

生理药动学模型预测阿戈美拉汀口服给药的体内药动学过程

宋林^{1,2*}, 王凌³, 蒋学华³, 谷容^{1,2}, 贾运涛^{1,2#} (1. 重庆医科大学附属儿童医院药剂科, 重庆 400014; 2. 重庆医科大学附属儿童医院儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆 400014; 3. 四川大学华西药学院临床药理学研究中心, 成都 610041)

中图分类号 R969.1; R971⁺.4.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)08-1069-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.08.21

摘要 目的: 建立阿戈美拉汀在人体内的生理药动学(PBPK)模型, 预测其口服给药后的体内药动学过程。方法: 测定不同基因型群体的健康男性空腹口服阿戈美拉汀后的血药浓度, 采用GastroPlus™软件建立阿戈美拉汀口服给药的PBPK模型, 并进行模型的优化和验证。结果: 模型拟合阿戈美拉汀的药-时曲线与实测值比较 R^2 均 >0.95 。预测阿戈美拉汀口服给药后绝对生物利用度为1%~7%; 给药后其在人体内广泛分布, 各组织/器官的暴露量以肝、脑和骨髓中为最高, 约为血中药物暴露量的2~4倍; 食物、年龄、性别均可对阿戈美拉汀口服给药后的药动学过程产生一定的影响。结论: 该试验所建立的PBPK模型可较好模拟阿戈美拉汀的体内药动学过程。

关键词 阿戈美拉汀; 药动学; 生理药动学模型

Predicting of Physiological Pharmacokinetic Model on Pharmacokinetics Process of Oral Agomelatine in Humans

SONG Lin^{1,2}, WANG Ling³, JIANG Xue-hua³, GU Rong^{1,2}, JIA Yun-tao^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 2. Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 3. Center of Clinical Pharmacy, West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a physiological pharmacokinetic model for predicting pharmacokinetic profiles of agomelatine in Humans. METHODS: Blood concentrations of agomelatine in healthy male volunteers with different genotypes were determined after oral administration, and then GastroPlus™ software was used to build and optimize the PBPK models. RESULTS: Compared with the measured valued, the simulated concentration-time curves, R^2 were greater than 0.95. The oral absolute bioavailability of agomelatine was predicted to be about 1%-7%, and it was widely distributed in human body after administration, exposure of agomelatine in liver, brain and redmarrow were about 2-4 times of the blood drug exposure, besides, food, age, sex might affect the pharmacokinetic process of agomelatine. CONCLUSIONS: The PBPK model can accurately simulate the pharmacokinetic profile of agomelatine in vivo.

KEYWORDS Agomelatine; Pharmacokinetics; PBPK model

2009年,由法国施维雅公司研制的阿戈美拉汀片(Agomelatine)获得欧洲药物管理局(European medicines Agency, EMA)的批准在欧洲上市,用于治疗成年人抑郁症。其作用机制同目前临床上应用的其他抗抑郁药不同,它作为褪黑素受体激动药与褪黑素受体 MT_1 和 MT_2 结合,对受到破坏的生物周期节律和睡眠觉醒周期进行调节,重置生理周期;此外,其作为5-羟色胺(5-HT)受体拮抗药可与5HT-2C结合,增加额皮质的去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)水平,增加慢波睡眠,从而起到抗抑郁以及抗焦虑的作用。

生理药动学(Physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型是建立在药物的理化性质、机体的生理生化性质和解剖学结构的基础上的一个药物体内动力学过程模型。体内每

一个相应的组织/器官都被看作是一个独立的房室,每个房室都由该组织和毛细血管两个亚室组成,每个房室间由于血液循环而联系在一起,进而模拟出药物在体内各组织器官的转运情况,并且通过物质平衡的原理进行药动学数据的处理,模拟出药物在各组织中的分布情况和代谢过程^[1-3]。本试验采用了GastroPlus™软件,通过其PBPK Plus™模块建立了阿戈美拉汀片口服给药的PBPK模型,预测其口服给药后各组织/器官的分布,进一步阐明其口服给药后的体内药动学过程。

1 材料

阿戈美拉汀片(法国施维雅公司生产,规格:25 mg/片,批号:893158);GastroPlus™软件(Version 8.0,美国SimulationPlus公司)。药动学研究中用到的其他具体材料见已发表的阿戈美拉汀人体药动学研究文献[4]。

