

生理药代动力学模型预测抑酸药物所致药物相互作用的研究进展

王晓文^{1,2}, 何庆烽², 相小强², 韩冰^{1*}

(1. 上海市闵行区中心医院, 上海 201109; 2. 复旦大学药学院, 上海 201203)

摘要: 胃内 pH 是影响药物吸收的重要生理因素, 尤其对于弱碱性药物, 胃内 pH 的升高可能引起生物利用度下降。质子泵抑制剂、H₂受体阻滞剂、抗酸剂等抑酸药 (acid-reducing agents, ARAs) 可升高胃内 pH, 产生药物相互作用 (drug-drug interactions, DDIs), 影响疗效。生理药代动力学 (physiologically based pharmacokinetics, PBPK) 模型是研究口服药物相互作用的重要工具, 常用的有高级房室吸收和转运 (advanced compartmental absorption and transit, ACAT) 模型和高级溶出吸收和代谢 (advanced dissolution, absorption and metabolism, ADAM) 模型。在 PBPK 模拟软件中输入相关参数, 建立基础模型后, 通过调整模型参数模拟胃内 pH 的变化, 预测对药物吸收的影响, 可用于临床上给药方案的调整和新药研发过程中的候选药物筛选。本综述总结了 PBPK 模型用于预测药物吸收的理论基础及常用模型, 总结了不同 ARA 类药物对胃内 pH 的影响, 并列出了目前 PBPK 模型在预测胃内 pH 对药物吸收影响的一些应用实例。

关键词: 药物吸收; 生理药代动力学模型; 药物相互作用

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2021)08-2197-07

Physiologically-based pharmacokinetic modeling for predicting drug-drug interactions induced by acid-reducing agents

WANG Xiao-wen^{1,2}, HE Qing-feng², XIANG Xiao-qiang², HAN Bing^{1*}

(1. Central Hospital of Minhang Distract, Shanghai 201109, China; 2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China)

Abstract: Gastric pH is an important factor that affects drug absorption, as gastric pH may lead to lower bio-availability, especially for weak-base drugs. Acid-reducing agents (ARAs) such as antacids, histamine-2 receptor antagonists, and proton pump inhibitors, are susceptible to drug-drug interactions (DDIs), potentially resulting in the loss of efficacy. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling is an important tool for the evaluation of oral drug-drug interactions and the most commonly used models include the advanced comparative absorption and transport (ACAT) model and the advanced dissolution, absorption and metabolism (ADAM) model. These models can be used for adjustment of the dosage regimen and the screening of candidate drugs in drug development by simulating the change of gastric pH to predict the change in drug absorption. This review summarizes the theoretical basis, the most common PBPK models used to predict drug absorption, and the effects of different kinds of ARAs drugs on gastric pH. Some successful applications of PBPK modeling in predicting the effects of gastric pH on drug absorption are also presented.

Key words: drug absorption; physiologically based pharmacokinetic modeling; drug-drug interaction

收稿日期: 2021-02-26; 修回日期: 2021-05-14.

基金项目: 2020 年度闵行区自然科学研究课题 (2020MHZ035).

*通讯作者 Tel: 18918169079, E-mail: hbshcn@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0272

生理药代动力学 (PBPK) 模型是基于生理学机制建立的, 用以预测在人或动物体内药物的吸收、分布、代谢、排泄 (absorption, distribution, metabolism, and excretion, ADME) 特征的数学模型^[1-3]。尽管早在 1937

年 Theorell 就提出了 PBPK 的概念, 但模型中复杂的公式和数学计算限制了其应用, 直到 20 世纪 90 年代后期, 随着计算机技术的发展和生理生化数据的积累, 使得模型输入所需的 ADME 信息的收集速度和可用性得以提高^[4,5], 为 PBPK 模型的发展和实践提供了有利的条件, 应用领域也更加宽广。

1 PBPK 模型用于预测药物吸收的理论基础及模型

PBPK 模型采用“自上而下”的建模方法, 将机体的各个组织和器官视为不同的隔室, 根据人体的生理参数 (如表观分布容积、血流量、代谢酶和转运体的种类和数量等) 和药物的理化特性 (如溶解度、溶出度、渗透性、肠道渗透率等) 建立数学模型, 描述药物的体内过程以及血药浓度变化。

药物的口服生物利用度取决于药物本身的理化特性。临床前动物实验耗时且价格较高, 并且可能会由于物种差距导致预测偏差。体外实验评估化合物的溶解度、溶出度等相关特性成本效益更高, 但不能体现口服药物在体内吸收的动态过程^[6]。而 PBPK 模型是将体内胃肠道生理参数和体外化合物参数整合, 并通过经验优化模型参数^[7]后得到的动态模型。通过调整相应参数, 可用于观察剂型变化对药物吸收的影响, 模拟不同生理病理状态下患者 PK 的变异性^[8]。相比临床试验, PBPK 模型的多数参数可通过体外实验获得, 因而可大大节约研究成本, 缩短研究时间。

