

Predicting the Effect of Two Different Kinds of CYP3A4 Inhibitors on the Pharmacokinetic Characteristics of Saxagliptin Using Physiologically Based Pharmacokinetic Model

Jiang Xiaoquan¹, Wang Guopeng², Miao Feng¹, Shi Lu¹, Sun Wenyan^{1,*}, Liu Yang^{1,*}

¹School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China

²Zhongcai Health Biological Technology Development Co. Ltd., Beijing, China

Email address:

18811385359@163.com (Jiang Xiaoquan), binglelly@163.com (Wang Guopeng), 1372034711@qq.com (Miao Feng), 657610083@qq.com (Shi Lu), sunwy@bucm.edu.cn (Sun Wenyan), liuyang@bucm.edu.cn (Liu Yang)

*Corresponding author

To cite this article:

Jiang Xiaoquan, Wang Guopeng, Miao Feng, Shi Lu, Sun Wenyan, Liu Yang. Predicting the Effect of Two Different Kinds of CYP3A4 Inhibitors on the Pharmacokinetic Characteristics of Saxagliptin Using Physiologically Based Pharmacokinetic Model. *Asia-Pacific Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 1, No. 1, 2019, pp. 6-13.

Received: October 31, 2018; Accepted: December 12, 2018; Published: February 1, 2019

Abstract: Objective: The study aimed to predict the effects of two different types of inhibitors on the pharmacokinetics of saxagliptin and evaluate the potential DDIs by establishing dynamic drug-drug interactions (DDIs) models between saxagliptin and ketoconazole (a competitive inhibitor of CYP3A4), or delavirdine (a time-dependent inhibitor of CYP3A4). Methods: The physicochemical properties parameter, biopharmaceutical parameter, enzyme-catalyzed reaction parameter of drug metabolism, and human physiological parameter of saxagliptin, ketoconazole and delavirdine were collected by published literatures and ADMET Predictor, to build and verify the PBPK models of these three drugs. Then, combined with the inhibition parameter of enzyme and enzyme degradation rate constant, dynamic DDIs models of ketoconazole and delavirdine were separately established so as to predict the varieties of the pharmacokinetics of saxagliptin. Results: The dynamic DDIs model between saxagliptin and ketoconazole showed that C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ and AUC_{0-t} of saxagliptin rose by 79.2%, 147.8% and 147.8% respectively. Higher values of the three pharmacokinetic parameters of saxagliptin were found as well in the dynamic DDIs model between saxagliptin and delavirdine, with the increase of 39.6%, 75.4% and 75.3 % correspondingly. Conclusion: Both inhibitors have effect on the pharmacokinetics of saxagliptin. Time-dependent inhibition's impact is greater as taking the $[I]/K_i$ value of inhibitors and the changes of the exposure to saxagliptin into account.

Keywords: Saxagliptin, Ketoconazole, Delavirdine, Physiologically Based Pharmacokinetic Model, Dynamic Drug-Drug Interactions Model

应用生理药代动力学模型预测两种不同类型CYP3A4抑制剂对沙格列汀药动力学特征的影响

江晓泉¹, 汪国鹏², 苗丰¹, 石璐¹, 孙文燕^{1,*}, 刘洋^{1,*}

¹北京中医药大学中药学院, 北京, 中国

²中财瀚熙生物科技发展有限公司, 北京, 中国

邮箱

18811385359@163.com (江晓泉), binglelly@163.com (汪国鹏), 1372034711@qq.com (苗丰), 657610083@qq.com (石璐), sunwy@bucm.edu.cn (孙文燕), liuyang@bucm.edu.cn (刘洋)

摘要: 目的: 通过建立沙格列汀(saxagliptin)与CYP3A4竞争性抑制剂酮康唑(ketoconazole)及时间依赖性抑制剂地拉韦啉(delavirdine)的药物相互作用(drug-drug interactions, DDIs)动态模型, 预测两种不同类型的CYP3A4抑制剂对沙格列汀药动学行为的影响。方法: 通过文献检索以及ADMET Predictor预测, 收集获取沙格列汀、酮康唑和地拉韦啉的理化性质参数、生物药剂学参数、药物代谢酶促反应参数、人体生理参数等, 建立并验证三者的生理药代动力学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型。结合酮康唑与地拉韦啉的酶抑制参数与酶降解速率常数, 分别建立其与沙格列汀的DDIs动态模型, 预测两种抑制剂对沙格列汀的药动学行为的影响。结果: 沙格列汀与酮康唑的DDIs动态模型显示, 沙格列汀在体内的 C_{max} , AUC_{0-inf} 和 AUC_{0-t} 值均增加, 增加比率分别为79.2%, 147.8%, 147.8%; 沙格列汀与地拉韦啉的DDIs动态模型显示, 沙格列汀在体内的 C_{max} , AUC_{0-inf} 和 AUC_{0-t} 值均增加, 增加比率分别为39.6%, 75.4%, 75.3%。结论: 两种CYP3A4抑制剂对沙格列汀的药动学行为均有影响, 综合考虑抑制剂的 $[I]/K_i$ 值与其引起底物体内暴露量的改变, 认为时间依赖性抑制对底物药动学行为的影响更大。

