

儿童生理药代动力学模型及其建模软件的应用

周旭, 魏园园, 马涛, 唐跃洲, 党云洁*, 曹德英*

(河北医科大学药学院, 河北 石家庄 050017)

摘要: 儿童的发育变化会影响药物的处置和临床效果, 基于生理的药代动力学 (physiologically-based pharmacokinetics, PBPK) 模型是一种数学模型, 可用于预测儿童的血药浓度, 并深入了解年龄依赖性生理差异对药物处置的影响。儿童 PBPK (pediatric PBPK, P-PBPK) 模型在过去十年中引起了人们的关注, 在学术界、制药公司和监管机构的共同努力下, 现在已经有了越来越多用 PBPK 模型进行儿童临床研究的例子, 尽管如此, P-PBPK 模型的数量及其预测性能仍然落后于成人模型。笔者通过查阅文献, 总结了药物在儿童和成人体内不同的吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 过程, 分析了 P-PBPK 模型建立的一般原则, 总结了常用的 P-PBPK 建模软件的功能和应用实例, 以为建模软件在 P-PBPK 中的合理应用提供依据。

关键词: 药物处置; 预测; 基于生理的药代动力学模型; 儿童生理药代动力学模型; 建模软件

中图分类号: R945 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2023)02-0320-10

Physiological pharmacokinetic model of children and its application of modeling software

ZHOU Xu, WEI Yuan-yuan, MA Tao, TANG Yue-zhou, DANG Yun-jie*, CAO De-ying*

(School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

Abstract: Developmental changes in children can affect drug disposition and clinical effects. A physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model is a mathematical model that can be used to predict blood drug concentrations in children and gain insight into age-dependent physiological differences in drug disposition impact. Pediatric PBPK (P-PBPK) models have attracted attention over the past decade. With the concerted efforts of academia, pharmaceutical companies, and regulatory agencies, there are more and more examples of pediatric clinical studies using PBPK models. Nevertheless, the number of P-PBPK models and their predictive performance still lag behind adult models. By referring to the literature, we study the process of children adapting to adult absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) parameters and analyze the general principles of P-PBPK model establishment. In addition, we summarize the functions and application examples of commonly used P-PBPK modeling software to provide a basis for the rational application of modeling software.

Key words: drug disposition; prediction; physiology based pharmacokinetic model; pediatric physiologic pharmacokinetic model; modeling software

收稿日期: 2022-10-25; 修回日期: 2022-12-22.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81973251); 河北省自然科学基金项目 (H2020206610); 河北省 2022 引进留学人员资助项目 (C20220345); 河北医科大学 2022 年大学生创新性实验计划项目 (USIP2022225).

*通讯作者 Tel: 86-0311-86265591,

E-mail: dangyunjie@hebmh.edu.cn; caody3@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-1124

根据国际协调会议 (ICH) E11 指南, 儿科年龄类别定义为新生儿 (0~27 天)、婴儿 (28 天~23 个月)、儿童 (2~11 岁) 以及青少年 (12~18 岁)^[1]。儿童的生理结构并不是成人的缩小版, 不同年龄组的儿童与成人之间的差异不仅仅是体重, 还因为生理生化差异导致药物代谢与排泄不同, 这些因素使得很难确定儿童用药的安全、有效剂量^[2]。虽然在某些情况下, 异速生长

比例法可用于儿科药物剂量的确定,但药物的处置过程随儿童生长发育往往呈非线性变化^[3],异速生长法无法得出准确结果,需要更多的机制模型来说明儿童生理、生化发育特征和药物复杂相互作用^[4]。

在过去的十年中,基于生理的药代动力学 (physiologically-based pharmacokinetics, PBPK) 建模和模拟在基于模型的药物开发范式中变得日益突出^[5]。PBPK 建模是一种研究药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 的方法,可以表征和预测体内药物浓度与时间的关系,是确定药物治疗效果的基础^[6]。PBPK 模型基于由脉管系统连接的实际器官^[7],模型涵盖了器官的固有体积和血流以及作为解剖学、生理学和生物化学的函数所定义的 ADME 过程,这使得 PBPK 模型在不同物种和不同发育阶段之间进行的缩放尤为合理。从首次人体实验的早期药物探索^[8]到产品说明书中的剂量建议, PBPK 建模在药物开发的各个阶段都发挥着重要作用。

通过最大限度地利用现有数据,建模和模拟研究方法逐渐成为儿童药物研究的基石^[9]。根据最近的一项研究,在 2008~2018 年间,提交给美国食品药品监督管理局的 PBPK 建模药物中 15% 为儿童药物^[10]。近年来最常用的儿童 PBPK (pediatric PBPK, P-PBPK) 建模与模拟软件包括 Simcyp[®]、PK-Sim[®]、GastroPlus[®] 和 R。这些软件已用于计算药代动力学参数、求解复杂方程、设计模型、进行统计分析、模拟体内药物过程、预测药物疗效以及开发药物治疗方案等。P-PBPK 建模软件的广泛使用促进了儿童药物的临床前研发和临床合理应用,在儿童患者的药物开发和合理用药等方面发挥着不可或缺的作用。本文分析了儿童 ADME 过程随生长发育的变化,总结了 P-PBPK 模型构建的一般原则,着重探讨了常用的 P-PBPK 建模软件的功能和应用,以期为 P-PBPK 建模软件的合理应用提供依据。

1 生理药代动力学建模的理论基础与模型结构

1.1 生理药代动力学建模的理论基础

PBPK 模型通过使用生理、生化和解剖特征模拟身体循环系统,将药物处置所涉及的组织和器官作为一个整体进行连接,在实际血流速度的控制下,根据组织/血浆分配系数和药物特性,在各组织或器官遵循物质平衡原则的基础上,开发了 PK 数据处理方法^[11]。PBPK 思想最早是由 Teorell 于 1937 年提出的^[12],他使用了五个隔室,包括循环系统、肾脏清除和药物池来模拟 PK 曲线。经过近一个世纪的发展, PBPK 模型通过模拟临床药物的 PK 曲线,实现药物的 PK 预测,从而指导给药方案的制定^[5]。近年来,监管机构对模拟结

果的接受大大鼓励了 PBPK 在制药行业的应用^[13]。PBPK 模型还被用于研究临床试验中食物对药物暴露的影响;首次人体实验的临床设计指导^[14];转运体介导的药物吸收、清除和药物相互作用的预测模型研究^[15];药代动力学和给药方案的种族差异研究^[16];肾功能和肝功能受损人群药物开发策略预测设计^[17];肥胖孕妇的合理的给药方案设计^[18]。

