <sup>-1</sup>	5.29±0.23	0.21±0.10	1.35±0.18	1.29±0.31
$t_{1/2}$	h	4.26±1.06	4.82±0.61	3.52±1.13	6.57±0.74
AUC <sub>0-∞</sub>	$\mu$ g·mL <sup>-1</sup> ·h	42.68±2.76	4.13±0.71	7.88±0.66	18.95±1.43



A-空白溶剂;B-空白溶剂加入混标和内标;C-样品

A-blank solvent; B-blank solvent added mixed standard and internal standard; C-sample

图3 氨茶碱液相色谱图

Fig. 3 MRM chromatogram of of aminophylline by LC-MS/MS

表4 不同缓释制剂标准曲线

Table 4 Standard curve of drugs

药品	回归方程	r值	线性范围/ ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )
氨茶碱	$y=0.0679x-0.0003$	0.9999	0.50~20.01
酒石酸美托洛尔	$y=0.0044x+0.0081$	0.9998	20.70~207.00
奥美拉唑	$y=6.933x-2.958.2$	0.9998	1.06~46.65
吲达帕胺	$y=38.096x+3.257.8$	0.9991	0.88~21.00

表5 4种药物的准确度和精密度测定结果( $n=3$ )Table 5 Accuracy and precision for determination of four drugs ( $n=3$ )

药物	质量浓度/ ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	准确度/%	精密度RSD%	
			日内	日间
吲达帕胺	7.98	102.86±0.88	0.86	1.13
	1.99	101.84±0.71	0.68	0.61
	0.12	98.82±1.95	1.98	1.65
奥美拉唑	50.50	99.39±0.56	1.58	1.95
	12.62	101.71±0.38	1.71	1.02
	3.16	102.09±0.27	1.90	1.38
酒石酸 美托洛尔	216.00	99.68±2.21	1.85	1.88
	54.00	101.85±1.36	1.03	1.22
氨茶碱	13.50	101.58±1.25	0.87	1.95
	202.00	100.61±0.12	1.02	1.39
	50.50	99.24±0.07	0.58	1.11
	12.63	101.63±2.03	1.07	1.28

1.99、0.12  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )于1、2、4、8 h 药物剩余(102.69±1.68)%、(98.44±0.52)%、(98.43±0.52)%、奥美拉唑高、中、低质量浓度(50.500、15.150、7.575  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )于各时间点药物剩余(97.56±1.48)%、(98.45±0.63)%、(98.84±0.56)%、酒石酸美托洛尔高、中、低质量浓度于各时间点药物剩余(100.05±2.83)%、(98.79±1.95)%、(101.42±1.12)%、氨茶碱高、中、低质量浓度(202、50.50、12.625  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )于各时间点药物剩余(101.69±1.58)%、(100.44±0.82)%、(99.47±0.42)%、表明吲达帕胺、奥美拉唑、酒石酸美托洛尔、氨茶碱在溶出介质中8 h内稳定性,符合要求。

**2.2.8 给药方案和血样采集** 采用单剂量实验方案,6只雄性Beagle犬,实验前12 h开始禁食。ig受试药物1片(吲达帕胺缓释片1.5 m、奥美拉唑肠溶片60 mg、酒石酸美托洛尔缓释片50 mg、氨茶碱缓释片100 mg)。每次给药后洗脱期为7 d;取血点设计如下所示:给药前0 h和给药后0.5、1.0、1.5、2、3、4、5、7、9、12、16、24、36、48 h于前肢静脉取血;每个时间点的取血量为2 mL,置于1%肝素抗凝的干燥带塞玻璃离心管,以4 000 r/min,4 °C的条件下离心10 min,取上清液置于-20 °C冰箱保存,待用。

**2.2.9 数据处理** 体内血药浓度数据采用Phoenix WinNonlin version 6.1 (Pharsight Co., Ltd, USA)药动学软件处理。比格犬内4种药物血药浓度曲线的药动学参数见表6。

### 2.3 血药浓度实测值与预测值关系

图4为血药浓度预测值与实验值的直观对比结果,从图中可以看出氨茶碱、酒石酸美托洛尔、奥美拉唑肠溶片3种缓释片血药浓度实测值与预测值较接近。吲达帕胺缓释片的实测峰浓度低于预测值,这可能跟无法反映吲达帕胺是难溶性药物,造成吸收的量小的性质有关。