1.1 理论基础

决定药物口服吸收的基本过程包括药物的溶解和渗透。溶解是指固体药物溶解到胃肠道液体中的过程。PBPK 模型中, 溶出度常用 Noyes-Whitney 方程 (式 1) 描述。

$$\frac{dX_{\text{solution}}}{dt} = k_{\text{diss}} \times \left(S - \frac{X_{\text{solution}}}{V} \right) \quad (1)$$

X_{solution} 为时间 t 内溶解的药物量, V 是胃肠液的容积, S 是药物的溶解度。溶解之后是渗透, 即溶出的药物从胃肠液穿过肠壁进入门静脉的过程。渗透过程可用方程描述 (式 2)。

$$\frac{dX_{\text{perm}}}{dt} = k_a \times X_{\text{solution}} \quad (2)$$

X_{perm} 为药物渗透量, k_a 为吸收速率常数, 可通过计算有效渗透率 (P_{eff}) 得到 (式 3)。

$$k_a = \frac{2P_{\text{eff}}}{R} \quad (3)$$

R 指小肠半径。测算化合物的透膜速率, 根据公式 4 可计算出 P_{eff} 。

$$P_{\text{eff}} = \frac{dM_r/dt}{A \times (C_{\text{GIT}} - C_{\text{pv}})} \quad (4)$$

A 指膜面积, C_{GIT} 指胃肠道中药物浓度, C_{pv} 指进入门静脉的药物浓度。

1.2 常用模型

早期的口服吸收模型为经验性模型, 偏向于预测“静态”条件下的吸收程度。典型吸收模型采用零级或一级吸收, 非典型吸收模型相对更为灵活, 但仍属于经验性模型^[7]。目前预测口服吸收最常用的是动态模型, 包括扩散模型和房室模型 (图 1)。房室模型包括房室吸收与转运 (compartmental absorption and transit, CAT) 模型、高级房室吸收与转运 (advanced CAT, ACAT) 模型、高级溶出吸收与代谢 (ADAM) 模型、胃肠转运与吸收 (gastrointestinal transit and absorption, GITA) 模型和格拉斯 (Grass) 模型。

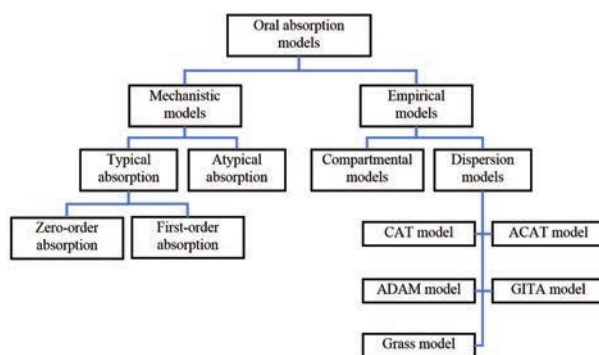


Figure 1 Schematic diagram showing the oral absorption models. Compartmental absorption and transit (CAT), advanced compartmental absorption and transit (ACAT), advanced dissolution, absorption and metabolism (ADAM), gastrointestinal transit and absorption (GITA)

1.2.1 CAT 模型 CAT 模型将小肠划分为多个隔室, 每个房室代表小肠的一部分, 各房室的体积和流速不同, 但药物的转运速率相同^[9]。7 个隔室中, 第一个代表十二指肠, 中间两个代表空肠, 最后 4 个代表回肠 (图 2)。

因此, 药物在小肠的吸收和转运可用以下数学式表示 (式 5)。

$$\frac{dM_n}{dt} = k_t M_{n-1} - k_t M_n - k_a M_n, n = 1, 2, 3, \dots, 7 \quad (5)$$

M_n 是指特定隔室中的药物量, M_{n-1} 是指前一个隔室中的药物量, k_t 是转运速率常数, k_a 是吸收速率常数。

然而, CAT 模型未考虑溶出速率、溶解度的 pH 依赖性、胃或结肠吸收等因素的影响, 对于溶解度或渗透性较低的药物, 小肠的吸收可能不完全, 因此, 该模型只对溶出不影响吸收的药物模拟结果较为准确。

