

PHYSIOLOGICALLY-BASED PHARMACOKINETIC(PBPK)
MODELING AND SIMULATIONS
Principles, Methods, and Applications in the Pharmaceutical Industry

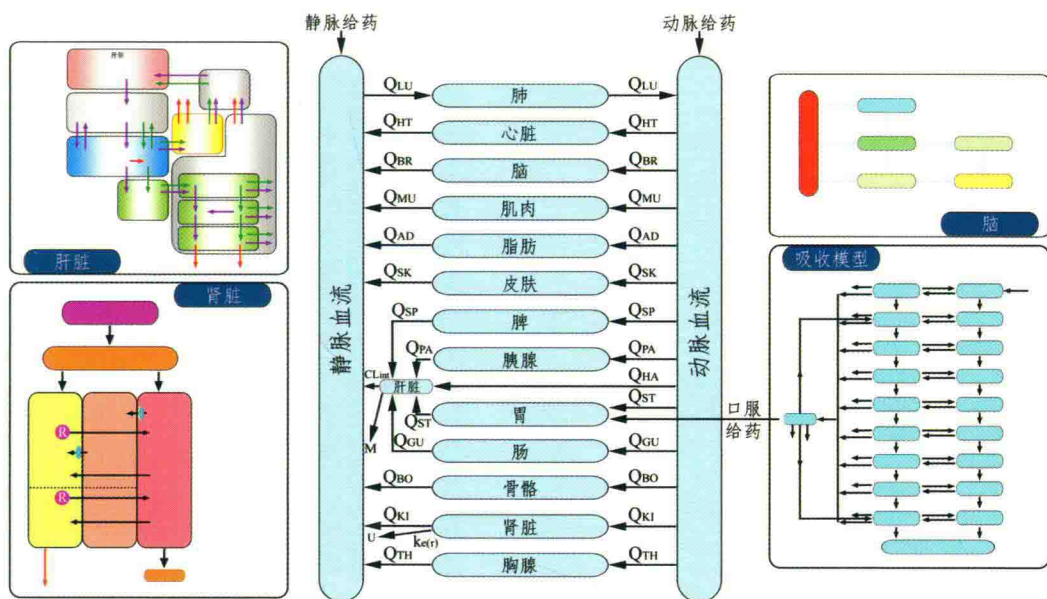


基于生理的药物动力学(PBPK)建模与模拟

原理、方法及在医药工业中的应用

(印) 希拉·安妮·彼得斯 著
(Sheila Annie Peters)

张振清 王晋 张文鹏 主译



PHYSIOLOGICALLY-BASED PHARMACOKINETIC(PBPK)
MODELING AND SIMULATIONS
Principles,Methods,and Applications in the Pharmaceutical Industry

基于生理的药物动力学(PBPK)建模与模拟

原理、方法及在医药工业中的应用

(印) 希拉·安妮·彼得斯 著
(Sheila Annie Peters)

张振清 王晋 张文鹏 主译



化学工业出版社

· 北京 ·

Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulations: Principles, Methods, and Applications in the Pharmaceutical Industry by Sheila Annie Peters.

ISBN 978-0-470-48406-7

Copyright© 2012 by John Wiley&Sons. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by John Wiley&Sons, Inc.

本书中文简体字版由 John Wiley&Sons, Inc. 授权化学工业出版社独家出版发行。未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分, 违者必究。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2014- 1272 未粘贴防伪标签销售的图书视为非法图书。

图书在版编目 (CIP) 数据

基于生理的药物动力学 (PBPK) 建模与模拟: 原理、方法及在医药工业中的应用/(印) 希拉·安妮·彼得斯 (Sheila Annie Peters) 著; 张振清, 王晋, 张文鹏主译. —北京: 化学工业出版社, 2018. 3

书名原文: Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulations: Principles, Methods, and Applications in the Pharmaceutical Industry

ISBN 978-7-122-31514-4

I. ①基… II. ①希…②张…③王…④张… III. ①药物代谢动力学-建模系统②药物代谢动力学-模拟系统
IV. ①R969. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 026582 号

责任编辑: 陈燕杰

文字编辑: 焦欣渝

责任校对: 王素芹

装帧设计: 韩 飞

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装: 中煤 (北京) 印务有限公司

710mm×1000mm 1/16 印张 21½ 字数 415 千字 2018 年 8 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 199.00 元

版权所有 违者必究

本书译者

主 译 张振清 王 晋 张文鹏

翻译人员 (以姓氏笔画排序)