所有的预测结果均作残差分析和2倍因子分析,残差较均匀分布在X轴的两侧,并且残差较小,预测的结果残差良好。所有预测值均在1/2倍和2倍体内实测值之间,模型具有较好的预测能力。

### 2.4 血药浓度预测值与实测值回归分析

用PBPK模型预测值与体内实测值作相关性分析,氨茶碱缓释片、奥美拉唑肠溶片、酒石酸美托洛尔缓释片、吲达帕胺缓释片均显示出良好的相关性,相关系数分别为0.933 1、0.974 3、0.918 8、0.965 8。结果见图5。

表6 4种缓释片单剂量给予比格犬后体内药动学参数(n=6)

**Table 6 Pharmacokinetic parameters of each sustained-release tablet in a single dose of beagle dogs (n=6)**

参数	单位	氨茶碱缓释片	酒石酸美托洛尔缓释片	奥美拉唑肠溶片	吲达帕胺缓释片
$T_{max}$	h	3.17±0.82	1.50±0.44	2.67±0.58	8.8±1.64
$C_{max}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	4.11±0.18	0.19±0.04	0.98±0.11	0.88±0.12
$t_{1/2}$	h	4.99±1.17	7.03±4.44	3.91±1.08	3.15±0.43
$AUC_{0-\infty}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$	48.38±9.02	4.69±0.78	8.56±0.36	20.13±3.48

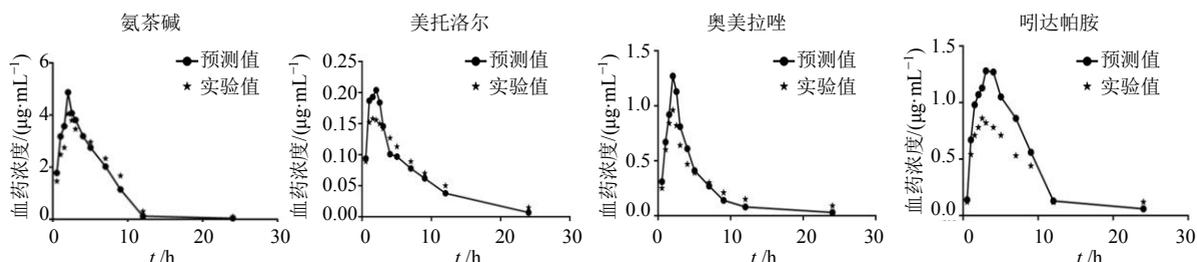


图4 在比格犬内4种缓释制剂血药浓度的预测值与实验值

Fig. 4 Predicted and experimental values of blood drug concentration of four sustained-release preparations in beagle dogs

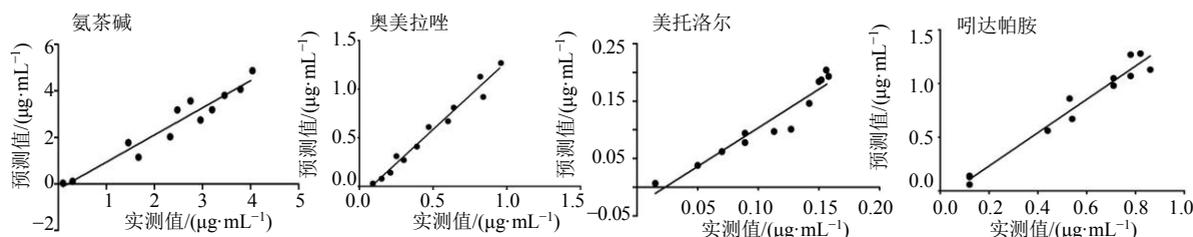


图5 4种缓释制剂比格犬血药浓度预测值与实测值的回归分析

Fig. 5 Regression analysis of predicted and measured values of four sustained-release preparations in Beagle dogs

2.5 药动学参数误差分析

4种制剂中除了吲达帕胺缓释片的 $C_{max}$ 的预测误差为32%、奥美拉唑肠溶片预测误差为27%，其他药物AUC、 $C_{max}$ 的预测误差均未超过25%；对于 $T_{max}$ 和 $t_{1/2}$ 的预测，与实测值差距较大，其中对奥美拉唑肠溶片的预测误差均小于25%，预测准确。吲达帕胺缓释片的 $C_{max}$ 和 $t_{1/2}$ 预测误差均较大，这可能是犬的消化道内的消化液的总量比人少，使难溶性药物吲达帕胺的溶解更加困难造成的。结果见表7~10。