1.2 生理药代动力学模型的建立

PBPK 模型作为药物开发决策过程中的一种有用工具,已经获得了监管部门的批准^[19,20]。完整的 PBPK 模型是描述药物在血液和各种主要组织器官内的 ADME 过程,采用一系列数学常微分方程 (ordinary differential equation, ODE) 描述各脏器中药物变化速率。它不仅预测靶组织的浓度,还可以从整体上把握药物的 ADME 过程。此外,通过合理改变模型中的系统特异性参数,研究者可以模拟虚拟的肝功能衰竭、肾功能衰竭、老年、儿童等特殊人群,在保持相同的药物特异性参数值和 PBPK 模型结构的同时,预测人体不同特殊生理条件下的 PK 和药效。

PBPK 模型的建立分为四个独立的阶段^[21,22] (图 1): ① 收集模型参数。通常需要药物的理化性质参数以及生物体的生理参数。这些参数可通过体内和体外研究、文献检索、计算机预测或物种类比获得。② 确定模型结构。模型结构基于真实世界的解剖和生理参数,以及人体和动物体内的药物处置过程。整体模型应包括药物活性作用部位、药物累积部位和药物消除部位。如有必要,还包括肠肝循环和肠道清除等药物处置过程。③ 搭建模型方程。每个器官隔室内药物变化速率用质量平衡方程表示。将模型简化为一系列可使用计算机软件求解的微分方程,每个隔室用一个微分方程表示。④ 验证模型结果。PBPK 模型可以预测每个器官的药物浓度-时间曲线。通过比较动物实验中每个器官的药物浓度的观测数据和预测结果,可以确认模型的准确性和实用性。

2 儿童 PBPK 建模的 ADME 描述

修改成人 PBPK 模型是创建 P-PBPK 模型的常用技术,然而该方法使用不当时会导致 P-PBPK 模型的预测误差会增大甚至严重偏离实际情况^[23],因此准确理解成人和儿童 ADME 进程中的区别非常重要。

2.1 吸收

口服途径是儿童最常见的给药方法。当口服给药时,所有随年龄变化的生理特征如胃 pH 值和排空时间、肠通过时间和肠体积都将影响吸收^[24]。新生儿胃中的 pH 值相对较高 (pH > 4),原因是基础酸生成量低且胃分泌物总量低。然而,也有证据表明成人和儿童

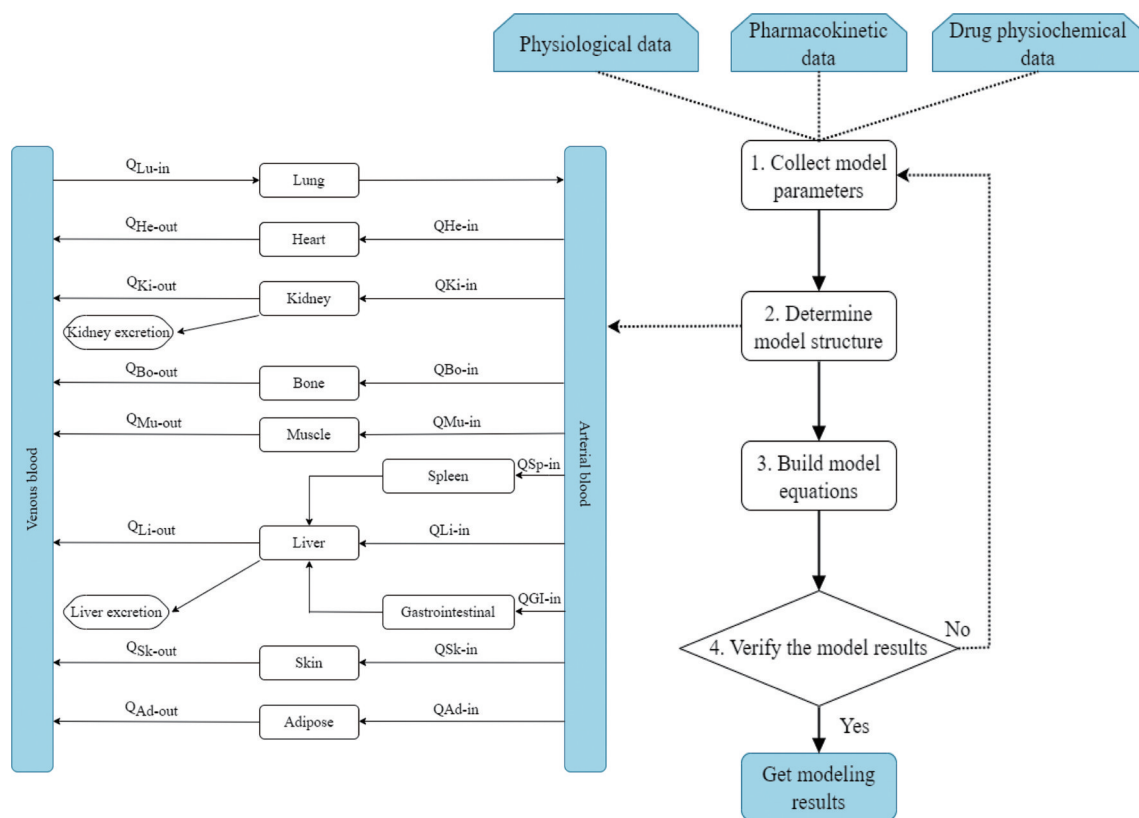


Figure 1 Four independent stages of physiologically-based pharmacokinetics (PBPK) development

肠道的 pH 值有时相似^[25]。新生儿的高频率喂养会影响胃排空时间^[26]，从而对口服药的吸收产生影响。与年龄相关的胆汁功能变化会损害胆汁分解和吸收亲脂性药物的能力，在新生儿中，胆汁盐的结合和转运都不成熟，导致十二指肠吸收不足^[5]。药物渗透性通常也被认为是一种年龄依赖性特征，在两岁时达到成熟^[27]。了解这些变化对于 P-PBPK 模型的建立以及预测结果的准确与否都至关重要。