1.2.2 ACAT 模型 ACAT 模型是对 CAT 模型改进后得到。ACAT 模型考虑了可能影响化合物溶解和吸收

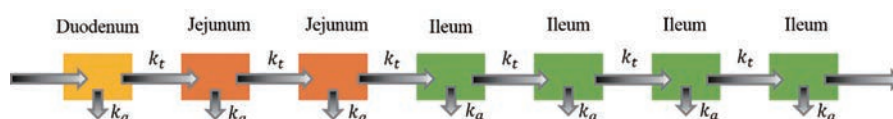


Figure 2 Schematic diagram of CAT model

的因素, 如不同胃肠道节段之间的 pH 值变化; 溶解度、颗粒大小和通透性等物理化学参数; 以及包括胃排空、首过代谢、外流和内流转运过程在内的生理因素^[10], 增加了 3 种描述不同药物状态的隔室: 制剂中未释放的药物、未溶解的药物、溶解的药物。

药物的吸收过程可以用如下微分方程描述 (式 6~9):

$$k_{(i)d} = 3\gamma C_s - C_{(i)L} \rho r T \quad (6)$$

$$k_{(i)a} = \alpha(i) P_{\text{eff}} \quad (7)$$

$$\text{吸收量/未吸收量}_{(i)} = k_{(i)a} V_{(i)} C_{(i)L} - C_{(i)E} \quad (8)$$

$$\text{基底外膜吸收量} = k'_{(i)a} V_{(i)} C_{(i)E} - C_p \quad (9)$$

$k_{(i)d}$, 第 i 个隔室的溶出速率常数; $k_{(i)a}$, 第 i 个隔室的吸收速率常数; $k'_{(i)a}$, 第 i 个隔室的基底外膜吸收速率常数; C_s , 溶解度; $C_{(i)L}$, 第 i 个隔室的管腔内药物浓度; $C_{(i)E}$, 第 i 个隔室的肠上皮细胞内药物浓度; C_p , 血浆药物浓度; V , 管腔体积; γ , 扩散系数; ρ , 颗粒密度; r , 颗粒半径; T , 扩散层厚度; 隔室吸收比例因子; P_{eff} , 有效渗透率。

因此, ACAT 模型既可以用于研究溶出速率受限的吸收, 也可以用来探索制剂释放速率对口服药动学

的影响 (图 3)。商业软件 GastroPlus™ 就是在 ACAT 模型的基础上开发的, 已经成功地用于预测几种药物的吸收^[11,12]。

1.2.3 ADAM 模型 ADAM 模型 (图 4) 也是在 CAT 模型的基础上建立的。与 ACAT 模型不同的是, ADAM 模型考虑了胃肠道的异质性, 如肠壁中肠细胞血流分布和酶的异质性^[13], 因此使用更复杂的 Wang-Flanagan 模型来描述溶解过程^[14,15]。ADAM 模型被整合运用到商业软件 Simcyp™ 中。

2 胃 pH 对药物吸收的影响

胃肠液的 pH 的变化影响药物的溶解度和溶出度、药物释放、药物的稳定性, 进而影响药物的吸收分数 (Fa)^[16]。有报道称水溶性差的药物, 如阿苯达唑、双嗜达莫和酮康唑的全身暴露量受胃液 pH 值的显著影响^[17-19]。