关键词: 沙格列汀, 酮康唑, 地拉韦啉, 生理药动学模型, 药物相互作用动态模型

1. 引言

沙格列汀(saxagliptin)是一种高效的选择性二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂, 口服用于治疗2型糖尿病[1], 在体内主要由CYP450的同工酶CYP3A4、CYP3A5代谢[2]; 酮康唑(ketoconazole)在FDA的临床药物相互作用研究指导原则中被推荐作为CYP3A4的抑制剂使用[3]; 体外实验证明, 地拉韦啉(delavirdine)对CYP3A4也有抑制作用[4]。

CYP450是药物在体内发生代谢转化最重要的酶, 对药物在人体内生物转化过程意义重大; 另一方面, 某些药物会对CYP450的活性产生诱导或抑制作用, 从而影响其他药物的代谢[5]。药物对于CYP450的抑制作用有可逆性抑制与不可逆性抑制[6]。酮康唑为竞争性抑制[7], 属于可逆性抑制的一种, 能通过非共价键与酶形成复合物, 除去后不影响酶的活性[8]; 地拉韦啉为时间依赖性抑制[4], 属于非竞争性抑制, 除去后对酶的抑制效应并非立即消失, 而呈现出时间依赖性的特点[8]。因此, 在建立生理药代动力学模型的基础上, 选取沙格列汀主要代谢酶的两种不同类型抑制剂的代表即酮康唑和地拉韦啉, 进行代谢性药物相互作用的探究, 以预测其对沙格列汀药动行为的不同影响, 并为药物相互作用研究和新药开发等工作提供参考。

FDA最新的药物相互作用指导原则中推荐采用PBPK建模的方法来预测药物潜在的相互作用[9]。此前, 章袁等[10]人运用PBPK模型研究了伏立康唑与奥美拉唑的DDI,

结果显示奥美拉唑会增加体内伏立康唑的血药浓度, 但仍在伏立康唑的治疗窗之内; Park等[11]人采用PBPK建模方式了预测环丙沙星与咖啡因人体PK及两者的DDI; Min等[12]人基于PBPK模型预测了盐酸沙格雷酯与五种CYP2D6底物药物的DDIs, 证明盐酸沙格雷酯是CYP2D6的弱抑制剂。

2. 方法

2.1. 资料收集

2.1.1. PBPK建模参数

文献检索收集沙格列汀、酮康唑和地拉韦啉的理化性质参数、生物药剂学参数及药动学参数, 包括不同pH值条件下的溶解度、油水分配系数、酸碱度、渗透性、血浆蛋白结合率、血液/血浆浓度比、米氏常数(K_m)及最大代谢速率(V_{max})。以上参数均来源于参考文献或直接由ADMET Predictor软件进行计算获得。具体信息见表1。

本研究选取软件模拟的健康人群为研究对象, 设置沙格列汀、酮康唑和地拉韦啉的给药方案。沙格列汀研究对象平均年龄为42岁, 平均体重为74.8kg, 10mg, 每日1次口服, 连续10日; 酮康唑研究对象平均年龄为30岁, 平均体重为70kg, 400mg, 每日1次, 口服, 连续10日; 地拉韦啉研究对象平均年龄为38岁, 平均体重为73.4kg, 400mg, 每日1次, 口服, 连续10日。人种均选取美国人。

表1 沙格列汀、酮康唑与地拉韦啉的理化性质参数、生物药剂学参数及药动学参数。

	沙格列汀	酮康唑	地拉韦啉
相对分子质量/ $g \cdot mol^{-1}$	315.42[a]	531.4[a]	456.57[a]
不同pH值溶解度/ $g \cdot L^{-1}$	pH 0.7: 103.5[13]		pH 1.0: 2.9[15]
	pH 5.9: 149.2		pH 2.0: 0.006
	pH 6.9: 46.9	pH 6.5: 0.00693[14]	pH 7.4: 0.008
	pH 8.5: 17.8		
油水分配系数(LogP/LogD)	-1.82(@pH 1.2)[16]	2.67(@pH 7.4)[a]	1.02[b]
pKa(酸)	—	—	9.39[c]
pKa(碱)	7.3[16]	6.51, 2.94[17]	4.56[c]

	沙格列汀	酮康唑	地拉韦啉
扩散系数/cm ² ·s ⁻¹	0.7477×105[a]	0.61×105[a]	0.59×105[a]
血浆蛋白结合率/%	5[1]	98.50[18]	98[15]
血液/血浆浓度比	0.83[a]	0.59[19]	0.87[a]
人体渗透性/cm·s ⁻¹	19×10-5[a]	1.235×10-5[a]	9.1×10-5[a]
酶促反应动力学参数	CYP3A4/3A5(肝微粒体):[2] Vmax=496±11pmol/ mg protein/ min, Km=94.8±8.3μm	CYP3A4(肝微粒体):[d] Vmax=0.01mg/mg protein/s(肠道); Vmax=0.00002886mg/mg protein/s(肝 脏); Km=0.008 mg/L	CYP3A4(肝微粒体):[20] Vmax=140±10 pmol/ mg protein/min, Km=5.4±1.4μm; CYP2D6(肝微粒体): Vmax=230±10 pmol/ mg protein/min, Km=10.9±0.8μm