2.2 分布

一旦进入体循环，药物将分布到器官和组织，在 PBPK 模型中通过计算脂肪、骨、脑、肠、心脏、肾、肝、肺、肌肉、胰腺、皮肤、脾脏和胸腺等器官的组织/血浆分配系数 (K_p) 来描述其分布情况^[19,20,28,29]。当婴儿从新生儿期生长发育时，会发生两个显著变化：细胞外水分减少和体脂增加，这将导致 K_p 值发生变化。此外药物的脂肪溶解度和对特定组织或器官的亲合力也会影响 K_p 的值^[30,31]。

根据血浆蛋白浓度随年龄特异性变化的相关信息，可从成人数据中获得儿童药物-血浆蛋白结合比例的估计值。白蛋白和 α -1-酸性糖蛋白 (AAG) 这两种在人体内负责大部分药物结合的血浆蛋白，在出生时的浓度低于成人。McNamara 等^[32]建立了年龄依赖性结合蛋白浓度的定量方程，可用于计算 P-PBPK 模型

中的未结合部分。根据组织特异性转运体的丰度和某些转运体系统的个体发育，已经有一些关于转运体介导的药物处置研究^[33-35]。新生儿的人血清白蛋白浓度约为成人的 75%~80%，但 AAG 浓度最初仅为成人值的一半。因此，与主要与 AAG 结合的药物相比，主要与人血清白蛋白结合的药物其 PK 受年龄的影响较小^[32]。值得注意的是，除了人血清白蛋白水平降低之外，越来越多的证据表明胆红素和游离脂肪酸可能会改变某些药物在新生儿中的结合程度^[36,37]，这些都是 P-PBPK 建模中需要考虑的重要因素。

2.3 代谢

儿童的肝血流量和药物代谢酶水平低于成人，尽管到一岁肝血流量接近成人水平^[38]。细胞色素 P450 (CYP450) 参与半数以上代谢药物的代谢^[39]，胎儿肝脏中 CYP450 的总含量在成人水平的 30% 至 60% 之间，到 10 岁时，这种酶接近成人水平^[40]。细胞色素 P4503A4 酶在肝脏中的清除率 (CL)、参考浓度和相对表达，对新生儿的影响大于对较大婴儿或成人的影响，前者的绝对敏感性系数更大^[41]。在一项对伏立康唑在儿童中的口服生物利用度的实验中证实：CYP450 第二亚家族中的重要成员 CYP2C19 在儿童中的含量高于成人，因此 CYP2C19 会增加伏立康唑在儿童中的代谢百分比^[42]。

Badée 等^[43]整合文献中的数据探索尿苷二磷酸葡萄糖基转移酶 (UGT) 亚型随儿童生长发育的变化模式。他们将儿童按年龄分组: 新生儿 (出生至 < 1 个月)、婴儿 (1 个月~2 岁)、儿童 (2~12 岁) 和青少年 (12~18 岁), 计算出不同的年龄组别之间 UGT 具有活性差异。如果能够将临床数据验证了的 UGT 个体发育数据整合到 P-PBPK 模型中, 应该可以提高模型预测儿童 UGT 代谢的能力。总之, 酶和转运体的个体发育以及疾病的影响对使用 P-PBPK 技术预测儿童患者的剂量密切相关^[44]。

2.4 排泄

肾脏排泄药物的能力由三个过程决定: 肾小球滤过率 (GFR)、肾小管分泌 (TS) 和重吸收 (TR)^[45]。这些过程依赖于肾血液和肾血浆流量, 由于心输出量增加和外周血管阻力降低, 肾血液和肾血浆流量随年龄增加^[40]。肾小球通透性在婴儿期的前两周迅速升高, 然后逐渐升高, 直至 8 至 12 个月大达到成人水平。

对于肾 (GFR 或 TS) 在清除中起重要作用的药物, 为了准确估计儿童的 CL, 必须考虑肾功能成熟 (GFR 或 TS) 的影响。有研究^[46,47]儿童 GFR 的年龄依赖性, 使用了公式 1 计算药物的 GFR 在儿童中的清除率 ($CL_{GFR, child}$)^[48]:

$$CL_{GFR, child} = \frac{GFR_{child}}{GFR_{adult}} \times \frac{f_{u, child}}{f_{u, adult}} \times CL_{GFR, adult} \quad (1)$$

其中, $CL_{GFR, child}$ ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 是儿童的化合物特异性清除率, $CL_{GFR, adult}$ ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 是成人的化合物特异性肾清除率, GFR_{adult} 是成人的肾小球滤过率 ($110 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$), GFR_{child} 是儿童肾小球滤过率 ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)。 $f_{u, child}$ 和 $f_{u, adult}$ 分别是儿童和成人的未结合药物分数。

TS 能力在生命的前几个月增长, 在大约 7 个月时达到成人水平^[49]。在生命早期阶段, TS 的可变性显著高于 GFR。为了提高预测的准确性, 可将 TS 纳入 PBPK 模型。使用下式计算儿童 TS 肾清除率 ($CL_{TS, child}$)^[48]:

$$CL_{TS, child} = \frac{TS_{child}}{TS_{adult}} \times \frac{f_{u, child}}{f_{u, adult}} \times CL_{TS, adult} \quad (2)$$

其中, $CL_{TS, adult}$ ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 是与儿童 TS 相关的清除率, $CL_{TS, adult}$ ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 是与成人 TS 相关的清除率, TS_{adult} 是成人 TS^[47], TS_{child} 是计算出的儿童 TS 速率 ($\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}$)。根据肾功能损害的程度, 肾功能损害会导致 GFR 和 TS 活性降低。根据 Ye 等^[50]的说法, 肾功能损害的儿童中厄他培南的分布增强, 清除率降低, 半衰期延长。

由于尚未对 TR 的个体发育进行彻底研究, 因此认为在成人中测定的 TR 分数水平与在儿童中测定的相

同。从出生到青春期, 肾小球通透性功能和肾脏 TR 的发育和成熟是一个渐进和连续的过程, 成熟的关键阶段分别发生在约 1 年和 3 年, 肾小管发育可能慢于肾小球发育^[51]。当肾小管机制在药物清除中发挥作用时, GFR 失调和肾小管功能发育可对药物清除产生多种复杂影响。