2.1 溶解与溶出

弱酸性和弱碱性药物的溶出依赖于 pH。弱碱性药物在酸性环境中更易溶解, 其溶解度随胃内 pH 的升

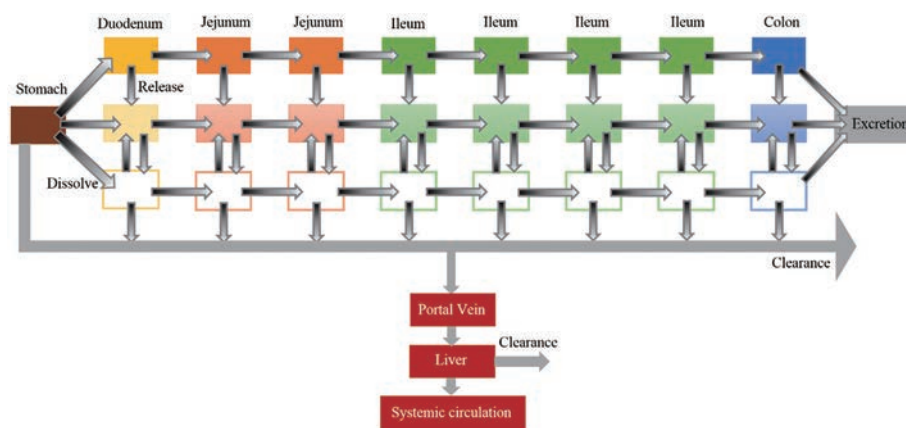


Figure 3 Schematic diagram of ACAT model

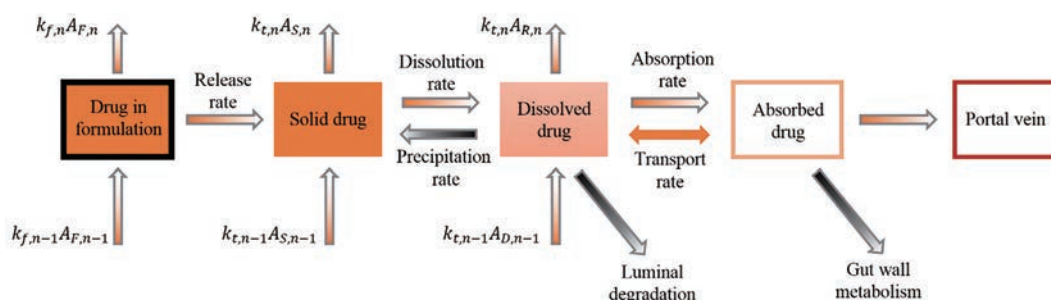


Figure 4 Schematic diagram of ADAM model

高而下降,可能导致药物沉淀。而弱酸性药物的溶解度在胃中最小,随着药物逐渐进入小肠的碱性环境,溶解度增大。因此,胃内 pH 的升高导致弱碱性药物溶解度的降低和弱酸性药物溶解度的升高。尤其是对水溶性差而渗透性高的弱碱性药物,胃内 pH 对药物溶解和溶出的影响更为显著。例如酮康唑、伊曲康唑、双嘧达莫、茛地那韦、依诺沙星等^[7]。

2.2 释放

肠溶衣制剂可延迟药物在胃中的释放,保护胃黏膜免受药物刺激或防止药物在胃酸中降解。药物从包衣中释放的速率受到胃肠道 pH 的影响。常用于制备包衣的材料(例如虫胶、聚甲基丙烯酸酯等),其溶解度都具有 pH 依赖性。因此,胃内 pH 的升高可能导致药物在胃中提前释放,引起达峰时间(t_{\max})提前^[20]或药物在胃中降解^[21]。

2.3 稳定性

酸不稳定性药物,如:红霉素、地高辛等,在酸性环境下易降解。胃内 pH 的变化影响药物降解程度,从而影响药物吸收。

3 影响胃内 pH 的因素

胃内 pH 受到年龄、进食状态、等多种因素的影响。健康志愿者禁食状态下胃液的 pH 通常为 1~3。在接受抗酸剂治疗的患者中,其胃内 pH 显著降低^[22]。同时,进食也会导致胃内 pH 变化,其影响与食物的种类和数量密切相关。

3.1 食物对胃内 pH 的影响

进食状态下胃内 pH 将升高,升高程度受食物种类和数量的影响。例如,牛奶的 pH 通常在 6 左右,橙汁为 3~3.5。在进食高脂高能的食物后,胃内 pH 可上升至 4~5^[23],而在进食清淡的食物后,胃内 pH 则接近 2~3^[24]。因此,进食状态下胃内 pH 的变化范围较广,通常在 3~7 之间^[22]。

3.2 抑酸药(acid-reducing agent, ARA)类药物对胃内 pH 的影响

市场上在售的 ARA 类药物主要有 3 类:质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)、 H_2 受体阻断剂、抗酸剂。其药理作用各不相同,升高胃内 pH 的程度和持续时间也不相同。

3.2.1 PPI 该类药通过抑制质子泵减少胃酸分泌,一次服药即可抑制 70% 质子泵的作用^[25]。尽管 PPI 类药物的半衰期较短(60~90 min),但其升高胃 pH 的效应可持续 24 h 甚至更久,受外部影响更小^[25]。禁食状态下单剂量给药后胃 pH 可升至 3。PPI 类药物作用强度对时间的依赖性更强,多剂量给药后对质子泵的抑制更为完全,胃 pH 升高通常可达 4~6。在胃

酸分泌增强的情况下(如进食、幽门螺旋杆菌感染),其升高胃 pH 的效果更为显著^[26]。目前临床上常用的 PPI 类药物主要有奥美拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑等^[27]。

3.2.2 H_2 受体阻断剂 组胺作为一种神经递质,可刺激胃酸分泌,在胃肠功能调节中起着重要作用。 H_2 受体阻断剂可与胃壁细胞上的组胺受体竞争性结合,抑制胃酸分泌。 H_2 受体阻断剂起效有一定滞后,服药 65~90 min 后开始起效,可持续 7 h 以上^[28]。大量研究证明, H_2 受体阻断剂能将胃内 pH 提升至 2.5 以上。具体提升胃内 pH 的程度与给药剂量、给药途径和 H_2 受体阻断剂的类型有关^[29]。目前临床上常用的 H_2 受体阻断剂主要包括西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁和罗尼替丁等^[30]。