注：a：由ADMET Predictor 7.0计算获得；b：来源于drugbank；c：由Gastroplus软件拟合计算获得；d：Gastroplus公司内建数据库优化获得。

2.1.2. 酶抑制参数

文献检索收集酮康唑与地拉韦啉的酶抑制参数，包括抑制常数(K_i)、最大失活速率常数(K_{inact})、CYP3A4在小肠和肝脏内的降解速率常数(k_{deg})以及体外反应蛋白浓度(In vitro Prot)。具体信息见表2。

表2 酮康唑与地拉韦啉对CYP3A4酶的抑制参数。

	$K_i/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	$K_{inact}/\text{min}^{-1}$	k_{deg}/h^{-1}	In vitro Prot/mg·mL ⁻¹
酮康唑[21]	0.015	—	—	0.5
地拉韦啉[4][22]	5.2	0.056	0.03	0.25

2.2. PBPK模型建立与验证

结合文献搜集以及ADMET Predictor预测得到的参数，分别建立沙格列汀、酮康唑和地拉韦啉的PBPK模型，并利用文献中三种药物实测血药浓度数据点进行验证，以得到稳定可靠的模型。模型的拟合优度用倍数误差来评价，如果倍数误差小于2[23]，则认为观测值与预测值拟合良好，所建立的PBPK模型成功。

2.3. DDIs动态模型建立

在得到可靠的PBPK模型基础上，结合酮康唑、地拉韦啉的酶抑制参数，分别建立底物沙格列汀与酮康唑、地拉韦啉联合用药时的DDIs动态模型。DDIs模型所需要的酶代谢清除率数据采用人肝微粒体体外代谢实验数据计算获得。对于竞争性抑制剂建立DDIs动态模型时最重要的参数就是 K_i ，该数据从文献获取，体外酶抑制实验的P450蛋白浓度也采用文献研究的数据。而对于时间依赖性抑制剂，建立DDIs动态模型时重要的参数包括 K_i ， K_{inact} 和 k_{deg} ，地拉韦啉对CPY3A4的 K_i 和 K_{inact} 采用文献的数据； k_{deg} 选用值为0.03h⁻¹，是经预测研究54种药物后得出的较为合适的的数据[22]。

2.4. 检索软件和数据库

采用软件为ADMET Predictor(Version 7.1.0003)；GastroplusTM(Version 9.5.0004 Simulations Plus Inc.，

Lancaster, CA, USA)。检索中文数据库：维普中文科技期刊数据库、万方医药数据库、中国知网(CNKI)；英文数据库：Elsevier, Springer, Wiley, Web of Science等。

3. 结果

3.1. PBPK模型建立与验证

3.1.1. 底物沙格列汀PBPK模型的建立与验证

应用GastroPlusTM软件建立沙格列汀的PBPK模型，并载入文献[24]中实测血药浓度数据点进行验证。预测的底物沙格列汀的药时曲线验证图见图1。由图1可知，实测的血药浓度数据点与模型预测的药时曲线拟合情况良好。药动学参数值的预测值与实测值比较见表3。由表3可知， C_{max} ， T_{max} ， AUC_{0-inf} 和 AUC_{0-t} 的预测值和实测值的误差比值分别为1.01，1.10，1.03和1.02，均在2倍范围内。经验证，所建沙格列汀的PBPK模型稳定。

表3 底物沙格列汀药动学参数预测值与实测值比较。

	实测值	预测值	误差比值
$C_{max}/\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	52.6	53	1.01
T_{max}/h	1.0	0.91	1.10
$AUC_{0-inf}/\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	208.33	203.09	1.03
$AUC_{0-t}/\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	204.39	201.2	1.02