3 儿童生理药代动力学模型的构建与建模软件的应用

3.1 儿童生理药代动力学模型的应用与构建

在美国食品药品监督管理局提交的监管文件中, 儿童药物开发是 PBPK 建模的第二大应用, 这表明 PBPK 建模在儿童药物开发中的重要性日益增加。P-PBPK 建模可用于儿童药物开发的多种目的, 包括儿童初始剂量选择^[52]、对儿童抗体药物的研究^[53]、基于模拟的试验设计^[54]、与靶器官毒性的相关性^[55]、研究肾排泄药物的 PK^[56]、PK 安全性评估^[57]、儿童人群中可能的 DDI 研究^[58], 以及器官功能受损对儿童 PK 的影响^[59]。在成功建立成人 PBPK 模型的基础上, 开发 P-PBPK 模型需要一些必要的先决条件^[23]。首先, 假设成人和儿童中的清除途径具有可比性。其次, P-PBPK 模型的结构与成人模型的结构一致。对于因患者存在动脉导管而出现大动脉分流的早产儿, 可排除这一假设。第三, 个体发育因素以健康个体为基础, 如果是针对某些疾病如营养不良、肾损伤等, 则需要在成人模型中添加对应的疾病相关参数。

要建立 P-PBPK 模型, 需要在适当理解成人模型优点和缺点的基础上, 考虑成人到儿童解剖学、生理学和生物化学的变化, 并获得合适的儿童 ADME 参数 (如 pH 值、腔内液体组成、肠液体积、肠表面积和长度、转运时间以及酶/转运体定位和丰度)。然而这些参数中有许多尚未在儿童人群中进行彻底探索。如果参数存在缺失, 在适当的情况下, 可以寻求儿童与成人之间无明显年龄特异性差异的参数进行假设, 但必须在模型描述中明确表达, 必要时需进行参数敏感性分析。最终建立的 P-PBPK 模型可以提供一个框架, 该框架分别包括生理参数 (系统特异性参数)、药物特异性参数, 旨在涵盖控制药物处置的复杂过程^[60] (图 2)。

3.2 建模软件在儿童生理药代动力学模型中的应用

PBPK 的参数计算和模型开发是一个复杂的数学建模过程, 使用与研究目标契合的计算机软件可以使 PBPK 的建模研究事半功倍。目前已开发了若干软件在药物的整个发现和开发过程中使用计算机辅助 PK 研究^[2]。本研究团队在 PubMed 系统中使用关键词 “Physiologically based pharmacokinetic modeling”, “PBPK”, “Pediatrics”, “Paediatrics”, “Newborn”,

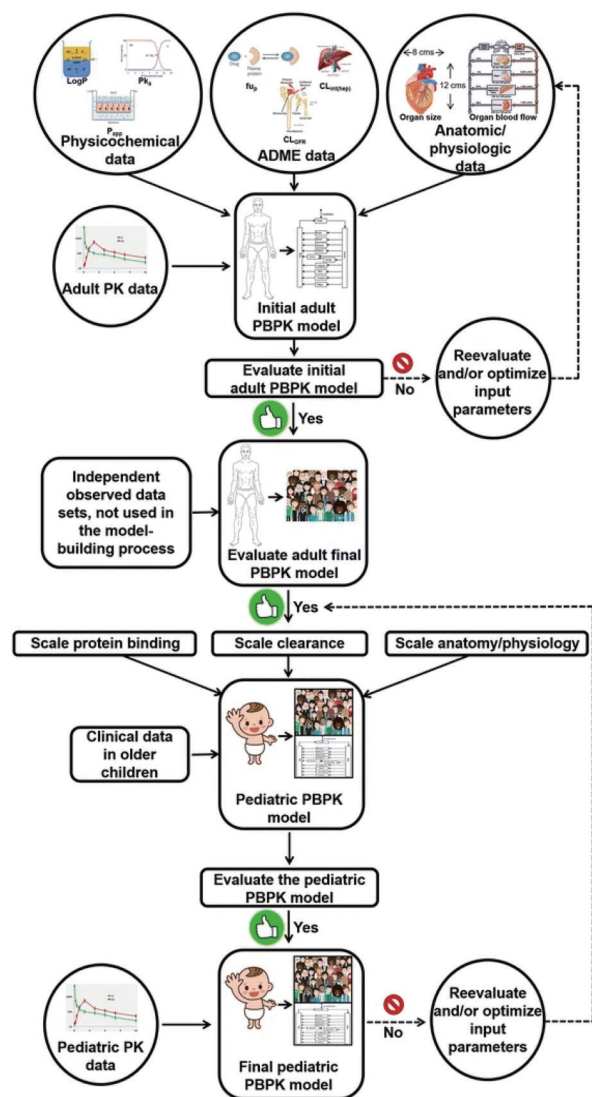


Figure 2 Schematic representing the pediatric physiologically based pharmacokinetic (P-PBPK) development workflow. This figure reprinted with permission from reference^[60], copyright@ Springer Nature

“Infant”, “Children”和“Adolescents”,检索从2013年1月1日至2022年6月1日使用P-PBPK进行药物研究相关的文章。经统计发现基于P-PBPK模型进行药物研究主要集中于四款软件: Simcyp[®]、PK-Sim[®]、GastroPlus[®]和R。在检索出的144篇P-PBPK相关的研究型论文中,有121篇论文使用了这四款软件。Simcyp[®]和PK-Sim[®]分别贡献了66和37篇文章,GastroPlus[®]和R的文章数量一致,都是9篇。结果表明成本因素并不能决定软件的使用率,例如Simcyp[®]和GastroPlus[®]都是付费软件,但Simcyp[®]的使用率呈明显的上升趋势。它在P-PBPK建模中的广泛应用可能是因为儿童建模需要更多关注儿童药物代谢方面的问题,而Simcyp[®]的优势就是侧重于对代谢酶的分析。PK-Sim[®]自2010年

开始成为开源软件后,其使用率并没有明显提高。但对于那些不想为工具付费的用户来说,PK-Sim[®]值得研究者青睐。GastroPlus[®]则更侧重于吸收行为的模拟,复杂的用户界面和高昂的收费可能是导致其使用较低的主要原因。基于R编程语言的开源工具虽然具有显著的建模灵活性和自主性,但未如其他三款商业软件内置PBPK先验结构与儿童数据参数,需要研究者自行搭建微分方程,并进行参数的缩放,这就要求使用者不仅对药代动力学理论知识详细掌握,还需具备一定的编程能力,从而导致其使用率较低。