3.2.3 抗酸剂 是唯一直接影响胃液酸碱度的药物,起效迅速,服药 6~30 min 后起效^[28],禁食状态下可迅速降低胃内 pH 至 3.5~5^[31,32],但作用持续时间短,通常为 30~60 min,之后 pH 降低至正常水平。常用的抗酸剂有碳酸钙、氢氧化铝、氧化镁三硅酸镁、铝碳酸镁等^[33]。

4 PBPK 模型预测胃内 pH 变化对药物吸收的影响

PBPK 模型可作为研究胃内 pH 变化对药物吸收影响的有效工具^[7,34,35]。由于在口服 PBPK 模型中,胃肠道被划分为一系列隔室,因此可以通过简单地调整相应隔室中的 pH 来模拟不同情况下胃肠道 pH 的变化。

临床上许多弱碱性药物,包括各种抗癌药和逆转录病毒药物,其溶出和吸收都受到胃内 pH 的影响。临床上,服用该类药物的患者也常同时服用 ARA 类药物,因此容易引起药物相互作用,导致药物吸收减少,疗效下降^[36]。PBPK 模型可用于模拟胃内 pH 变化后的血药浓度-时间曲线,预测 AUC 和 C_{\max} 等药代动力学参数的变化^[35],为临床决策和监管提供信息。用 PBPK 模型预测胃内 pH 对药物吸收影响的建模和应用一般过程如图(图 5)。

4.1 PBPK 模型评估 PPI 发生药物相互作用的风险

用 PBPK 模型预测 PPI 对药物吸收影响的一般过程为:首先,将体外研究测定得到的该药物的理化性质、临床研究得到的分布容积、静脉注射或体外酶动力学试验得到的药物清除率等数据输入 PBPK 模拟软件中,建立基础模型;之后,用单剂量口服给药的药理学数据优化基础模型;使用在禁食状态和非禁食状态下的药理学数据验证优化后的模型,如果模拟得到的 AUC 和 C_{\max} 与实际数据相比,差异在 1.5 倍的范围内,则认为模型有效;最后,调整模型中的胃内 pH,模拟联合用药时 PPI 产生的影响,预测药物暴露量的变化。

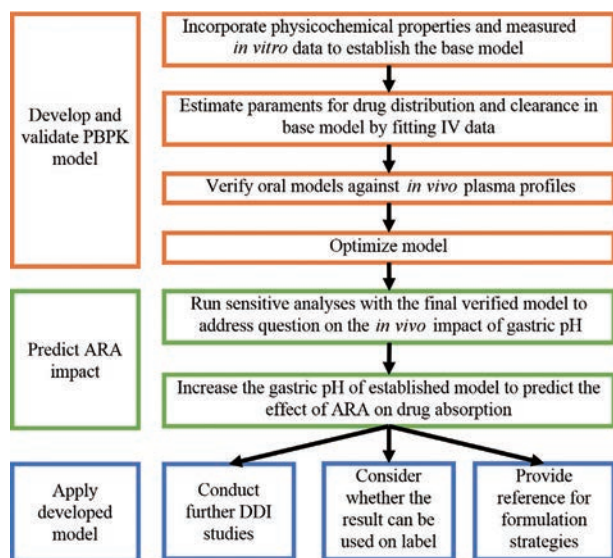


Figure 5 Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling strategy and application for acid-reducing agent (ARA) drug-drug interaction (DDI) risk identification

Dong 等^[37]建立了他喷他多、地瑞拉韦、埃罗替尼、沙格列汀的PBPK模型,正确描述了单剂量口服给药后的药动学曲线,之后将模型中胃内pH调整为6,预测药物与奥美拉唑的相互作用情况。四种药物均为弱碱性药物,但溶解性和渗透性不同。根据生物药剂学分类系统 (biopharmaceutics classification system, BCS),他喷他多属于BCSI类,地瑞拉韦和埃罗替尼属于BCSII类,沙格列汀属于BCSIII类。PBPK模型预测的PPI导致4种药物AUC和 C_{max} 的变化与实际临床数据相比,差异均在1.5倍范围内,且增加口服给药剂量或食用未曾用模型考量的食物时,模型的预测同样有效。该研究展示了PBPK模型在评估弱碱性药物与PPI发生药物相互作用风险方面的潜在价值。另一项Parrott 等^[12]的研究用相似的方法预测了不同剂型配方的恩曲替尼与兰索拉唑同时服用时药物吸收量和血药浓度的变化,模型预测结果与体外实验结果一致,增加了体外研究结果的可信度。同时,该研究还量化了不同进食状态下,恩曲替尼吸收量的变化,并分别对进食状态和非进食状态下模型的关键参数进行了敏感性分析,为药品开发过程中剂型配方的选择提供参考,使得企业在确保药品质量的前提下,药品开发流程更为灵活。