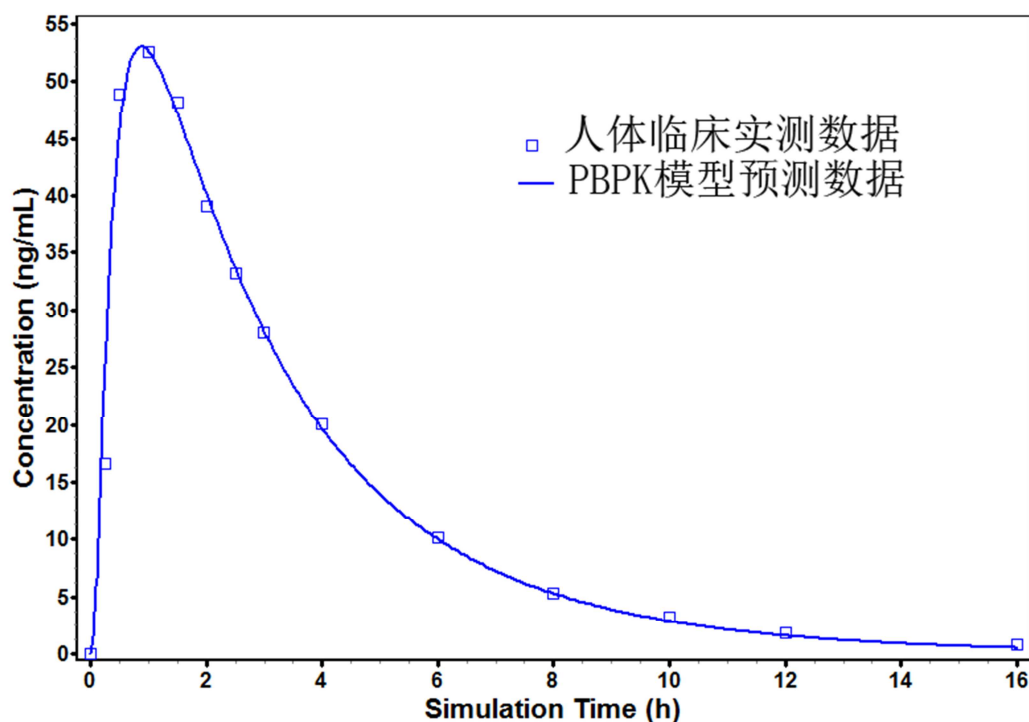


图1 预测的底物沙格列汀药时曲线验证图。

3.1.2. 竞争性抑制剂酮康唑PBPK模型的建立与验证

应用GastroPlusTM软件建立酮康唑的PBPK模型，并载入文献[25]中实测血药浓度数据点进行验证。预测的抑制剂酮康唑的药时曲线验证图见图2。由图2可知，实测的血药浓度数据点与模型预测的药时曲线拟合情况良好。药动

学参数值的预测值与实测值比较见表4。由表4可知， C_{max} ， T_{max} ， AUC_{0-inf} 和 AUC_{0-t} 的预测值和实测值的误差比值分别为1.03，1.12，1.02和1.01，均在2倍范围内。经验证，所建酮康唑的PBPK模型稳定可靠。

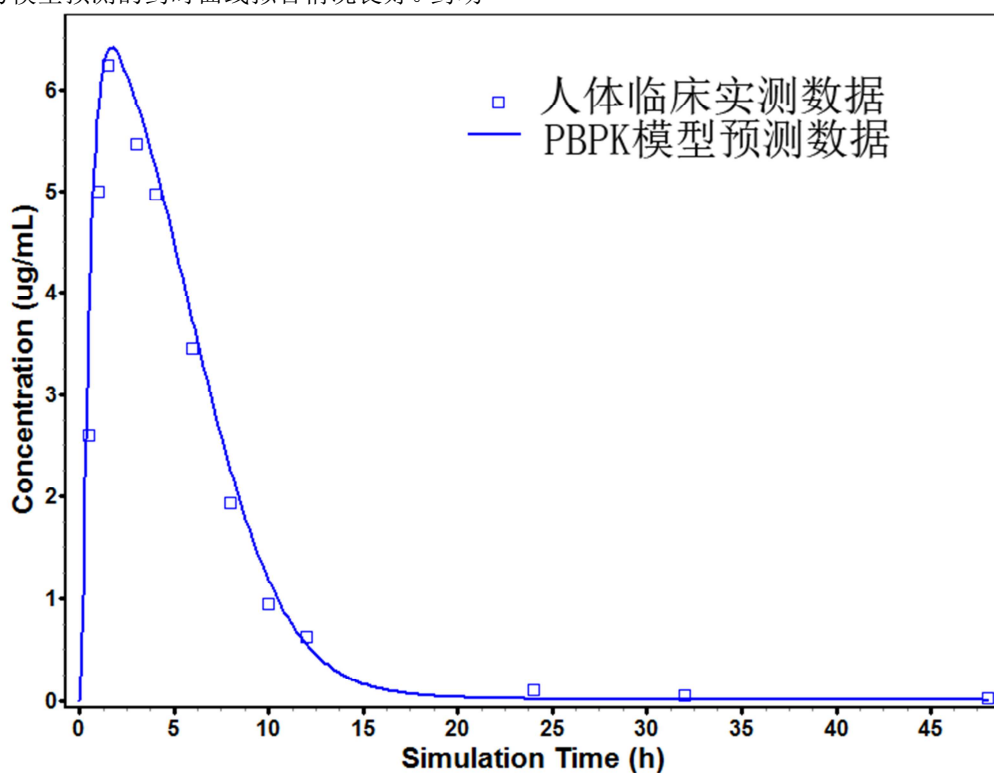


图2 预测的抑制剂酮康唑药时曲线验证图。

表4 抑制剂酮康唑药动学参数预测值与实测值比较。

	实测值	预测值	误差比值
$C_{\max}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	6.24	6.41	1.03
T_{\max}/h	1.5	1.76	1.12
$AUC_{0-\infty}/\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	43.773	42.858	1.02
$AUC_{0-t}/\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	43.299	42.723	1.01

3.1.3. 时间依赖性抑制剂地拉韦啉PBPK模型的建立和验证

应用GastroPlus™软件建立地拉韦啉的PBPK模型，并载入文献中实测血药浓度数据点进行验证[26]。预测的抑制剂地拉韦啉的药时曲线验证图见图3。由图3可知，实测