3.2.1 使用 Simcyp[®] 进行氯喹儿童给药方案的制定

Verscheijden等^[61]通过Simcyp[®]进行P-PBPK建模,模拟儿童中的氯喹暴露量,并提出2019冠状病毒(COVID-19)的最佳给药方案。在Simcyp[®]中使用软件预先定义的北欧白种人“Sim-Healthy volunteer”和“Sim-Paediatric”进行人群模拟,成人数据使用Simcyp[®]默认的数据库,无需做任何修改,女性患者的比例设置为0.5。药物相关的参数也使用Simcyp[®]数据库中的已有数据。儿童模型中年龄相关的生理参数同样使用Simcyp[®]数据库中的默认值。儿童受试者随时间变化的相关参数根据Abduljalil等^[62]的研究进行了修改。模型建立之后,使用Zhao等^[63](美国、健康成人、非洲、疟疾感染儿童)和Karunajeewa等^[64](感染疟疾的美拉尼西亚儿童)的氯喹血浆浓度与模拟浓度进行比较,从而验证模型。通过建立P-PBPK模型,获得了较为可靠的年龄相关的氯喹剂量用于儿童COVID-19疾病治疗,这些剂量和先前对患有疟疾的儿童患者进行的PK研究相吻合^[63,65,66]。P-PBPK建模是典型的知识驱动、模型引导的剂量选择范式,可以作为在缺乏儿童临床试验数据时推荐儿童剂量的科学替代方案。

3.2.2 利用 PK-Sim[®] 对营养不良的儿童患者进行 PBPK 建模

儿童营养不良是一个全球健康问题,尤其是在发展中国家^[67]。营养素供应不足对身体成分和生理功能的影响可能对药物处置产生影响,并最终影响这一弱势群体的临床结果^[68]。Sjogren等^[69]结合健康成人和营养不良成人之间的身体成分差异以及健康成人和健康儿童之间的差异这两个重要信息为营养不良的儿童群体建立一个基于生理的桥梁,这座桥梁能够根据健康成人的PK数据预测营养不良儿童的药物暴露情况。采用PK-Sim[®]中的通用全身PBPK模型结构,包括15个由循环血液系统连接的器官或组织,并由组织体积、成分和血流定义。每个器官由四个子隔室组成:血浆、红细胞、细胞外隔室和细胞隔室^[70]。 K_p 可根据五种不同的模型计算,PK-Sim[®] Standard、Rodgers and Rowland、Schmitt、Poulin and Theil和Berezhkovskiy。

PK-Sim[®]中的吸收模型将胃肠道分为12个部分,由组织体积、转运时间和pH值定义。每个部分由管腔、黏膜组织和非黏膜组织组成。对于口服药物,每个段的管腔被建模为两个隔室,代表溶液中的药物和管腔段中可用的液体体积。对于固体口服制剂,包括一个与溶解药物相连的额外隔室^[71]。

创建营养不良虚拟儿童人群可以概括为两个连续的步骤(图3):第一步,利用PK-Sim[®]中的内置人群算法创建一个非营养不良的虚拟儿童人群;然后,通过将体重/身高的比例值与总体平均值的偏差超过一个标准差的个体排除在外,从而降低了这些虚拟种群的生物特征变异性。第二步,将非营养不良人群转变为营养不良人群。这是通过为P-PBPK模型的系统参数开发一组生理比例参数来实现的,这些参数代表了由营养不良引起的生理紊乱。通过建立的P-PBPK模型和PSP机制对咖啡因、头孢西丁、环丙沙星、羽扇豆碱、乙胺嘧啶和磺胺多辛这六种药物进行PK预测,结果证明这种建模策略可以为任何年龄范围的儿童群体创建相对应的营养不良儿童人群。

3.2.3 GastroPlus[®]在评估不同年龄人群中生物等效性的应用 为确保治疗等效性,不同生产批次的仿制药或新药产品必须具有与其参考产品相同的吸收率和吸收程度^[72]。生物等效性(bioequivalence, BE)研究被广泛接受,并在支持仿制药和新药产品的批准和上市方面发挥着至关重要的作用^[73,74]。Miao等^[75]使用GastroPlus[®]软件中的PBPKPlus[™]模块和高级隔室吸收转运ACAT[™]模块,开发了成人和儿童的基于生理学的药代动力学吸收模型PBPK-AM,以支持在不同年龄组使用虚拟BE模拟将盐酸奥司他韦产品的溶解空间设置为安全空间。ACAT[™]模块预测胃肠道口服吸收的速率和程度,PBPKPlus[™]模块中建立了一个包含14个组织/器官室的全身PBPK模型来模拟盐酸奥司他韦和羧酸奥司他韦的PK。PBPK-AM结合了药物的物理化学特性(药物的解离常数、粒径和密度、渗透性和溶解

度)和生理因素(首过代谢、胃排空、肠道转运时间和转运)来预测口服药物吸收,如图4所示。儿童PBPK-AM是从成人PBPK-AM外推而来的。虚拟BE分析是使用来自参考产品和具有理论溶出曲线的仿制药的模拟PK曲线作为输入进行的。成人模拟结果表明,溶出曲线比参考生物批次慢10%的仿制药产品仍然可以保持合理的BE。与之不同的是,儿童模拟观察到溶出边界需要遵循严格的范围(青少年慢6%,0~2个月新生儿慢4%)以维持BE。

3.2.4 用R语言Mrgsolve包实现成人模型到儿童模型的外推 R是一种统计计算和图形语言环境^[76],它支持各种统计和图形技术(线性和非线性建模、传统统计测试、时间序列分析、分类、聚类),并且非常容易扩展。Mrgsolve是一个开源R包,结合了R和C++代码实现基于分层、常微分方程模型的模拟^[77],适用于PBPK建模。与其他商用软件类似,Mrgsolve在进行P-PBPK模拟时,同样先构建一个成人模型,然后从成人模型外推出儿童模型。在Mrgsolve中,从成人模型到儿童模型的外推是通过更新参数列表来实现的,所以Mrgsolve要求成人模型和儿童模型的参数列表必须一致。Mrgsolve的显著的灵活性在于它有一个独立的功能函数来获得任何药物的物理化学性质,对于不同的药物,输入药物的物理化学性质(辛醇-水分配系数,药物的解离常数,未结合药物分数),即可根据Poulin和Theil法^[78,79]的方法计算 K_p 。