王 晋 刘 倩 李京峰 李 峥 李敬来

吴 漫 宋心怡 张天宏 张文鹏 张振清

孟志云 董晓娜 廖 沙

译者前言

本书英文版原著由阿斯利康公司 (AstraZeneca) 科学家希拉·安妮·彼得斯博士著, 威立 (Wiley) 国际出版公司于 2012 年出版。在短短的几年里, 这本书受到国内外药学界同行的高度重视, 无论是在科学研究论文、教学资料还是在学术交流报告中均被大量参考和引用, 在引导学科专业发展上发挥了重要作用。

在新药研发这一纷繁复杂的过程中, 药物动力学研究贯穿于从药物发现直到临床应用的整个过程, 已成为新药研究深度的重要标志之一。随着药物动力学研究内容的不断扩展和深入, 建立并产生了很多新的药物动力学模型。基于生理的药物动力学模型是近几年来药物动力学研究的热点领域之一。它以生理学的隔室代替了经典的房室模型, 更能真实具体地阐述药物及其代谢产物在体内的动态变化状况。这一模型已被广泛应用于药物发现和开发的不同阶段, 同时, 在种属间药代性质的模拟外推、群体药物动力学、药物相互作用、药物动力学/药效动力学 (PK/PD) 等研究方向中也显示出其独特优势。

本书内容分为两部分, 共包含 15 个章节。第 I 部分的 10 个章节详细阐述了 PB/PK 模型的原理和方法, 第 II 部分具体介绍了模型在药物研究中的应用。为了适应更多学者的需求, 书中包括一系列重要的学习工具, 例如章后的关键词列表, 便于读者参考和查询, 更为初学者带来了极大方便。

在此前的研究工作中, 我们研究团队较早地与国内外同行一起讨论和学习了 PB/PK 模型方面的知识。这本书中的内容对我们的研究工作起到了较大的启发与帮助作用。通过对本书的翻译, 我们又一次全面系统地学习了相关知识, 受益匪浅。在对本书的翻译过程中, 我们尽力将原书的精髓正确、完整地展现出来, 但由于我们的水平和精力有限, 难免会存在疏漏及其他不足之处, 希望读者给予批评指正并提出宝贵意见。

在此, 感谢参加翻译的全体同事!

译者于北京
2018 年 6 月

原著前言

近十多年来，对基于生理的药物动力学（PBPK）模型的认识日益增加，在制药行业的应用愈加广泛。随着生物医药企业对该模型工具在其研发链条中从早期先导化合物发现到临床研发各阶段的各种需求不断增长，各种商业工具软件起到了日益重要的作用。这些软件可以帮助 PBPK 模型专业知识与技能不足的研发人员顺利使用这一模型工具。然而，如果使用者不能充分理解 PBPK 模型中一些重要的原理以及潜在的基本假设，势必会导致对 PBPK 模型模拟结果的误解或者过度解读等情况。因此，当下医药企业面临的挑战是培养、训练其研发人员能够在项目研发的整个价值链中有效使用 PBPK/PD（药效学）模型。而在将来，教育机构应当能够担负责任来培养具有一定模型工具使用能力的人员。鉴于 PBPK 模型的复杂性，对于完全没有基础或基础薄弱的初学者来说，充分理解模型结构并理解其局限性并不容易。PBPK 相关领域教科书的缺乏进一步增加了初学者的难度。希望这本书能够成为获取 PBPK 模型的原理、方法及应用领域相关知识的主要基础读本，同时，能够展现出这一未被充分认识与发掘的工具所具有的力量。本书将主要聚焦于 PBPK 模型在医药领域中的应用，在环境毒理和人类健康风险评估领域中的应用此前已有出版著作涉及。

本书所面对的读者除医药工业领域的科研人员与建模人员以外，还包括学术机构中相关领域的学生和研究人员。本书还为医药工业研发经理们快速了解在药物研发价值链中应用 PBPK 模型所能带来的优势提供了一个简洁途径。研发管理层对 PBPK 模型原理的了解有助于他们对模型的接受及认可，从而在管理层面形成对 PBPK 模型更有效的支持。希望本书能够同时满足不同需求层次的读者，既包括那些仅期望能够对 PBPK 模型的应用有大致了解，并不需要对其内在原理方法有深入理解的一般性读者，也包括那些希望能够建立新模型的专业研发人员。本书易于被广大读者接受，阅读本书并不需要特定领域的专业知识。