的血药浓度数据点与模型预测的药时曲线拟合情况良好。药动学参数值的预测值与实测值比较见表5。由表5可知， C_{\max} ， T_{\max} ， $AUC_{0-\infty}$ 和 AUC_{0-t} 的预测值和实测值的误差比值分别为1.02，1.12，1.01，和1.04，均在2倍范围内。经验证，所建地拉韦啉的PBPK模型稳定可靠。

表5 抑制剂地拉韦啉药动学参数预测值与实测值比较。

药动学参数	实测值	观测值	误差比值
$C_{\max}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	3.76	3.82	1.02
T_{\max}/h	1.0	1.12	1.12
$AUC_{0-\infty}/\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	18.312	18.492	1.01
$AUC_{0-t}/\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	17.735	18.444	1.04

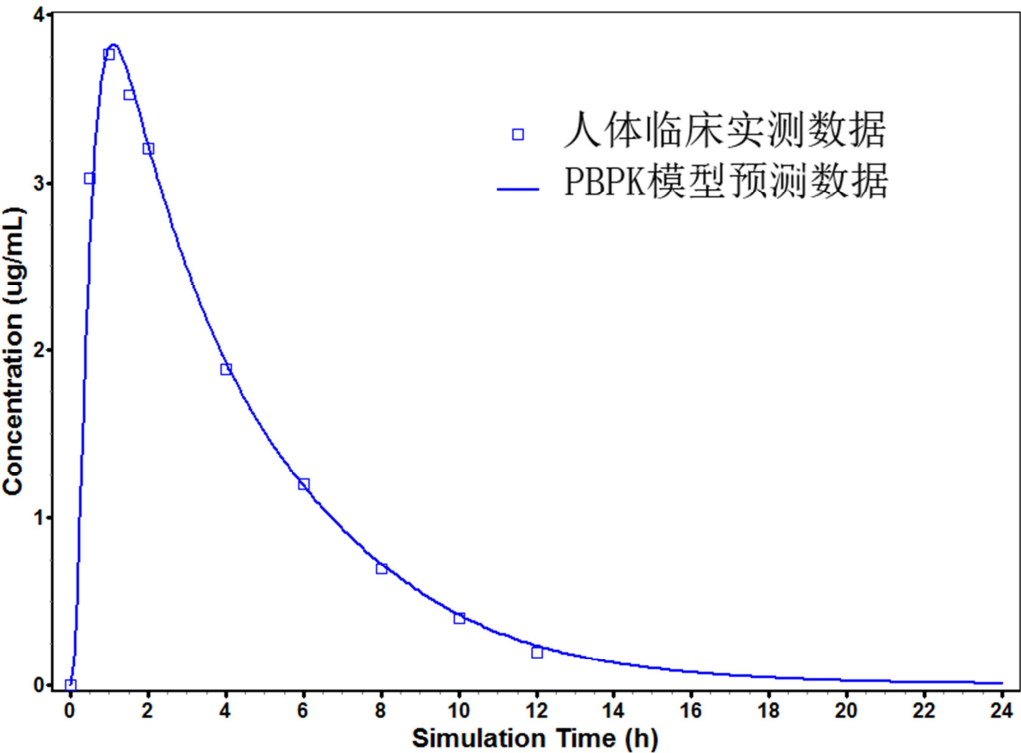


图3 预测的抑制剂地拉韦啉药时曲线验证图。

3.2. DDIs动态模型建立

3.2.1. 酮康唑对沙格列汀药动特征影响的DDIs动态模型

将底物沙格列汀的PBPK模型与抑制剂酮康唑的PBPK模型联合，并结合文献中搜集的酮康唑对CYP3A4的抑制参数[21]，建立酮康唑对沙格列汀药动行为影响的DDIs动态模型。酮康唑对沙格列汀药动行为影响见图4，药动学参数值的比较见表6。由表6可知，酮康唑会使沙格列汀在体内的 C_{\max} ， $AUC_{0-\infty}$ 和 AUC_{0-t} 值均增加，增加比率分别为79.2%，147.8%，147.8%。

表6 酮康唑对沙格列汀的药动学参数影响结果。

	$C_{\max}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	$AUC_{0-\infty}/\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	$AUC_{0-t}/\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制强度($[I]/K_i$)
基线	53	2029.3	2029	
与酮康唑合用	95	5027.7	5027.1	782.8
增加比率/%	79.2	147.8	147.8	