表7 比格犬内氨茶碱缓释片预测值与实测值误差分析

Table 7 Error analysis of predicted and measured values of aminophylline in beagle dogs

参数	单位	实测值	预测值	预测误差/%
$T_{max}$	h	3.17	2.26	-40
$C_{max}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	4.11	5.29	22
$t_{1/2}$	h	4.99	4.26	-17
$AUC_{0-\infty}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$	48.38	42.68	-13

3 讨论

在本研究中，使用生理驱动的PBPK模型预测了生物药剂学分类系统(BCS)I类的氨茶碱缓释片

表8 比格犬内酒石酸美托洛尔缓释片预测值与实测值误差分析

Table 8 Error analysis of predicted and measured values of metoprolol in beagle dogs

参数	单位	实测值	预测值	预测误差/%
$T_{max}$	h	1.50	1.99	25
$C_{max}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.19	0.21	10
$t_{1/2}$	h	7.03	4.82	-46
$AUC_{0-\infty}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$	4.69	4.13	-14

表9 比格犬内奥美拉唑肠溶片预测值与实测值误差分析

Table 9 Error analysis of Omeprazole predicted and measured values in beagle dogs

参数	单位	实测值	预测值	预测误差/%
$T_{max}$	h	2.67	2.33	-15
$C_{max}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.98	1.35	27
$t_{1/2}$	h	3.91	3.52	-11
$AUC_{0-\infty}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$	8.56	7.88	-9

和酒石酸美托洛尔缓释片、BCS II类的奥美拉唑肠溶片和吲达帕胺缓释片在体内的血药浓度时间曲线和药动学参数。根据FDA指南规定<sup>[20]</sup>，预测模型

表10 比格犬内呋达帕胺缓释片预测值与实测值误差分析

Table 10 Error analysis of Indapamide predicted and measured values in beagle dogs

参数	单位	实测值	预测值	预测误差/%
$T_{\max}$	h	8.80	4.19	-110
$C_{\max}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.88	1.29	32
$t_{1/2}$	h	3.15	6.57	52
$\text{AUC}_{0-\infty}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$	20.13	18.95	-6

测试药物和参比药物误差不超过25%为预测准确,除奥美拉唑肠溶片和呋达帕胺缓释片的 $C_{\max}$ 略高以外, $\text{AUC}$ 、 $C_{\max}$ 的预测误差均未超过25%,说明对4种制剂的吸收程度的预测较准确。对于 $T_{\max}$ 和 $t_{1/2}$ 的预测,差距较大,奥美拉唑肠溶片的预测误差均小于25%,预测准确。在FDA研究报告中,长效制剂吸收程度无差异的前提下,吸收速率( $T_{\max}$ )的差异对临床效果差异的影响并不重要<sup>[20-21]</sup>。呋达帕胺缓释片的 $C_{\max}$ 和 $t_{1/2}$ 预测误差均较大,误差原因可能是犬的消化道内的消化液的总量比人少,使难溶性药物呋达帕胺的溶解更加困难造成的。目前生理驱动对某制剂的特殊体内现象缺乏针对性的设计,这也是本课题组将在今后的研究中需要改进的地方。

基于生理驱动的PBPK模型是能比较准确的预测BCS I、II的药动学特征和生物药剂学性质的,这说明模型能比较准确地预测受试药物的吸收程度,为以后药物的体内过程与药动学特征预测,建立了新的方法。