2 方法

2.1 模型选择

由于阿戈美拉汀分子量较小(243.3, <300),溶解度为

* 药师,博士。研究方向:临床药学、药动学。电话:023-63625666。

E-mail: songlin0409@sina.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学、药动学。电话:

023-63625666。E-mail: jiaiyuntaocqykdx@sina.com

0.26~1.1 mg/ml^[5-7], Caco-2 细胞试验显示其通过被动扩散完全吸收,非P-糖蛋白(P-gp)底物,表观渗透系统(Papp)值为 20×10^{-6} cm/s^[8],空肠的表观吸收系统(Peff)为 3.57×10^{-4} cm/s,表现出较好的溶解性和渗透性,因此采用血流灌注速率限制性模型(Perfusion-rate limited model)建立阿戈美拉汀口服给药的PBPK模型。

根据质量平衡原则,在非消除器官/组织中药物的变化满足以下方程:

$$V_T \frac{dc_T}{dt} = Q_T \cdot c_{in} - Q_T \cdot c_{out}$$

其中, V_T 为组织体积; c_T 为组织中的药物浓度; Q_T 为血流灌注速度; c_{in} 和 c_{out} 为进入组织的药物浓度和输出组织的药物浓度,相当于动脉血和静脉血中的药物浓度。由于药物在血液及组织中都有不同程度的结合,因此引入参数 K_p ,即药物的组织-血浆分配比,以及参数 R_{fp} ,即药物的血液-血浆浓度比,则上述方程可表示为:

$$V_T \frac{dc_T}{dt} = Q_T \left(c_{in} - \frac{c_T R_{fp}}{K_p} \right)$$

而在消除器官/组织中药物的变化由以下方程表示:

$$V_T \frac{dc_T}{dt} = Q_T \left(c_{in} - \frac{c_T R_{fp}}{K_p} \right) - CL_{int,u} \frac{c_T f_{up}}{K_p}$$

其中, $CL_{int,u}$ 为组织对游离药物的内在清除率; f_{up} 为血浆中药物的游离分数。阿戈美拉汀在体内主要由代谢物的形式排出体外,代谢物新合成母药的部分可忽略不计^[8]。

2.2 模型建立中用到的参数与循环血流量

PBPK模型建立中所用到的药物的理化性质及生理生化参数见表1。

表1 PBPK模型建立中用到的参数

参数	单位	值	来源
pKa(强酸)		15.96	Drugbank ^[9]
pKa(强碱)		-0.94	Drugbank ^[9]
水中扩散系统	$\times 10^5$ cm ² /s	0.82	ADMET Predictor 6.0
Peff	$\times 10^{-4}$ cm/s	3.57	ADMET Predictor 6.0
油水分配系统(logP)		2.59(2.04~2.83)	ADMET Predictor 6.0 (Drugbank ^[9])
水中溶解度(Sw)	mg/ml	0.26~1.1	Yan Yan, et al; US20130012592A1; EP2431355A1 ^[5-7]
f_{up}	%	10(18.52)	EMA ^[8] (ADMET Predictor 6.0)
R_{fp}		0.69(0.75)	EMA ^[8] (ADMET Predictor 6.0)

根据人体解剖学特征将人体各个组织/器官借助于血流构成整体的生理药动学模型,采用GastroPlusTM软件构建的循环流程图见图1,图中所显示各组织/器官的体积和血流灌注速度为健康中国男性(年龄:26岁,体质量:63 kg)空腹状态下的生理学参数。

2.3 吸收

采用GastroPlusTM软件中的高效房室吸收和传输(Advanced Compartmental and Transit, ACAT)模型进行药物吸收的模拟和预测,年龄为26岁、体质量为63 kg的健康中国男性空腹状态下的肠道的各生理参数见表2。