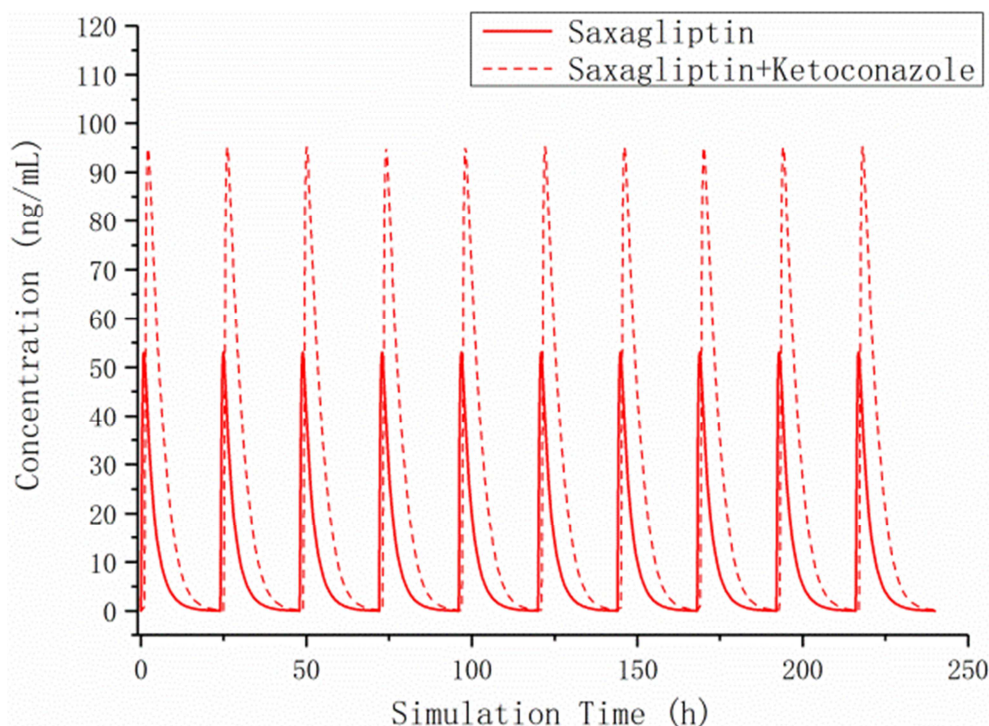


图4 酮康唑对沙格列汀药动行为影响的药时曲线图。

3.2.2. 地拉韦啉对沙格列汀药动特征影响的DDIs动态模型

将底物沙格列汀的PBPK模型与抑制剂地拉韦啉的PBPK模型联合,并结合文献中搜集的地拉韦啉对CYP3A4的抑制参数和设定的人体肠道和肝脏的 k_{deg} 数据[4][22],建

立地拉韦啉对沙格列汀药动行为影响的DDIs动态模型。地拉韦啉对沙格列汀药动行为影响的药时曲线图见图5,药动学参数值的比较见表7。由表7可知,地拉韦啉会使沙格列汀在体内的 C_{max} , AUC_{0-inf} 和 AUC_{0-t} 值均增加,增加比率分别为39.6%, 75.4%, 75.3%。

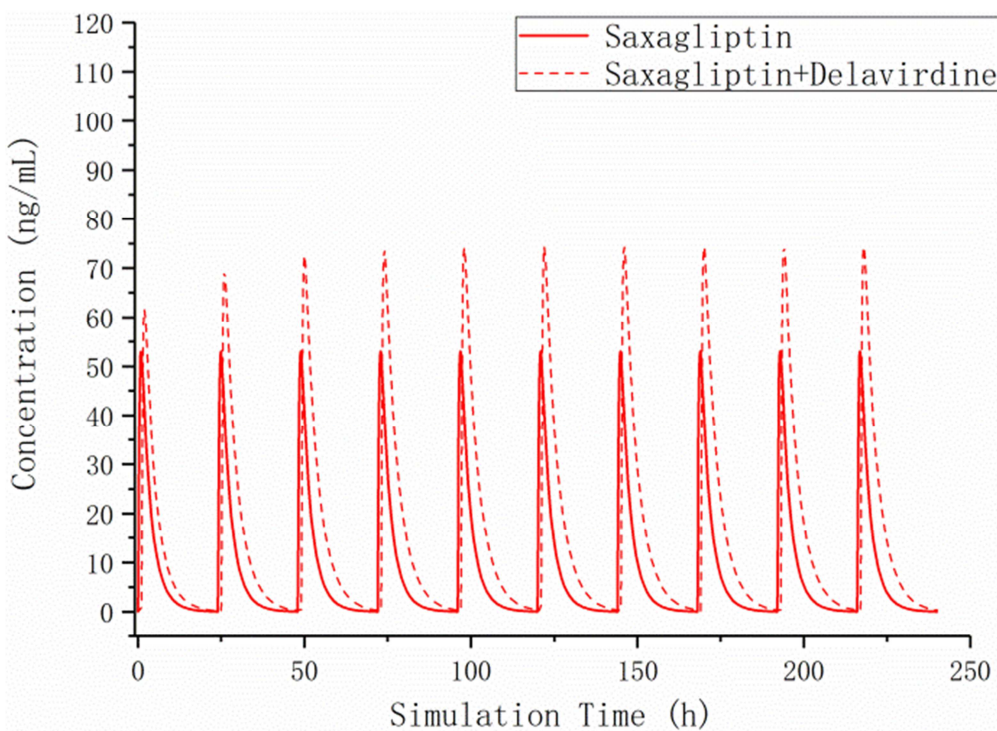


图5 地拉韦啉对沙格列汀药动行为影响的药时曲线图。

表7 地拉韦啉对沙格列汀的药动学参数影响结果。

指标	$C_{max}/ng\cdot mL^{-1}$	$AUC_{0-inf}/ng\cdot h\cdot mL^{-1}$	$AUC_{0-t}/ng\cdot h\cdot mL^{-1}$	抑制强度([I]/K _i)
基线	53	2029.3	2029	1.6
与地拉韦啉合用	74	3559.1	3557.6	
增加比率/%	39.6	75.4	75.3	