对于专业研发人员，详尽的参考文献书目有助于全面理解书中发展的各种概念。大量形象的插图更有助于对各个概念的掌握，同时也可以帮助读者对本书的

主题思想获得更为深入的理解。

本书包括两部分。第 I 部分详细并系统性地介绍了对小分子药物或生物药物的药物动力学过程、个体间差异以及药物相互作用进行生理模型建模的原理。第 II 部分向读者展示了在药物研发价值链中应用 PBPK 模型的强大作用。

希拉·安妮·彼得斯
SHEILA ANNIE PETERS

原著

本书献给长久以来一直都信任我的父母、朋友，以及艾尔弗雷德·克里斯蒂娜。

原著致谢

感谢 Bernd Meibohm 以及我在阿斯利康公司的同事，他们帮助我审核了各章内容。他们是：Balaji Agoram, Ulf Bredberg, James Bird, Hugues Dolgos, Ulf Eicsson, Marcus Friden, Rasmus Jansson Löfmark, Martin Hayes, Sarah Kelly, Maria Learoyd, James Tucker, Pete Webborn 和 Anna Lena Ungell。我还要对做了大量工作的 Tony Johansson 表示深深的感谢，他积极的态度与努力的工作使本书有了优美的附图。同时，这一工作的完成也离不开我的朋友与家人一如既往的支持。

希拉·安妮·彼得斯

第 I 部分 原理与方法

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| 第 1 章 制药工业中的模型 | 3 |
| 1.1 前言 | 3 |
| 1.2 建模方法 | 4 |
| 1.3 使模型融入药物研发流程的效果最大化所需要采取的步骤 | 7 |
| 1.4 本书涉及范围 | 7 |
| 关键词 | 9 |
| 参考文献 | 11 |
| 第 2 章 基于生理的药物动力学模型 | 12 |
| 2.1 前言 | 12 |
| 2.2 生理学建模实例 | 13 |
| 2.3 医药工业对生理模型的需求 | 13 |
| 2.4 器官的房室模型 | 14 |
| 2.5 药物动力学中自上而下和自下而上的建模方法 | 14 |
| 参考文献 | 15 |
| 第 3 章 药物动力学基础简述 | 16 |
| 3.1 简介 | 16 |
| 3.2 给药途径 | 17 |
| 3.3 药物处置 | 17 |
| 3.3.1 吸收 | 17 |
| 3.3.2 血浆蛋白结合, 血液-血浆比率 | 18 |
| 3.3.3 分布、消除、半衰期和清除率 | 21 |
| 3.3.4 转运体在 ADME 中的作用 | 26 |
| 3.4 线性和非线性药物动力学 | 29 |
| 3.5 稳态药物动力学 | 29 |
| 3.6 剂量预测 | 32 |

| | |
|---|-----------|
| 3.7 药物发现中成功的 PK 优化 | 33 |
| 关键词 | 35 |
| 参考文献 | 35 |
| 第 4 章 药物吸收的生理模型 | 38 |
| 4.1 引言 | 39 |
| 4.2 药物吸收与肠道生物利用度 | 39 |
| 4.2.1 溶解度与溶出度 | 39 |
| 4.2.2 药物的渗透性：细胞转运、细胞间旁路转运与载体介导的转运通路 | 44 |
| 4.2.3 从屏障到跨膜转运——肠腔中降解、外排与肠道代谢 | 46 |
| 4.3 影响药物吸收与肠道生物利用度的因素 | 49 |
| 4.3.1 影响药物口服吸收的生理因素与种属间的生理差异 | 49 |
| 4.3.2 药物自身的相关影响因素 | 54 |
| 4.3.3 剂型相关的影响因素 | 54 |
| 4.4 药物被动渗透率与溶解度的计算机模拟预测 | 57 |
| 4.4.1 渗透性的计算机模型 | 57 |
| 4.4.2 溶解度的计算机模型 | 57 |
| 4.5 药物渗透性、溶解度、肠腔稳定性、外排及肠道代谢性质的测定 | 58 |
| 4.5.1 药物渗透性的体外、在体与体内测试 | 58 |
| 4.5.2 热力学溶解度与平衡溶解度的测定 | 63 |
| 4.5.3 肠腔中稳定性 | 63 |
| 4.5.4 药物外排 | 63 |
| 4.5.5 研究与预测肠代谢的体外模型 | 64 |
| 4.6 吸收模型 | 66 |
| 关键词 | 70 |
| 参考文献 | 71 |
| 第 5 章 组织分布生理模型 | 76 |
| 5.1 引言 | 76 |
| 5.2 外源物质组织分布的影响因素 | 77 |
| 5.2.1 生理因素和种属间生理差异 | 78 |
| 5.2.2 化合物因素 | 84 |
| 5.3 组织分配系数计算机模型 | 84 |