2.4 分布

年龄为26岁、体质量为63 kg的健康中国男性空腹状态下

各组织/器官的 K_p 以及组织中药物游离分数(f_{up})由GastroPlusTM软件自动计算,结果见表3。

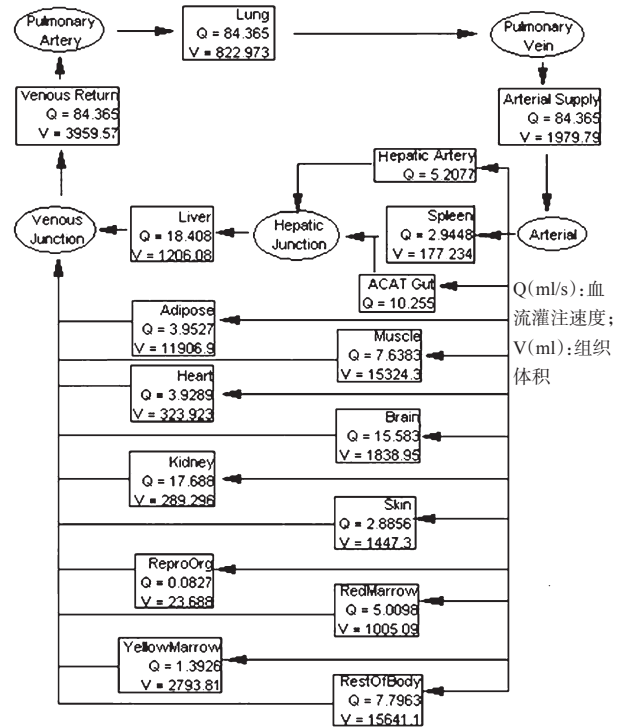


图1 阿戈美拉汀的循环流程图

Fig 1 Circulating flow of agomelatine

表2 健康中国男性空腹状态下的肠道的各生理参数

Tab 2 Physiological parameter of health Chinese men fasting gut

隔室	pH	通过时间,h	容积,ml	长度,cm	半径,cm	胆盐,mmol/L
胃	1.30	0.25	41.43	26.80	9.39	0
十二指肠	6.00	0.25	37.20	13.39	1.49	2.80
空肠1	6.20	0.92	136.2	55.34	1.40	2.33
空肠2	6.40	0.73	109.6	55.34	1.26	2.03
回肠1	6.60	0.57	83.35	55.34	1.09	1.41
回肠2	6.90	0.41	63.37	55.34	0.95	1.16
回肠3	7.40	0.29	44.40	55.34	0.80	0.14
盲肠	6.40	3.90	42.77	12.58	3.29	0
结肠	6.80	11.69	45.36	26.33	2.34	0

表3 各组织/器官中 K_p 与 f_{up} 值

Tab 3 K_p and f_{up} values of different tissues

组织	K_p	f_{up}
肺	0.42	0.356
脂肪	2.80	0.006
肌肉	1.13	0.158
肝脏	1.84	0.100
脾脏	1.25	0.143
心脏	1.31	0.137
脑	2.75	0.069
肾脏	1.17	0.152
皮肤	1.38	0.131
生殖器官	1.27	0.139
红骨髓	3.05	0.062
黄骨髓	2.80	0.006
其他	1.19	0.150

2.5 消除

已有的研究显示,阿戈美拉汀在人体内主要经肝代谢消除,并且主要由细胞色素P₄₅₀酶(CYP)1A2负责其体内的代谢^[8];阿戈美拉汀口服给药后基本全部吸收,由于肝脏的首关效应,绝对生物利用度很低(3%~4%)^[9],因此属于肝脏高摄取率的药物。对于高摄取率药物,肝清除率(CL)主要受Q_r控制,即CL≈Q_r,约为18 ml/s,即65 L/h^[8,10-11]。由于阿戈美拉汀口服给药后个体间差异较大,本试验在模型建立的时候选择CL进行模型的自动优化。由于已有的研究显示,肾脏只消除体内约0.01%的阿戈美拉汀^[8],所以在模型建立的过程中,未对肾脏清除率进行单独计算。

2.6 模型的建立与验证

本试验前期进行了阿戈美拉汀在不同CYP1A2基因型群体中的药动学研究^[12],受试者年龄为(26.1±3.1)岁,体质量为(63±1.5) kg, n=72,本文在其基础上选择具有不同的rs762551基因型群体的药-时数据进行模型的建立与验证。不同基因型的健康受试者空腹口服阿戈美拉汀25 mg后的药-时数据见表4。以实测数据与PBPK模型预测所得的药-时曲线进行比较,评价所建立的PBPK模型是否能较好模拟阿戈美拉汀口服给药后的体内药动学特征。