4. 讨论

CYP450是药物在体内发生代谢转化最重要的酶，对药物在人体内生物转化过程意义重大；另一方面，某些药物会对CYP450的活性产生诱导或抑制作用，从而影响其他药物的代谢，改变合用药物的药动学、药效学及毒性等[5]。药物对于CYP450的抑制作用有可逆性抑制与不可逆性抑制，竞争性抑制属于可逆性抑制，时间依赖性抑制则属于不可逆性抑制[6]。因此，作为沙格列汀主要代谢酶的两种不同类型抑制剂的代表，酮康唑和地拉韦啉，其与沙格列汀合用的代谢性药物相互作用值得探究。

抑制CYP450所引起的代谢性药物相互作用是临床药物互相作用的常见机制之一，目前已有报道应用体外CYP450代谢数据构建多种不同的数学模型定量预测体内药物相互作用的研究[27]。本文所采用的方法为基于PBPK模型建立DDIs动态预测模型。该模型不仅考虑到人群酶的基因多态性、肠道首过效应、药物肝脏摄取和人口统计学等信息，而且考虑到肝及肠壁内抑制剂浓度的动态变化，可使DDIs预测更加科学准确。

在建模过程中，对于时间依赖性抑制剂地拉韦啉，关键参数之一 k_{deg} ，不可能通过直接测定人体内酶转归的半衰期而获得，其估测值的不确定性将影响DDIs预测的准确性。文献一般认为该值在 $0.0077h^{-1}\sim 0.03h^{-1}$ 之间。2010年Wang[22]等人应用PBPK模型研究了54个药物的 k_{deg} 数据，他们得出结论，将肠道和肝脏的 k_{deg} 设定为 $0.03h^{-1}$ 时，预测的数据与真实值最为接近，模型的准确度更高。所以本文在建立沙格列汀与地拉韦啉DDIs动态模型时采用 $0.03h^{-1}$ 作为人体肠道和肝脏的 k_{deg} 。

5. 结论

药物相互作用是指同时或者相继使用两种或两种以上药物时，由于药物之间相互影响导致其中一种或几种药物作用强弱、持续时间等发生不同程度的改变。药物相互作用可能会引起禁忌症、不良反应，增加患者的医疗费用，甚至造成药物退市或不能得到监督管理部门批准[28][29]。临床上显著的药物相互作用主要由药物的动力学机制介导，即联用药物引起的药物吸收、分布、代谢和排泄特性的改变，常与药物代谢酶、转运体或两者的诱导或抑制有关[30]，本文讨论的代谢性药物相互作用就是其中的一种。

本研究结果显示，酮康唑与地拉韦啉两种不同类型CYP3A4抑制剂都会使CYP3A4底物药物沙格列汀的关键药动学参数 C_{max} ， AUC_{0-inf} 和 AUC_{0-t} 值明显增加。前者使沙格列汀各参数增加的比率分别为79.2%，147.8%，147.8%，后者分别为39.6%，75.4%，75.3%。其中，酮康唑对沙格

列汀药动学影响的预测结果与文献报道的结果基本一致[31]。

比较两种抑制剂，酮康唑的[I]/K_i值为782.8，地拉韦啉的[I]/K_i值为1.6，这表明酮康唑对沙格列汀产生DDIs的影响是地拉韦啉的494倍，但实际上二者对体内沙格列汀的药物暴露量的影响程度比仅约为1.4倍。该DDIs预测方法严重低估了时间依赖性抑制剂对代谢酶产生的抑制作用。由此可见，与竞争性抑制相比，时间依赖性抑制具有更大的影响，会带来更严重的药物安全问题。这也提示，对于时间依赖性抑制产生的代谢性药物相互作用的研究有着重要意义，能够为新药研发以及临床合理用药等工作提供理论依据。

致谢

感谢国家自然科学基金项目(项目编号：81274042)对本论文给予的支持。

参考文献

[1] 贾雪冬, 张俊, 刘明亮. 五种上市DPP-4抑制剂的临床药动学比较[J]. 国外医药抗生素分册, 2014, 35(1): 23-27.

[2] Su H, Boulton DW, Barros Jr. AB, et al. Characterization of the in vitro and in vivo metabolism and disposition and cytochrome P450 inhibition/induction profile of saxagliptin in human [J]. Drug Metab Dispos, 2012, 40(7): 1345-1356.

[3] Food and Drug Administration, USA. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers [EB/OL]. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#table3-2>.

[4] Berry LM, Zhao ZY. An examination of IC50 and IC50-shift experiment in assessing time-dependent inhibition of CYP3A4, CYP2D6 and CYP2C9 in human liver microsomes [J]. Drug Metab Lett, 2008, 20(1): 51-59.