Elmokadem等^[77]介绍了使用Mrgsolve建立伏立康唑的PBPK模型并进行PK预测和验证。为了生成伏立康唑PBPK模型需要创建两个文件:一个基于ODE的模型规范文件和一个R脚本文件。Mrgsolve使用基于C++的高级语言进行模型规范文件的建立,模型文件中包括参数([PARAM])、状态变量([INIT]),隔室定义([CMT])、表达药动学过程的常微分方程的[ODE]模块以及输出模块([TABLE]和[CAPTURE])。Mrgsolve中的“参数”可以是任何类型的数据。首先使用Mrgsolve

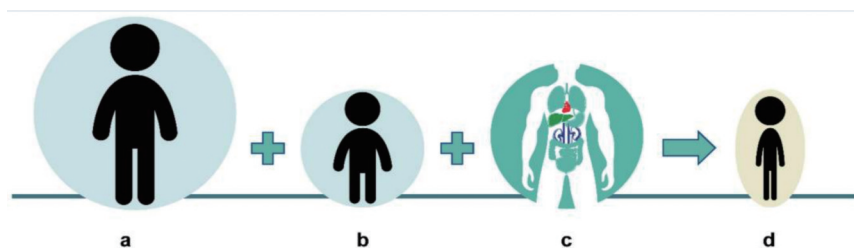


Figure 3 Schematic overview of the physiologically-based strategy for prediction of drug exposure in a malnourished pediatric population. The strategy involves (a) establishment of PBPK model for adult PK of target drug, (b) physiological model for pediatric scaling and (c) physiological model for scaling to malnutrition to enable (d) PK simulations of target drug in malnourished pediatric subjects. This figure reprinted with permission from reference^[69], copyright@ Erik Sjögren, Joel Tarning, Karen I. Barnes, and E. Niclas Jonsson

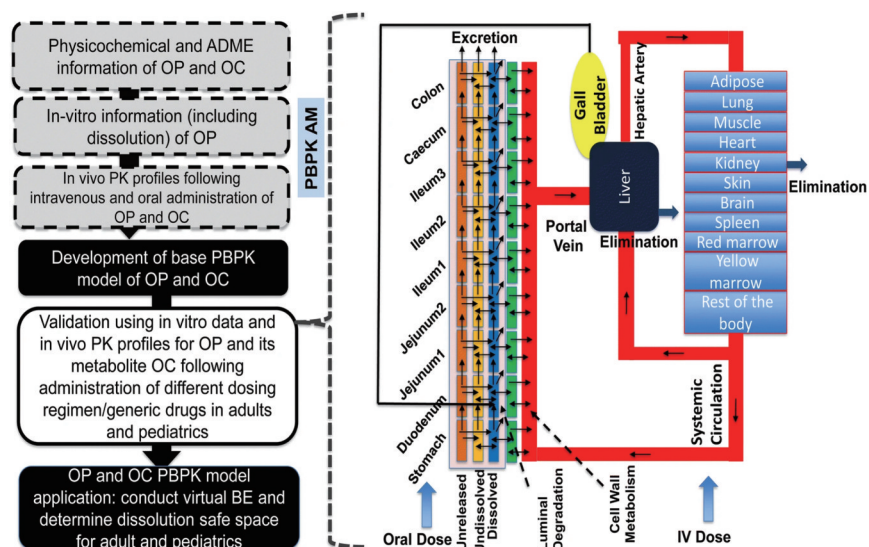


Figure 4 The PBPK-AM structure and the workflow of the PBPK-AM development and evaluation in adults and pediatrics. This figure reprinted with permission from reference [75], copyright@Springer Nature

建立并验证了之前开发的伏立康唑 PBPK 模型, 接着更新参数创建 P-PBPK 模型, 然后运行模拟并将模型的预测值与观察数据^[45]进行对比, 结果显示 PBPK 模拟的 PK 数据和观察数据有良好的拟合。

4 总结与展望

P-PBPK 模型有助于预测没有可用数据或数据缺失的儿童 PK。虽然目前模型性能在新生儿群体、非 CYP 酶代谢的药物、药物转运蛋白底物和口服吸收药物等方面的研究都具有一定的挑战性, 但 P-PBPK 模型能够在学习和校正的循环中不断改进和完善, 在儿童药物研究领域已经取得了快速的进步。商业软件平台可用性的增加有助于在药物开发的不同阶段更广泛地使用 PBPK 建模作为“学习和验证”工具^[80]。目前常用于 P-PBPK 建模的软件程序包括 Simcyp[®]、PK-Sim[®]、GastroPlus[®]和 R。这些具有高计算能力和用户友好界面建模软件的发展, 极大推动了 P-PBPK 模型在儿童药物研究中的应用, 还便于评估儿童的特定生理参数对 PK 的影响, 及其对所研究药物或化学物质暴露的影响。未来, 在学术界、制药行业和监管机构的共同努力下, P-PBPK 模型能够在儿科用药的临床实践中发挥更大作用。

作者贡献: 周旭负责文章的构思、撰写和修改; 魏园园, 马涛和唐跃洲负责数据搜集和整理; 党云洁和曹德英负责文章的指导和审阅。

利益冲突: 所有作者声明本文无任何利益冲突。

References

- [1] Rose K. Guide to Paediatric Clinical Research [M]. Basel: Karger, 2007: 33-37.
- [2] Johnson TN, Small BG, Rowland YK. Increasing application of pediatric physiologically based pharmacokinetic models across academic and industry organizations [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2022, 11: 373-383.
- [3] Anker J, Reed MD, Allegaert K, et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58: S10-S25.
- [4] Zheng L, Xu M, Tang SW, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of oxycodone in children to support pediatric dosing optimization [J]. Pharm Res, 2019, 36: 171.
- [5] Shebley M, Sandhu P, Emami RA, et al. Physiologically based pharmacokinetic model qualification and reporting procedures for regulatory submissions: a consortium perspective [J]. Clin Pharmacol Ther, 2018, 104: 88-110.
- [6] Wang W, Ye Z, Gao H, et al. Computational pharmaceuticals - a new paradigm of drug delivery [J]. J Control Release, 2021, 338: 119-136.
- [7] Lin W, Chen Y, Unadkat JD, et al. Applications, challenges, and outlook for PBPK modeling and simulation: a regulatory, industrial and academic perspective [J]. Pharm Res, 2022, 39: 1701-1731.
- [8] Jamei M, Abrahamsson B, Brown J, et al. Current status and future opportunities for incorporation of dissolution data in PBPK modeling for pharmaceutical development and regulatory applications: OrBiTo consortium commentary [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2020, 155: 55-68.
- [9] Wang K, Jiang K, Wei X, et al. Physiologically based pharmacokinetic models are effective support for pediatric drug development [J]. AAPS PharmSciTech, 2021, 22: 208-220.
- [10] Grimstein M, Yang Y, Zhang X, et al. Physiologically based