表4 PBPK模型建立中阿戈美拉汀的药-时数据

Tab 4 Drug-time data of agomelatine for the establishment of PBPK model

时间, h	rs762551 CC(n=9)		rs762551 AC(n=32)		rs762551 AA(n=31)	
	质量浓度, ng/ml	变异系统(CV), %	质量浓度, ng/ml	变异系统(CV), %	质量浓度, ng/ml	变异系统(CV), %
0.083	2.01	213.46	0.77	167.70	0.57	190.66
0.17	7.39	111.05	3.63	148.24	1.81	120.35
0.33	16.61	95.85	7.36	111.75	4.76	79.01
0.67	15.59	76.06	8.49	107.15	5.69	92.90
1	12.69	84.37	8.08	115.61	4.00	96.36
1.25	9.35	86.25	7.57	129.19	3.36	126.55
1.5	6.45	89.34	5.27	128.54	2.24	84.63
1.75	5.81	127.05	3.87	119.27	1.66	91.50
2	4.12	112.30	2.70	114.64	1.15	85.16
2.5	2.15	103.55	1.54	100.44	0.87	81.58
3	1.75	128.89	0.98	94.75	0.57	69.36
3.5	1.05	132.07	0.54	89.07	0.37	76.32
4	0.87	135.25	0.35	87.19	0.27	69.96
5	0.43	87.40	0.25	80.45	0.19	76.15
7	0.23	86.92	0.13	54.94	0.12	41.61

3 结果

3.1 模型的验证

以不同基因型的受试者群体空腹给药后的药-时数据同PBPK模型预测结果进行拟合优化得图2。由图2可见,通过GastroPlus™软件建立的PBPK模型能够较好地模拟不同的基因型群体口服给予阿戈美拉汀后的体内药动学过程(R²均>0.95)。此外,从图2还可以看出,阿戈美拉汀口服给药后在不同基因型群体中绝对生物利用度约为1%~7%。

3.2 PBPK模型预测口服给药后阿戈美拉汀的吸收

不同基因型群体健康受试者口服给药后在肠道全部吸收,十二指肠和空肠为主要的吸收部位,阿戈美拉汀在十二指肠、空肠、回肠分别吸收约34.7%、56.8%和7.4%。目前,无研究报道阿戈美拉汀口服给药后的吸收情况,但Caco-2细胞试验显示其通过被动扩散完全吸收^[8]。PBPK模型预测阿戈美拉汀口服给药后的吸收情况见图3。

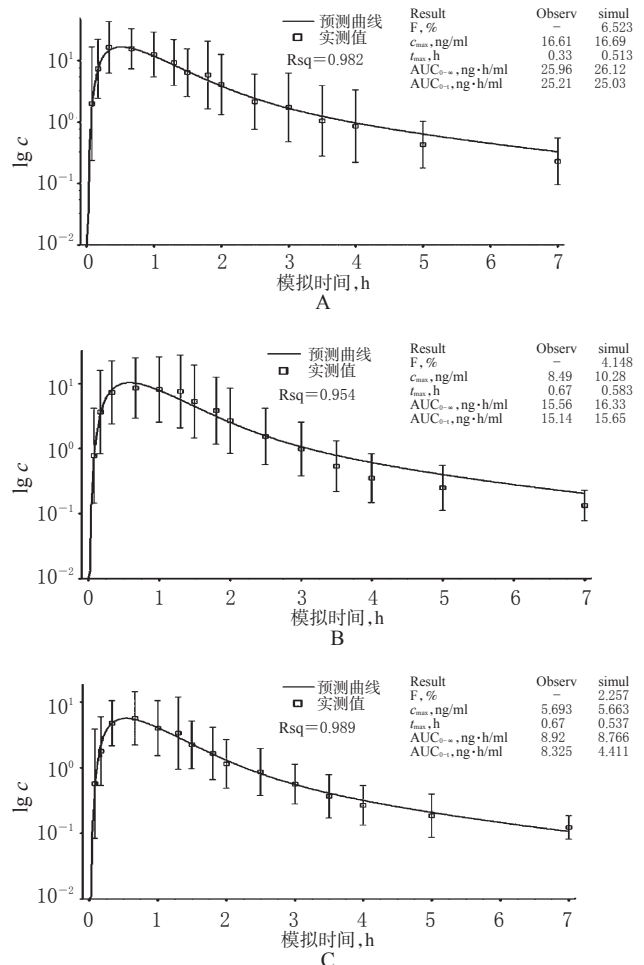


图2 PBPK模型预测阿戈美拉汀在不同基因型群体中的药-时曲线

A. rs762551CC; B. rs762551AC; C. rs762551AA

Fig 2 Drug-time curves of agomelatine simulated by PBPK model in different genotypes