[5] 孙鲁宁, 吴春勇, 赵舜波, 等. 药物对人CYP450酶诱导和抑制作用体外评价体系的建立与验证[J]. 药学学报, 2017, 52(12): 1924-1932.

[6] Mukadam S, Tay S, Tran D, et al. Evaluation of time-dependent cytochrome p450 inhibition in a high-throughput, automated assay: introducing a novel area under the curve shift approach [J]. Drug Metab Lett, 2012, 6(1): 43-53.

[7] 曹安民, 施畅, 刘雁, 等. 酮康唑对大鼠肝脏CYP450酶系的影响[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(4): 285-287.

- [8] 谢珊珊, 王盼, 郭建军, 等. 细胞色素P450酶的时间依赖性抑制研究及其在新药研发中的作用[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(6): 419-426.
- [9] Food and Drug Administration, USA. Clinical Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications Guidance for Industry [EB/OL]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm292362.pdf>.
- [10] 章袁, 朱立勤, 元芳, 等. 伏立康唑与奥美拉唑联合应用的药物间相互作用研究[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(17): 2097-2100.
- [11] Park MH, Shin SH, Byeon JJ, et al. Prediction of pharmacokinetics and drug-drug interaction potential using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling approach: A case study of caffeine and ciprofloxacin[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2017, 21(1): 107-115.
- [12] Min JS, Kim D, Park JB, et al. Application of physiologically based pharmacokinetic modeling in predicting drug-drug interactions for sarpogrelate hydrochloride in humans[J]. Drug Des Dev Ther, 2016, 10, 2959-2972.
- [13] Food and Drug Administration, USA. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022350s000_ClinPharmR_P1.pdf.
- [14] Kalantzi L, Persson E, Polentarutti B, et al. Canine intestinal contents vs. simulated media for the assessment of solubility of two weak bases in the human small intestinal contents [J]. PharmRes, 2006, 23(6): 1373-1381.
- [15] Usach I, Melis V, Peris JE. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability [J]. J Int AIDS Soc, 2013, 16(1): 1-14.
- [16] PMDA. オングリザ[EB/OL]. http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/230124_3969017F1028_1_008_1F.
- [17] Zhou R, Moench P, Heran C, et al. pH-dependent dissolution in vitro and absorption in vivo of weakly basic drugs: development of a canine model [J]. PharmRes, 2005, 22(2): 188-192.
- [18] Bellmann R. Clinical pharmacokinetics of systemically administered antimycotics [J]. Curr Clin Pharmacol, 2007, 2(1): 37-58.
- [19] Matthew D, Brennan B, Zomorodi K, et al. Disposition ofazole antifungal agents. I. nonlinearities in ketoconazole clearance and binding in rat liver [J]. PharmRes, 1993, 10(3): 418-422.
- [20] Voorman RL, Maio SM, Hauer MJ, et al. Metabolism of delavirdine, a human, immunodeficiency virus type-1 reverse transcriptase inhibitor, by microsomal cytochrome P450 in humans, rats, and other species: probable involvement of CYP2D6 and CYP3A [J]. Drug Metab Dispos, 1998, 26(7): 631-639.
- [21] Niwa T, Shiraga T, Takagi A. Drug-drug interaction of antifungal drugs [J]. J Adv Pharm Res, 2005, 125(10): 795-805.
- [22] Wang YH. Confidence assessment of the simcyp time-based approach and a static mathematical model in predicting clinical drug-drug interactions of mechanism-based CYP3A inhibitors [J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38(7): 1094-1104.
- [23] Jones HM, Parrott N, Jorga K, et al. A novel strategy for physiologically based predictions of human pharmacokinetics [J]. Clin Pharmacokinet, 2006, 45(5): 511-542.
- [24] Boulton DW, Li L, Frevert EU, et al. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin [J]. Clin Pharmacokinet, 2011, 50(4): 253-265.
- [25] Daneshmend TK, Warnock DC. Clinical pharmacokinetics of ketoconazole [J]. Clin Pharmacokinet, 1988, 14(1): 13-34.
- [26] Morse GD, Fischl MA, Shelton MJ, et al. Single-dose pharmacokinetics of delavirdine mesylate and didanosine in patients with human immunodeficiency virus infection [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41(1): 169-174.
- [27] 刘一峰. 体外试验预测药物代谢及相互作用的方法及数学分析模型研究进展[J]. 中国药师, 2014, 17(9): 1569-1572.
- [28] 毕绮罗. 辛伐他汀与伊曲康唑联用致横纹肌溶解并继发心肌损伤 1 例 [J/OJ]. 中国医院药学杂志. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.r.20181129.0913.004.html>.
- [29] Krayenbühl JC, Vozeh S, Kondo-Oestreicher M, et al. Drugdrug interactions of new active substances: mibefradil example. Eur J Clin Pharmacol. 1999, 55: 559-565.
- [30] Min JS, Bae SK. Prediction of drug-drug interaction potential using physiologically based pharmacokinetic modeling[J]. Arch. Pharm. Res. 2017, 40: 1356-1379.
- [31] Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of saxagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 Inhibitor [J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(1): 11-24.