- pharmacokinetic modeling in regulatory science: an update from the US Food and drug administration's office of clinical pharmacology [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108: 21-25.
- [11] Brown RP, Delp MD, Lindstedt SL, et al. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models [J]. *Toxicol Ind Health*, 1997, 13: 407-484.
- [12] Teorell T. Kinetics of distribution of substances administered to the body, I: The extravascular modes of administration [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1937, 57: 205-225.
- [13] Jones H, Chen Y, Gibson C, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: a pharmaceutical industry perspective [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97: 247-262.
- [14] 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: 1-15.
- [15] Taskar KS, Harada I, Alluri RV. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling of transporter mediated drug absorption, clearance and drug-drug interactions [J]. *Curr Drug Metab*, 2021, 22: 523-531.
- [16] Adiwidjaja J, Gross AS, Boddy AV, et al. Physiologically-based pharmacokinetic model predictions of inter-ethnic differences in imatinib pharmacokinetics and dosing regimens [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88: 1735-1750.
- [17] Heimbach T, Chen Y, Chen J, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling in renal and hepatic impairment populations: a pharmaceutical industry perspective [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110: 297-310.
- [18] Alrammaal HH, Abduljalil K, Hodgetts Morton V, et al. Application of a physiologically based pharmacokinetic model to predict cefazolin and cefuroxime disposition in obese pregnant women undergoing caesarean section [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14: 1162-1185.
- [19] US Food and Drug Administration. Physiologically based pharmacokinetic analyses – format and content guidance for industry [R]. Silver Spring: Center for Drug Evaluation and Research, 2018.
- [20] European Medicines Agency. Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation [R]. London: EMA, 2016.
- [21] Chiu WA, Barton HA, Woskin RSD, et al. Evaluation of physiologically based pharmacokinetic models for use in risk assessment [J]. *J Appl Toxicol*, 2007, 27: 218-237.
- [22] Haddad S, Pelekis M, Krishnan K. A methodology for solving physiologically based pharmacokinetic models without the use of simulation softwares [J]. *Toxicol Lett*, 1996, 85: 113-126.
- [23] Maharaj AR, Edginton AN. Physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation in pediatric drug development [J]. *CPT: Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2014, 3: e150.
- [24] Johnson T, Bonner J, Tucker G, et al. Development and applications of a physiologically-based model of paediatric oral drug absorption [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 115: 57-67.
- [25] Fallingborg J, Christensen LA, Ingeman NM, et al. Measurement of gastrointestinal pH and regional transit times in normal children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1990, 11: 211-214.
- [26] Yu G, Zheng QS, Li GF. Similarities and differences in gastrointestinal physiology between neonates and adults: a physiologically based pharmacokinetic modeling perspective [J]. *AAPS J*, 2014, 16: 1162-1166.
- [27] Rashid M, Sarfraz M, Arafat M, et al. Prediction of lisinopril pediatric dose from the reference adult dose by employing a physiologically based pharmacokinetic model [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, 21: 56.
- [28] Heimbach T, Lin W, Hourcade PF, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling to supplement nilotinib pharmacokinetics and confirm dose selection in pediatric patients [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108: 2191-2198.
- [29] Wollmer E, Ungell AL, Nicolas JM, et al. Review of paediatric gastrointestinal physiology relevant to the absorption of orally administered medicines [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 181: 114084.
- [30] Rodgers T, Leahy D, Rowland M. Physiologically based pharmacokinetic modeling 1: predicting the tissue distribution of moderate-to-strong bases [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94: 1259-1276.
- [31] Rodgers T, Rowland M. Physiologically based pharmacokinetic modelling 2: predicting the tissue distribution of acids, very weak bases, neutrals and zwitterions [J]. *J Pharm Sci*, 2006, 95: 1238-1257.
- [32] McNamara PJ, Alcorn J. Protein binding predictions in infants [J]. *AAPS Pharmsci*, 2002, 4: 19-26.
- [33] Mooij MG, Schwarz UI, de Koning BA, et al. Ontogeny of human hepatic and intestinal transporter gene expression during childhood: age matters [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42: 1268-1274.
- [34] Sadler NC, Nandhikonda P, Robertson WBJ, et al. Hepatic cytochrome P450 activity, abundance, and expression throughout human development [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44: 984-991.
- [35] Groen BD, Steeg E, Mooij MG, et al. Proteomics of human liver membrane transporters: a focus on fetuses and newborn infants [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 124: 217-227.
- [36] Satar M, Şimşek H, Özlü F, et al. The effect of different intravenous lipids on free bilirubin levels in premature infants [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2022, 76: 879-882.
- [37] Amin SB, Wang H. Bilirubin albumin binding and unbound unconjugated hyperbilirubinemia in premature infants [J]. *J Pediatr*, 2018, 192: 47-52.
- [38] Anderson GD, Lynn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach [J]. *Pharmacotherapy*, 2009, 29:

- 680-690.
- [39] Wildt SN, Tibboel D, Leeder J. Drug metabolism for the paediatrician [J]. *Arch Dis Child*, 2014, 99: 1137-1142.
- [40] Fernandez E, Perez R, Hernandez A, et al. Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults [J]. *Pharmaceutics*, 2011, 3: 53-72.
- [41] Yun YE, Edginton AN. Model qualification of the PK-Sim[®] pediatric module for pediatric exposure assessment of CYP450 metabolized compounds [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2019, 82: 789-814.
- [42] Zane NR, Thakker DR. A physiologically based pharmacokinetic model for voriconazole disposition predicts intestinal first-pass metabolism in children [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53: 1171-1182.
- [43] Badée J, Fowler S, de Wildt SN, et al. The ontogeny of UDP-glucuronosyltransferase enzymes, recommendations for future profiling studies and application through physiologically based pharmacokinetic modelling [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58: 189-211.
- [44] Wang J, Anker JN, Burckart GJ. Progress in drug development-pediatric dose selection: workshop summary [J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, 61: S13-S21.
- [45] Brunton L. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics [M]. New York: McGraw-Hill, 1996: 16-39.
- [46] Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and post-menstrual age [J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24: 67-76.
- [47] Hayton WL. Maturation and growth of renal function: dosing renally cleared drugs in children [J]. *AAPS PharmSci*, 2000, 2: 22-28.
- [48] Edginton AN, Schmitt W, Voith B, et al. A mechanistic approach for the scaling of clearance in children [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45: 683-704.
- [49] Benedetti MS, Whomsley R, Baltes EL. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2005, 1: 447-471.
- [50] Ye LL, Ke M, You X, et al. A physiologically based pharmacokinetic model of ertapenem in pediatric patients with renal impairment [J]. *J Pharm Sci*, 2020, 109: 2909-2918.
- [51] Hua MJ, Kun HY, Jie CS, et al. Urinary microalbumin and retinol-binding protein assay for verifying children's nephron development and maturation [J]. *Clin Chim Acta*, 1997, 264: 127-132.
- [52] Edginton AN. Knowledge-driven approaches for the guidance of first-in-children dosing [J]. *Pediatr Anesth: Curr Pract*, 2011, 21: 206-213.
- [53] Gill KL, Jones HM. Opportunities and challenges for PBPK model of mAbs in paediatrics and pregnancy [J]. *AAPS J*, 2022, 24: 72-89.
- [54] Johnson TN, Abduljalil K, Nicolas JM, et al. Use of a physiologically based pharmacokinetic-pharmacodynamic model for initial dose prediction and escalation during a paediatric clinical trial [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87: 1378-1389.
- [55] Yu L, Li H, Zhang C, et al. Integrating *in vitro* testing and physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling for chemical liver toxicity assessment—a case study of troglitazone [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 74: 1-12.
- [56] Salem F, Small BG, Johnson TN. Development and application of a pediatric mechanistic kidney model [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2022, 11: 854-866.
- [57] Liu XT, Zhao YX, Jia GW, et al. Pharmacokinetics and safety of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children with acute leukaemia [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87: 3292-3300.
- [58] Huang W, Nakano M, Sager J, et al. Physiologically based pharmacokinetic model of the CYP2D6 probe atomoxetine: extrapolation to special populations and drug-drug interactions [J]. *Drug Metab Dispos*, 2017, 45: 1156-1165.
- [59] Zhang YF, Mehta N, Stark EM, et al. Pediatric renal ontogeny and applications in drug development [J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59: S9-S20.
- [60] Verscheijden LFM, Koenderink JB, Johnson TN, et al. State-of-the-art review on physiologically based pharmacokinetic modeling in pediatric drug development? [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 58: 1-13.
- [61] Verscheijden LFM, Zanden TM, Bussel LPM, et al. Chloroquine dosing recommendations for pediatric COVID-19 supported by modeling and simulation [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 108: 248-252.
- [62] Abduljalil K, Jamei M, Hodjegan AR, et al. Changes in individual drug-independent system parameters during virtual paediatric pharmacokinetic trials: introducing time-varying physiology into a paediatric PBPK model [J]. *AAPS J*, 2014, 16: 568-576.
- [63] Zhao Q, Tensfeldt TG, Chandra R, et al. Population pharmacokinetics of azithromycin and chloroquine in healthy adults and paediatric malaria subjects following oral administration of fixed-dose azithromycin and chloroquine combination tablets [J]. *Malar J*, 2014, 13: 36.
- [64] Karunajeewa HA, Ilett KF, Mueller I, et al. Pharmacokinetics and efficacy of piperazine and chloroquine in Melanesian children with uncomplicated malaria [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52: 237-243.
- [65] Ursing J, Rombo L, Eksborg S, et al. High-dose chloroquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria is well tolerated and causes similar QT interval prolongation as standard-dose chloroquine in children [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64: e01846-19.
- [66] Obua C, Hellgren U, Ntale M, et al. Population pharmacokinetics of chloroquine and sulfadoxine and treatment response in chil-

- dren with malaria: suggestions for an improved dose regimen [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65: 493-501.
- [67] Collins S, Dent N, Binns P, et al. Management of severe acute malnutrition in children [J]. *Lancet*, 2006, 368: 1992-2000.
- [68] Pérez-Escamilla R, Cunningham K, Moran VH. COVID-19 and maternal and child food and nutrition insecurity: a complex syndemic [J]. *Matern Child Nutr*, 2020, 16: e13036.
- [69] Sjogren E, Tarning J, Barnes KI, et al. A physiologically-based pharmacokinetic framework for prediction of drug exposure in malnourished children [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13: 204-227.
- [70] Eissing T, Kuepfer L, Becker C, et al. A computational systems biology software platform for multiscale modeling and simulation: integrating whole-body physiology, disease biology, and molecular reaction networks [J]. *Front Physiol*, 2011, 2: 4.
- [71] Thelen K, Coboecken K, Willmann S, et al. Evolution of a detailed physiological model to simulate the gastrointestinal transit and absorption process in humans, part II: extension to describe performance of solid dosage forms [J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101: 1267-1280.
- [72] Liew KB, Peh KK, Loh GOK, et al. Three-ways crossover bioequivalence study of cephalexin in healthy malay volunteers [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40: 1156-1162.
- [73] US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an Abbreviated New Drug Application [R]. Rockville: FDA, 2013.
- [74] 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: S41-S67
- [75] Miao L, Mousa YM, Zhao L, et al. Using a physiologically based pharmacokinetic absorption model to establish dissolution bioequivalence safe space for oseltamivir in adult and pediatric populations [J]. *AAPS J*, 2020, 22: 107-117.
- [76] Douglas A, Roos D, Mancini F, et al. An Introduction to R [EB/OL]. London: R Development Core Team, 2022 [2023-2-2]. <https://intro2r.com/chap1.html>.
- [77] Elmokadem A, Riggs MM, Baron KT. Quantitative systems pharmacology and physiologically-based pharmacokinetic modeling with mrgsolve: a hands-on tutorial [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019, 8: 883-893.
- [78] Poulin P, Theil FP. Prediction of pharmacokinetics prior to *in vivo* studies. II. Generic physiologically based pharmacokinetic models of drug disposition [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91: 1358-1370.
- [79] Poulin P, Theil FP. Prediction of pharmacokinetics prior to *in vivo* studies. I. Mechanism-based prediction of volume of distribution [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91: 129-156.
- [80] Frechen S, Rostami HA. Quality assurance of PBPK modeling platforms and guidance on building, evaluating, verifying and applying PBPK models prudently under the umbrella of qualification: why, when, what, how and by whom? [J]. *Pharm Res*, 2022, 39: 1733-1748.