A. rs762551CC; B. rs762551AC; C. rs762551AA

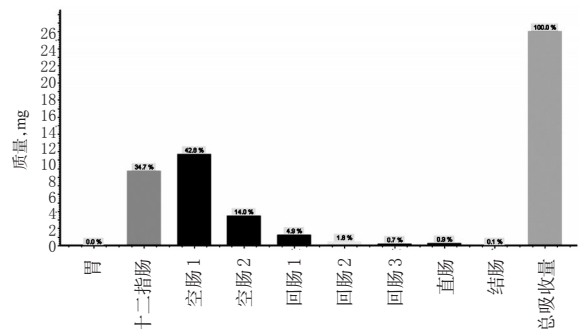


图3 PBPK模型预测阿戈美拉汀口服给药后的吸收情况

Fig 3 Absorbtion of oral agomelatine simulated by PBPK model

3.3 PBPK模型预测口服给药后阿戈美拉汀的组织/器官分布

采用PBPK模型预测阿戈美拉汀口服给药25 mg后在其主要的消除器官肝脏、有效作用部位脑及其他体内各主要组织/器官的分布情况,结果见表5。由表5可见,在不同基因型的群体中,阿戈美拉汀口服给药后广泛分布于体内各组织/器官。药物在各组织器官的暴露量以肝脏、脑和红骨髓中为最

高,约为血中药物暴露量的2~4倍,说明了该药物较容易透过血脑屏障;其次,药物在脾脏、心脏、肾脏、皮肤、生殖器官广泛分布,药物在这些组织/器官中的暴露量均与血中药物的暴露量相近;药物在肺部的暴露量最少;脂肪组织、黄骨髓中的药物由于清除较慢,因此具有较大的AUC值。已有的阿戈美拉汀经灌胃给药后在小鼠体内的分布研究结果显示,经灌胃给药后药物在肝脏和脑分布最多,与本研究的結果一致^[13]。

表5 PBPK模型预测阿戈美拉汀口服给药后在不同基因型群体中各组织/器官的药物分布(AUC_{0-7h}, ng·h/ml)

Tab 5 Drug distribution of agomelatine in different genotypes organs(AUC_{0-7h}, ng·h/ml)

组织/器官	rs 762551CC	rs 762551AC	rs 762551AA
体循环	25.02	15.65	8.41
肝脏	68.76	43.00	23.10
脑	68.80	43.02	23.13
红骨髓	76.14	47.61	25.60
肾脏	29.39	18.38	9.88
脾脏	31.16	19.49	10.48
心脏	32.65	20.42	10.98
皮肤	34.34	21.47	11.54
生殖器官	31.73	19.84	10.67
肌肉	27.76	17.36	9.33
肺	10.40	6.50	3.50
脂肪	54.85	34.23	18.45
黄骨髓	62.20	38.85	20.92

3.4 PBPK模型预测阿戈美拉汀男性餐后给药及女性、老年人空腹给药的药动学特征

分别建立不同基因型群体中年齡为26岁、体质量为63 kg的健康中国男性餐后给药阿戈美拉汀25 mg的PBPK模型;年齡为26岁、体质量为49.9 kg的健康中国女性空腹给药25 mg的PBPK模型;年齡为70岁、体质量为52.6 kg的健康中国老年男性空腹给药25 mg的PBPK模型,由软件自动计算和更新生理学参数,进行阿戈美拉汀在不同群体中口服给药后的药动学参数的预测,结果见表6。

表6 阿戈美拉汀男性餐后给药及女性、老年人空腹给药的药动学参数预测

Tab 6 Forecast of pharmacokinetics parameters of agomelatine in postprandial administration, women and the elderly

药动学参数	rs762551 CC			rs762551 AC			rs762551 AA		
	男性餐后	女性空腹	老年空腹	男性餐后	女性空腹	老年空腹	男性餐后	女性空腹	老年空腹
F, %	6.51	5.69	4.42	4.14	3.61	2.79	2.25	1.96	1.51
c _{max} , ng/ml	9.44	17.47	15.68	5.96	10.72	9.65	3.28	5.90	5.28
t _{max} , h	0.91	0.49	0.54	0.93	0.56	0.61	0.86	0.51	0.56
AUC _{0-7h} , ng·h/ml	25.93	29.08	30.68	16.20	18.12	19.08	8.70	9.71	10.21
AUC _{0-∞} , ng·h/ml	24.65	27.45	27.42	15.41	17.12	17.07	8.29	9.19	9.16
t _{1/2} , h	0.83	0.99	1.63	0.81	0.97	1.61	0.80	0.96	1.59