#### 参考文献

- [1] Jones H M, Gardner I B, Watson K J. Modelling and PBPK simulation in drug discovery [J]. AAPS J, 2009, 11 (1): 155-166.
- [2] Kostewicz E S, Aarons L, Bergstrand M, et al. PBPK models for the prediction of *in vivo* performance of oral dosage forms [J]. Eur J Pharm Sci, 2014, 57(1): 300-321.
- [3] Garg A, Balthasar J P. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model to predict IgG tissue kinetics in wild-type and FcRn-knockout mice [J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2007, 34(5): 687-709.
- [4] Price P S, Conolly R B, Chaisson C F, et al. Modeling interindividual variation in physiological factors used in PBPK models of humans [J]. Crit Rev Toxicol, 2003, 33 (5): 469-503.
- [5] Verwei M, van Burgsteden J A, Krul C A, et al. Prediction of *in vivo* embryotoxic effect levels with a combination of *in vitro* studies and PBPK modelling [J]. Toxicol Lett, 2006, 165(1): 79-87.
- [6] Davda J, Jain M S, Gwilt P, et al. A physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model to characterize and predict the disposition of monoclonal antibody CC49 and its single chain Fv constructs [J]. Int Immunopharmacol, 2008, 8(3): 401-413.
- [7] Cortright K A, Wetzlich S E, Craigmill A L. A PBPK model for midazolam in four avian species [J]. J Vet Pharmacol Ther, 2010, 32(6): 552-565.
- [8] Björkman S. Prediction of drug disposition in infants and children by means of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling: theophylline and midazolam as model drugs [J]. Br J Clin Pharmacol, 2005, 59(6): 691-704.
- [9] El-Masri H A, Kenyon E M. Development of a human physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for inorganic arsenic and its mono- and di-methylated metabolites [J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2008, 35 (1): 31-68.
- [10] Sarangapani R. Route-specific differences in distribution characteristics of octamethylcyclotetrasiloxane in rats: analysis using PBPK models [J]. Toxicol Sci, 2003, 71(1): 41-52.
- [11] Lu C, Holbrook C M, Andres L M. The implications of using a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for pesticide risk assessment [J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(1): 125-130.
- [12] Leong R, Vieira M, Zhao P. Regulatory experience with physiologically based pharmacokinetic modeling for pediatric drug trials [J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91 (5): 926-931.
- [13] Charnick S B, Kawai R, Nedelman J R, et al. Perspectives in pharmacokinetics. Physiologically based pharmacokinetic modeling as a tool for drug development [J]. J Pharmacokinet Biopharm, 1995, 23(2): 217-229.
- [14] Bois F Y, Jamei M, Clewell H J. PBPK modelling of inter-individual variability in the pharmacokinetics of environmental chemicals [J]. Toxicol, 2010, 278(3): 256-267.
- [15] Peters D S A. Evaluation of a generic physiologically based pharmacokinetic model for lineshape analysis [J]. Clin Pharmacokinet, 2008, 47(4): 261-275.
- [16] Trudy R, Malcolm R. Physiologically based pharmacokinetic modelling 2: predicting the tissue distribution of acids, very weak bases, neutrals and zwitterions [J]. J Pharm Sci, 2006, 95(6): 1238-1257.

- [4] 连芬萍,高飞,杨爱英,等.两种冲管方法对3种药物冲管液量的影响[J].护理研究,2018,32(4):655-657.
- [5] 侯新,牟稷征,王丽霞.丹参类注射液冲管液安全剂量探索[J].临床药物治疗杂志,2017,15(9):28-31.
- [6] 常琦,卢熙奎,张晓玲,等.痰热清注射液用法与安全性评估[J].临床医药文献电子杂志,2015,2(3):500,502.
- [7] 温宇凤,毛斌妹,申桂兰,等.冲管对中西药之间药品不良反应发生率的影响[J].华夏医学,2013,26(5):967-969.
- [8] 李静.输液组间生理盐水冲管可降低药物不良反应的发生[J].医学信息:下旬刊,2011,24(9):5918.
- [9] 王新宇.一次性使用输液器的抽验检验[J].医疗装备,2016,29(7):107-108.
- [10] 朱波,宋佳丽,胡显峰.一次性使用输液器质量检验分析[J].黑龙江医药,2014,27(4):778-780.

---

(上接第828页)

- [17] Rodgers T, Leahy D, Rowland M. Physiologically based pharmacokinetic modeling 1: predicting the tissue distribution of moderate-to-strong bases [J]. J Pharmaceut Sci, 2005, 94(6): 156-159.
- [18] 刘运忠,龚宝勇,罗甜仪,等. Beagle 犬的基础数据 [J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(3): 60-63.
- [19] 刘启德,许庆文,欧卫平. Beagle 犬的生物学特性及在药理毒理试验中的应用 [J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(2): 91-94.
- [20] FDA. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations [S]. 2013.
- [21] FDA. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence [S]. 2011.