| | | |
|--------------|---------------------------------------|------------|
| 5.4 | 表示组织分布速度和程度的参数测定 | 88 |
| 5.5 | 药物分布的生理模型 | 92 |
| 5.6 | 作用位点药物浓度 | 93 |
| | 关键词 | 94 |
| | 参考文献 | 95 |
| 第 6 章 | 药物代谢和排泄的生理模型 | 98 |
| 6.1 | 引言 | 98 |
| 6.2 | 影响外源性化学物质在机体内代谢和排泄的因素 | 99 |
| 6.3 | 肝胆消除和肾脏排泄模型 | 101 |
| 6.3.1 | 计算机模型 | 101 |
| 6.3.2 | 肝脏代谢的体外模型 | 102 |
| 6.3.3 | 转运体的体外模型 | 104 |
| 6.4 | 生理模型 | 111 |
| 6.4.1 | 药物原形和代谢产物的肝胆消除 | 111 |
| 6.4.2 | 肾排泄 | 115 |
| | 参考文献 | 117 |
| 第 7 章 | 全身通用的基于生理的药物动力学模型 | 125 |
| 7.1 | 引言 | 125 |
| 7.2 | 全身通用的 PBPK 模型结构 | 126 |
| 7.3 | 模型假设 | 128 |
| 7.4 | PBPK 商业软件 | 129 |
| | 参考文献 | 130 |
| 第 8 章 | 变异性、不确定度、灵敏度分析 | 131 |
| 8.1 | 引言 | 131 |
| 8.2 | 不确定性分析的必要性 | 132 |
| 8.3 | 生理、解剖、酶和转运体变异性来源 | 132 |
| 8.4 | 蒙特卡罗模拟用于不确定性和群体变异建模 | 136 |
| 8.5 | 灵敏度分析 | 139 |
| 8.6 | 结论 | 140 |
| | 关键词 | 141 |
| | 参考文献 | 142 |
| 第 9 章 | 用 PBPK 模型对药物-药物相互作用风险的评估 | 148 |
| 9.1 | 引言 | 148 |
| 9.2 | 药物-药物相互作用的影响因素 | 150 |

| | | |
|-------|-------------------------------------|-----|
| 9.3 | 评价药物-药物相互作用的体外方法 | 153 |
| 9.3.1 | 潜在的 DDI 激动药 | 153 |
| 9.3.2 | 潜在的 DDI 受试药 | 155 |
| 9.4 | 评价药物-药物相互作用的静态模型 | 156 |
| 9.5 | 评价药物-药物相互作用的 PBPK 模型 | 158 |
| 9.5.1 | 抑制剂和诱导剂缺失时 DDI 受试药 (V) 的内在清除率 | 158 |
| 9.5.2 | 抑制剂存在下 DDI 受试药 (V) 的内在清除率 | 159 |
| 9.5.3 | 受 MBI 抑制的酶亚型丰度的时间依赖的变化 | 159 |
| 9.5.4 | 诱导剂存在时 DDI 受试药的内在清除率 | 160 |
| 9.6 | PBPK 模型和静态模型用于药物-药物相互作用评价的比较 | 161 |
| | 关键词 | 164 |
| | 参考文献 | 164 |

第 10 章 生物制品药物的基于生理的药物动力学 170

| | | |
|--------|--|-----|
| 10.1 | 引言 | 171 |
| 10.2 | 治疗性蛋白质 | 171 |
| 10.2.1 | 肽类和蛋白质类 | 171 |
| 10.2.2 | 单克隆抗体类 | 173 |
| 10.3 | 治疗性蛋白质的药物动力学 | 176 |
| 10.3.1 | 肽类和蛋白质类 | 177 |
| 10.3.2 | 单克隆抗体类 | 183 |
| 10.4 | 治疗性蛋白质的 PBPK/PD 模型 | 187 |
| 10.4.1 | 治疗性蛋白质 PBPK 模型的必要性 | 187 |
| 10.4.2 | 治疗性蛋白质的生理药物动力学模型 | 188 |
| 10.4.3 | 药物动力学外推 | 194 |
| 10.4.4 | 治疗性蛋白质 PBPK 模型的应用 | 195 |
| 10.4.5 | PBPK 与药效动力学整合 | 196 |
| 10.5 | 反义寡核苷酸与 RNA 干预 | 197 |
| 10.5.1 | 反义寡核苷酸 (ASOs) | 197 |
| 10.5.2 | 核糖核酸干扰 (RNAi) | 198 |
| 10.5.3 | 反义寡核苷酸及双链 RNAs 的药物动力学 | 199 |
| 10.5.4 | 设计和修饰 ASOs 以改进靶点亲和力和 PD: 第一、第二与第三代 ASOs | 200 |
| 10.5.5 | PK/PBPK 模型和 PD 模型的整合 | 203 |
| | 关键词 | 203 |