4 讨论

目前,在PBPK模型的建立中,由于软件并不能完全模拟生物体的体内情况,行业内较公认的标准是由软件的预测结果在实测结果的两倍以内为好^[14]。本研究中采用了人体的药动学结果进行PBPK模型的建立,预测结果与实测结果之间的差异很小,预测结果在实测结果的1.25倍以内,R²均>0.95,所得到的结果值得信赖。

由于很多药物的体内过程有多种代谢酶以及转运体的参与,而不同的代谢酶及转运体可能分布于多个不同的组织/器官,因此PBPK模型的建立过程中需要考虑多种因素,而这些因素都可能对模型建立的结果产生影响。阿戈美拉汀由于是一种中性的药物,极性适中,溶解性和渗透性均较好,体内过程没有转运体的参与,且主要经CYP1A2代谢,因此在模型的建立中药物的清除只考虑了肝脏的作用。CYP1A2在人体内主要分布于肝脏,此外在肾脏和生殖器官有极少的分布,且活性较低^[15]。本研究在PBPK模型的建立中尝试纳入了肾脏对阿戈美拉汀的代谢,其结果与只纳入肝脏对阿戈美拉汀的代谢的结果基本一致,由于已有的研究结果显示肾脏只参与了约0.01%的阿戈美拉汀的代谢消除,因此在模型的建立中最后只纳入了对肝脏的清除率的计算。

由于药物吸收进入肝门静脉后很大程度在肝脏代谢消除,因此与其他血流丰富的器官相比,药物在肝脏的c_{max}以及AUC较大。此外,药物在脑以及红骨髓中的c_{max}以及AUC较大,这可能与药物与组织的亲和力以及组织血流量有关。值得注意的是,虽然该药物作用的有效部位在脑,且药物进入脑中的浓度较高,但是预测所得的结果为整个脑中的药物浓度,且包括了结合态的药物和游离的药物,根据软件所预测的药物在脑中的游离分数计算,脑中游离药物的暴露量约为1.6~4.7 ng·h/ml。

本研究建立的PBPK模型中没有考虑女性口服雌激素对CYP1A2酶活性的影响,因此阿戈美拉汀在女性的体内药动学情况还有待进一步研究,而餐后给药由于胃排空速度减慢、胃肠道内容物的黏度增加等因素,药物在血浆中的达峰时间延长,因此药物c_{max}也有较大程度的降低,但不影响药物的绝对生物利用度;老年人由于肝清除能力下降,药物的体内半衰期延长。此外,口服雌激素、长期吸烟、长期摄入咖啡因等因素对阿戈美拉汀口服给药后药动学过程的影响,值得进一步研究。

综上所述,本研究中采用GastroPlus™软件建立的PBPK模型,可有效用于不同CYP1A2基因型人群阿戈美拉汀口服给药后体内药动学过程的预测。阿戈美拉汀口服给药后主要经十二指肠、空肠完全吸收进入肝门静脉,由于肝脏的首关效应,阿戈美拉汀口服给药后在不同基因型的健康人群中的绝对生物利用度约为1%~7%。此外,阿戈美拉汀口服给药后广泛分布于人体各组织/器官,其中以肝脏、脑和红骨髓最多。食物、年龄、性别均可对阿戈美拉汀口服给药后的药动学过程产生一定的影响,但一些其他的生理、习惯等因素对其药动学的影响还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 黄亮,蒋学华,张勤,等.生理药动学模型研究利多卡因静脉给药的体内过程[J].中国药杂志,2006,41(8):585.
- [2] Zhao P, Zhang L, Grillo JA, et al. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(2):259.
- [3] Rowland M. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulations principles, methods, and applications in the pharmaceutical industry[J]. *CPT: PSP*, 2013, 2(7):e55.
- [4] 宋林,王茂,文爱东,等.人血浆中阿戈美拉汀浓度的测定

LC-MS/MS法测定人血浆中阿折地平的浓度

杜晓琳*, 雍小兰, 王蓝天, 李楠, 黄娟, 冯仕银(成都军区总医院临床药学科, 成都 610083)

中图分类号 R969.1;R972*.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)08-1073-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.08.22