4.2 PBPK模型预测胃内pH变化对药物吸收的影响——辅助临床试验方案设计

用PBPK模型预测胃内pH变化后药动学的改变和口服生物利用度的变化,评估药物与ARA发生相互作用的风险。预测结果可作为开展临床药物相互作用试验的证据,辅助试验方案设计。Mitra 等^[35]发表的一

项用PBPK模拟ARA对药物吸收影响的研究案例中,JNJ-X为一种弱碱性药物,该药500 mg的口服吸收率约为60%。单次给药后,PK参数随剂量增加呈线性增加,但小于给药剂量增加的比例,且PBPK模拟也显示JNJ-X吸收可能受到胃pH升高的负面影响。这表明在同时服用ARA的情况下,胃肠道的溶解能力不足,该化合物在胃肠道转运过程中未能完全溶解。为了进一步确证,研究者在健康志愿者身上开展了药物相互作用临床试验,口服JNJ-X 1 000 mg后,该药的吸收率仅为33%,与PBPK模型预测的38%基本一致。该研究显示了PBPK模型在指导早期临床试验设计方面的潜力。

4.3 新药开发中用PBPK模型预测胃内pH变化对药物吸收的影响

早期识别因ARA药物相互作用导致的口服吸收减少的风险,不仅有助于选择好的候选药物,而且还为合适的剂型和处方提供了必要的依据^[5],对于建立有效的药品开发策略至关重要。临床进行ARA药物相互作用研究费用昂贵,用PBPK模型预测胃内pH变化对药物吸收的影响,可以降低新药研发中的成本。基于多个上市药物和临床试验的ARA/PPI药物相互作用的观察结果和暴露比,Dodd 等^[38]建立了一种体外模拟方法,用于在早期药物发现阶段评估pH介导的DDI风险。研究共纳入了20种药物,均为弱碱性化合物。主要步骤为:收集测量化合物的物理化学参数,如pH溶解度曲线、 pK_a 值、 $\log P$ 值等;将收集到的数据输入PBPK模拟软件建立模型,通过改变模型中胃内pH,输出与PPI联合用药(pH 5.0)和单独用药(pH 1.9)两种情况下各自的生物利用度,并计算比值;若生物利用度之比小于0.8,则受试药物存在与PPI发生药物相互作用的风险。最终研究结果显示,模型预测的准确率达到50%,若输入的 pK_a 是通过测定药物稳定晶型的体外溶解度得到的,则预测准确率可提高至78%,若不输入 pK_a ,则模型预测的准确率仅有29%。因此, pK_a 的测量方法和数值的准确性对预测结果的影响很大。同时,该方法对不同风险药物的预测准确性有差异,对低风险和高风险药物的预测准确性大于50%,但对中风险药物的预测准确性较差。

5 用PBPK模型预测胃内pH对药物吸收影响的局限性和展望

在临床上患者同时服用多种药物的情况越来越常见,药物相互作用预测的需求也日益增加。与口服吸收的经验型模型相比,基于生理机制的PBPK模型的复杂性更高,并采用“自上而下”的分析方法^[39],通过输入体外实验和临床试验中得到的药物相关参数,建立

模型, 预测胃内 pH 变化对药物吸收的影响。PBPK 模型在为代谢性药物相互作用的临床决策提供信息方面取得了相当大的成功^[40-42], 但用 PBPK 模型对药物在临床环境中口服吸收情况预测的研究仍然滞后^[43,44]。模型预测的准确性还需要进一步提升, 一些关键的药动学参数, 如: 电离常数、亲脂性、渗透性等, 对结果的影响较大, 应尽量确保其准确性。另外, 人体胃肠道的 pH 是逐渐升高或降低的, 而 PBPK 模型在模拟胃肠道 pH 变化时, 一般采用直接更改模型参数的方法, 无法体现药物吸收量是随胃肠道 pH 逐渐改变的动态过程, 这也是影响 PBPK 模型预测准确性的原因之一。