| | |
|------------|-----|
| 参考文献 | 206 |
|------------|-----|

第 II 部分 在制药工业中的应用

| | |
|---|------------|
| 第 11 章 数据整合与灵敏度分析 | 213 |
| 11.1 引言 | 213 |
| 11.2 用 PBPK 模型进行数据整合的实例 | 214 |
| 11.3 PBPK 模型的灵敏度分析实例 | 216 |
| 参考文献 | 219 |
| 第 12 章 假设的形成与药物动力学预测 | 220 |
| 12.1 引言 | 220 |
| 12.2 药物动力学曲线的 PBPK 模拟用于假设的形成和检验 | 221 |
| 12.2.1 方法学 | 221 |
| 12.2.2 体内溶解度 | 223 |
| 12.2.3 胃排空延迟 | 225 |
| 12.2.4 小肠损失的局部变异: 肠壁代谢、小肠外流和肠腔降解 | 227 |
| 12.2.5 肠肝循环 | 229 |
| 12.2.6 药物代谢酶的抑制作用 | 230 |
| 12.2.7 肝脏摄取的抑制作用 | 231 |
| 12.2.8 肝胆外流的抑制作用 | 234 |
| 12.3 药物动力学预测 | 235 |
| 12.3.1 从临床前数据对人体的预测 | 235 |
| 12.3.2 临床开发中的药物动力学预测 | 236 |
| 参考文献 | 237 |
| 第 13 章 PBPK 与药效学的整合 | 241 |
| 13.1 引言 | 242 |
| 13.2 药效学原理 | 242 |
| 13.2.1 药理学靶点与药物作用 | 242 |
| 13.2.2 功能性适应过程: 耐受性、敏化与反弹 | 245 |
| 13.3 药效学建模 | 247 |
| 13.3.1 浓度-效应、剂量-响应曲线和 S 形 E_{\max} 模型 | 247 |
| 13.3.2 基于机制的 PD 建模 | 253 |
| 13.3.3 简单直接作用 | 253 |
| 13.3.4 适应延迟药理响应的模型 | 258 |
| 13.3.5 适应药理响应时间非线性的模型 | 265 |

| | | |
|---------------|--|------------|
| 13.4 | 药物动力学建模：房室 PK 和 PBPK | 267 |
| 13.5 | PK 或 PBPK 与 PD 模型的整合 | 267 |
| 13.6 | PK/PD 相关性差的原因 | 270 |
| 13.7 | PK/PD 或 PBPK/PD 模型在药物发现与开发中的应用 ... | 271 |
| 13.7.1 | PBPK/PD 机制整合的需要 | 272 |
| 13.7.2 | PK/PD 或 PBPK/PD 在药物发现中的应用 | 273 |
| 13.7.3 | PK/PD 或 PBPK/PD 在药物开发中的应用 | 285 |
| 13.8 | 监管角度 | 292 |
| 13.9 | 结论 | 293 |
| | 关键词 | 293 |
| | 参考文献 | 296 |
| 第 14 章 | 基于生理的群体药物动力学建模 | 303 |
| 14.1 | 引言 | 303 |
| 14.2 | 用 PBPK 进行群体建模 | 304 |
| 14.3 | 从健康人群到目标患者人群：疾病对药物动力学的 影响 | 306 |
| 14.4 | 亚群的建模：年龄、性别、共患病和遗传学对药物动力学的 影响 | 306 |
| 14.5 | 用 PBPK/PD 进行个体化用药 | 309 |
| | 关键词 | 311 |
| | 参考文献 | 312 |
| 第 15 章 | PBPK 模型伴随药物发现与开发价值链的应用 | 316 |
| 15.1 | PBPK 模型伴随价值链的应用总结 | 316 |
| 15.2 | PBPK 建模的障碍与未来的方向 | 318 |
| | 关键词 | 319 |
| | 参考文献 | 319 |
| 附录 | | 321 |
| | 附录 A 临床前种属的生理参数 | 321 |
| | 附录 B 人体生理参数 | 324 |
| | 参考文献 | 327 |

第 I 部分

原理与方法