摘要 目的:建立测定人血浆中阿折地平浓度的方法。方法:人血浆样本经乙腈沉淀蛋白后采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法进样测定,色谱柱为Zorbax Eclipse XDB-C₁₈,流动相为甲醇-10 mmol/L 乙酸铵(含1%甲酸)(80:20, V/V)。选用多重反应监测扫描方式进行质谱监测,监测离子反应分别为 m/z 583.3→167.1(阿折地平)、 m/z 285.1→154.0(内标地西洋)。结果:阿折地平的血药浓度在0.05~40 ng/ml范围内线性关系良好,定量下限为0.05 ng/ml。日内、日间RSD分别为3.01%~7.75%,0.99%~12.08%;平均提取回收率为110.20%~111.99%。结论:该方法简便、快速、灵敏、专属性强、重现性好,适用于人血浆中阿折地平浓度的测定。

关键词 阿折地平;液相色谱-串联质谱法;药动学

Determination of Content of Azelnidipine in Human Plasma by LC-MS/MS

DU Xiao-lin, YONG Xiao-lan, WANG Lan-tian, LI Nan, HUANG Juan, FENG Shi-yin (Dept. of Clinical Pharmacy, Chengdu Military Command General Hospital, Chengdu 610083, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of azelnidipine. METHODS: Plasma samples were processed by protein precipitation and determined by LC-MS/MS. Chromatography was performed on a Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ column using mobile phases of methanol-10 mmol/L ammonium acetate (containing 1% formic acid) (80:20, V/V). The MS detection was used multiple reaction monitoring mode with MS/MS ion transitions at m/z 583.3→167.1 (azelnidipine) and m/z 285.1→154.0 (internal standard diazepam). RESULTS: There was a good relationship of blood concentration in the range of 0.05-40 ng/ml in plasma with the lower limit of quantitation of 0.05 ng/ml. The RSD of intra- and inter-day was 3.01%-7.75%, 0.99%-12.08%, respectively. The extraction recovery was 110.20%-111.99%. CONCLUSIONS: This is a rapid, sensitive, selective and reliable method for the determination of azelnidipine in human plasma.

KEYWORDS Azelnidipine; LC-MS/MS; Pharmacokinetics

- 及其药代动力学[J].中国药科大学学报,2014,45(6):698.
- [5] Shan H. *New crystalline form vi of agomelatine, preparation method and application thereof: European Patent Application, EP2431355A1* [P].2012-03-21.
- [6] Yan Y, Chen J, Geng N, et al. Improving the solubility of agomelatine via cocrystals[J]. *Cryst Growth Des*, 2012, 12(5):222-6.
- [7] Shan H, Yuan Z, Zhu X, et al. *Agomelatine hydrobromide hydrate and preparation thereof: United States, US 20130012592 A1* [P].2013-01-10.
- [8] EMA. *CHMP Assessment report for valdoxan*[EB/OL]. [2011-12-31]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000915/WC500046226.
- [9] DrugBank. *Agomelatine: DB06594*[EB/OL]. [2011-12-15]. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB06594>.
- [10] Henrion J, Descamps O, Luwaert R, et al. Hypoxic hepatitis in patients with cardiac failure: incidence in a coronary care unit and measurement of hepatic blood flow[J]. *J Hepatol*, 1994, 21(5):696.
- [11] Watanabe T, Kusuhara H, Sugiyama Y. Application of physiologically based pharmacokinetic modeling and clearance concept to drugs showing transporter-mediated distribution and clearance in humans[J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2010, 37(6):575.
- [12] Song L, Du Q, Jiang X, et al. Effect of CYP1A2 polymorphism on the pharmacokinetics of agomelatine in Chinese healthy male volunteers[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2014, 39(2):204.
- [13] 邹黎.阿戈美拉汀的药代动力学和组织分布研究[D].重庆:重庆医科大学,2012.
- [14] Jones HM, Dickins M, Youdim K, et al. Application of PB-PK modelling in drug discovery and development at Pfizer [J]. *Xenobiotica*, 2012, 42(1):94.
- [15] Bieche I, Narjoz C, Asselah T, et al. Reverse transcriptase-PCR quantification of mRNA levels from cytochrome (CYP) 1, CYP2 and CYP3 families in 22 different human tissues[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2007, 17(9):731.

*主管药师,硕士。研究方向:药动学。电话:028-86570439。E-mail:duxiaolinqq@126.com

(收稿日期:2014-09-24 修回日期:2014-10-25)
(编辑:李劲)