弱碱性药物与 ARA 类药物同服后的相互作用风险评估和研究已经引起了 FDA 的兴趣。在 FDA 于 2020 年 11 月末发布的名为“Evaluation of Gastric pH-Dependent Drug Interactions With Acid-Reducing Agents: Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. Guidance for Industry (DRAFT)”的指南中提到, PBPK 模型可作为评估 pH 依赖性药物相互作用风险的替代方法, 同时也可以用于指导临床试验设计^[45]。在临床上使用 PBPK 模型模拟 ARA 对药物吸收的影响, 评估发生药物相互作用的风险, 及时调整给药方案。在药物研发阶段使用这种方法对候选药物进行筛选, 可以大大节约研究成本, 并根据预测结果调整药物剂型, 最大限度的降低药物的吸收可变性, 确保临床疗效。尤其是溶解度低的弱碱性药物, 其吸收程度更易受到胃内 pH 的影响。PBPK 模型的应用范围仍在不断扩大, 未来利用 PBPK 模型预测胃内 pH 变化对药物吸收的影响, 可以更好地辅助药物的使用和研发。

作者贡献: 王晓文负责文献查阅和论文初稿撰写, 何庆烽协助论文撰写和核对参考文献, 相小强与韩冰负责对论文进行整体设计与指导。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Zhuang X, Lu C. PBPK modeling and simulation in drug research and development [J]. Acta Pharm Sin B, 2016, 6: 430-440.
- [2] Li M, Zou P, Tyner K, et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of pharmaceutical nanoparticles [J]. AAPS J, 2017, 19: 26-42.
- [3] Zheng XJ, Li SZ, Yuan YW, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling for children and its application in pediatric drug research [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2020, 55: 38-44.
- [4] Dong Y, Zhao YL, Wu P, et al. Characteristics and research progress of physiologically based pharmacokinetic model [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2012, 18: 247-250.
- [5] Alqahtani S. *In silico* ADME-Tox modeling: progress and prospects [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2017, 13: 1147-1158.
- [6] Lin L, Wong H. Predicting oral drug absorption: mini review on physiologically-based pharmacokinetic models [J]. Pharmaceutics, 2017, 9: 41.
- [7] Abuhelwa AY, Williams DB, Upton RN, et al. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2017, 112: 234-248.
- [8] Yuan D, He H, Wu Y, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of nanoparticles [J]. J Pharm Sci, 2019, 108: 58-72.
- [9] Yu LX, Crison JR, Amidon GL. Compartmental transit and dispersion model analysis of small intestinal transit flow in humans [J]. Int J Pharm, 1996, 140: 111-118.
- [10] Agoram B, Woltosz WS, Bolger MB. Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 50: 41-67.
- [11] Kaur N, Thakur PS, Shete G, et al. Understanding the oral absorption of irbesartan using biorelevant dissolution testing and PBPK modeling [J]. AAPS PharmSciTech, 2020, 21: 102.
- [12] Parrott N, Stillhart C, Lindenberg M, et al. Physiologically based absorption modelling to explore the impact of food and gastric pH changes on the pharmacokinetics of entrectinib [J]. AAPS J, 2020, 22: 78.
- [13] Huang W, Lee SL, Yu LX. Mechanistic approaches to predicting oral drug absorption [J]. AAPS J, 2009, 11: 217-224.
- [14] Wang J, Flanagan DR. General solution for diffusion-controlled dissolution of spherical particles. 1. Theory [J]. J Pharm Sci, 1999, 88: 731-738.
- [15] Wang J, Flanagan DR. General solution for diffusion-controlled dissolution of spherical particles. 2. Evaluation of experimental data [J]. J Pharm Sci, 2002, 91: 534-542.
- [16] Kataoka M, Fukahori M, Ikemura A, et al. Effects of gastric pH on oral drug absorption: *in vitro* assessment using a dissolution/permeation system reflecting the gastric dissolution process [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2016, 101: 103-111.
- [17] Blum RA, D'Andrea DT, Florentino BM, et al. Increased gastric pH and the bioavailability of fluconazole and ketoconazole [J]. Ann Intern Med, 1991, 114: 755-757.
- [18] Schipper HG, Koopmans RP, Nagy J, et al. Effect of dose increase or cimetidine co-administration on albendazole bioavailability [J]. Am J Trop Med Hyg, 2000, 63: 270-273.
- [19] Russell TL, Berardi RR, Barnett JL, et al. pH-Related changes in the absorption of dipyridamole in the elderly [J]. Pharm Res, 1994, 11: 136-143.
- [20] Qureshi SA, Caille G, Lacasse Y, et al. Pharmacokinetics of two enteric-coated ketoprofen products in humans with or without coadministration of omeprazole and comparison with dissolution findings [J]. Pharm Res, 1994, 11: 1669-1672.

- [21] Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets in humans. I. Effect of gastric acidity and correlation with *in vitro* dissolution rate [J]. *Int J Pharm*, 1985, 23: 277-288.
- [22] Segregur D, Flanagan T, Mann J, et al. Impact of acid-reducing agents on gastrointestinal physiology and design of biorelevant dissolution tests to reflect these changes [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108: 3461-3477.
- [23] Koziolok M, Schneider F, Grimm M, et al. Intra-gastric pH and pressure profiles after intake of the high-caloric, high-fat meal as used for food effect studies [J]. *J Control Release*, 2015, 220: 71-78.
- [24] Surofchy DD, Frassetto LA, Benet LZ. Food, acid supplementation and drug absorption - a complicated gastric mix: a randomized control trial [J]. *Pharm Res*, 2019, 36: 155.
- [25] Chubineh S, Birk J. Proton pump inhibitors: the good, the bad, and the unwanted [J]. *Southern Med J*, 2012, 105: 613-618.
- [26] Williams MP, Sercombe J, Hamilton MI, et al. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intra-gastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12: 1079-1089.
- [27] Liu B, Yao HP. Research progress of the proton pump inhibitors [J]. *Northwest Pharm J (西北药学杂志)*, 2014, 29: 328-332.
- [28] Netzer P, Brabetz -Höfliger A, Bründler R, et al. Comparison of the effect of the antacid Rennie versus low-dose H₂-receptor antagonists (ranitidine, famotidine) on intra-gastric acidity [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12: 337-342.
- [29] Patel D, Bertz R, Ren S, et al. A systematic review of gastric acid-reducing agent-mediated drug-drug interactions with orally administered medications [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59: 447-462.
- [30] Cataldi M, Borriello F, Granata F, et al. Histamine receptors and antihistamines: from discovery to clinical applications [J]. *Chem Immunol Allergy*, 2014, 100: 214-226.
- [31] Ding YF, Zhuge LY, Huang YL, et al. Determination and evaluation of antacid property of alkaline montmorillonite [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2015, 50: 157-162.
- [32] Yang B, Wang GQ. Development of the study on antacids [J]. *J Shenyang Pharm Univ (沈阳药科大学学报)*, 2001, 18: 148-151.
- [33] Chen R, Lu LG. Application and evaluation of antacids and acid inhibitors in acid-related disorders [J]. *Chin J Gastroenterol (胃肠病学)*, 2017, 22: 115-117.
- [34] Li X, Shi L, Tang X, et al. Mechanistic prediction of food effects for compound A tablet using PBPK model [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2017, 24: 603-609.
- [35] Mitra A, Parrott N, Miller N, et al. Prediction of pH-dependent drug-drug interactions for basic drugs using physiologically based biopharmaceutics modeling: industry case studies [J]. *J Pharm Sci*, 2020, 109: 1380-1394.
- [36] Lewis JM, Stott KE, Monnery D, et al. Managing potential drug-drug interactions between gastric acid-reducing agents and anti-retroviral therapy: experience from a large HIV-positive cohort [J]. *Int J STD AIDS*, 2016, 27: 105-109.
- [37] Dong Z, Li J, Wu F, et al. Application of physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict gastric pH-dependent drug-drug interactions for weak base drugs [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2020, 9: 456-465.
- [38] Dodd S, Kollipara S, Sanchez-Felix M, et al. Prediction of ARA/PPI drug-drug interactions at the drug discovery and development interface [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108: 87-101.
- [39] Kostewicz ES, 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: 300-321.
- [40] Wagner C, Pan Y, Hsu V, et al. Predicting the effect of CYP3A inducers on the pharmacokinetics of substrate drugs using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling: an analysis of PBPK submissions to the US FDA [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55: 475-483.
- [41] Wagner C, Pan Y, Hsu V, et al. Predicting the effect of cytochrome P450 inhibitors on substrate drugs: analysis of physiologically based pharmacokinetic modeling submissions to the US Food and Drug Administration [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54: 117-127.
- [42] Riedmaier AE, Dement K, Huckle J, et al. Use of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for predicting drug-food interactions: an industry perspective [J]. *AAPS J*, 2020, 22: 123.
- [43] Lu T, Fraczekiewicz G, Salphati L, et al. Combining "bottom-up" and "top-down" approaches to assess the impact of food and gastric pH on pictilisib (GDC-0941) pharmacokinetics [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2017, 6: 747-755.
- [44] Cristofolletti R, Patel N, Dressman JB. Assessment of bioequivalence of weak base formulations under various dosing conditions using physiologically based pharmacokinetic simulations in virtual populations. Case examples: ketoconazole and posaconazole [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106: 560-569.
- [45] U.S. Food and Drug Administration. Evaluation of Gastric pH-Dependent Drug Interactions with Acid-Reducing Agents: Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications Guidance for Industry: Draft Guidance for Industry [S/OL]. 2020-11-25 [2021-5-14]. <https://www.fda.gov/media/144026/download>.