

利培酮和其主要活性代谢产物 9-羟基利培酮代谢动力学模型的建立和鉴别

丁俊杰¹, 焦正^{2,3*}, 郁韵秋³, 施孝金²

(1. 复旦大学附属儿科医院, 上海 200032; 2. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040; 3. 复旦大学药学院, 上海 200032)

摘要: 建立利培酮 (RIP) 和其活性代谢物 9-羟基利培酮代谢动力学模型, 并考察其在健康男性志愿者中的药动学特征。22 名健康男性志愿者单剂量口服利培酮 2 mg, 在服药前及服药后 96 h 内的不同时间点取血。HPLC-MS 法测定 RIP 和 9-羟基利培酮的血药浓度; 依据 RIP 和 9-羟基利培酮的 $T_{1/2}$ 确定志愿者中 CYP2D6 快代谢 (EM)、中代谢 (IM) 和慢代谢 (PM) 型的分布, 相似转换法 (similarity transformation) 进行模型结构鉴别, 依据鉴别结果进行模型修正; 加权最小二乘法进行模型参数估算; 以 Monte Carlo 法产生的模拟数据进行模型验证, 评估模型参数求算的准确性。22 名健康男性志愿者中 EM 型 18 名, IM 型 4 名; 模型鉴别结果提示假设模型不可整体鉴别, 当获知 RIP 代谢为 9-羟基利培酮的转换分数时, 模型参数均可求算; 模型对于 EM 型和 IM 型 RIP 和 9-羟基利培酮血药浓度经时过程和主要药动学参数 AUC_{0-t} , C_{max} 和 T_{max} 预测效果均较好。RIP 代谢为 9-羟基利培酮的转换速率常数 EM 型为 $(0.12 \pm 0.08) h^{-1}$, IM 型为 $(0.014 \pm 0.007) h^{-1}$, RIP 的消除速率常数 EM 型为 $(0.25 \pm 0.18) h^{-1}$, IM 型为 $(0.05 \pm 0.23) h^{-1}$ 。模型验证结果提示: 参数估算值的均值与实际值较为接近; 大多数参数的平均预测误差均在 $\pm 15\%$ 内。模型具有代表性, 不同 CYP2D6 表型者 RIP 代谢药动学参数差异较大, 可为 RIP 进一步临床研究打下基础。同时模型结构鉴别可为复杂药动学模型的参数求算和实验设计提供有力的帮助。

关键词: 利培酮; 9-羟基利培酮; 代谢动力学; CYP2D6 代谢表型; 模型结构鉴别; 相似转换法; Monte Carlo 模拟

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2007)06 - 0631 - 08

Development and identifiability analysis of parent-metabolite pharmacokinetic model for risperidone and its main active metabolite 9-hydroxyrisperidone

DING Jun-jie¹, JIAO Zheng^{2,3*}, YU Yun-qiu³, SHI Xiao-jin²

(1. Children's Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 3. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: To develop a parent-metabolite pharmacokinetic model for risperidone (RIP) and its major active metabolite (9-hydroxyrisperidone) and investigate their pharmacokinetics characteristics in healthy male volunteers, twenty-two healthy volunteers were orally given a single dose of 2 mg RIP. Plasma samples were collected in the period of 96 hours and concentrations of RIP and 9-hydroxyrisperidone were measured by a validated HPLC/MS method. CYP2D6 phenotypes were identified by the $T_{1/2}$ of RIP and 9-hydroxyrisperidone according to the literature. Model structure identifiability analysis was performed by the similarity transformation approach to investigate whether the unknown parameters of the proposed model could be estimated from the designed experiment. Pharmacokinetics parameters were estimated using weighted least squares method, and the final pharmacokinetics model were tested and evaluated by Monte Carlo simulation. Eighteen volunteers were phenotyped as extensive metabolizers (EM) and four volunteers were identified as intermediate metabolizers (IM). The final model included central and peripheral

收稿日期: 2006-10-23.

* 通讯作者 Tel: 86 - 21 - 32120059, Fax: 86 - 21 - 32120059, E-mail: zjiao@fudan.edu.cn

compartment for both parent (RIP) and metabolite (9-hydroxyrisperidone) respectively. Model structure identifiability analysis indicated that the proposed model was local identifiable. However, if the ratio of RIP converted to 9-hydroxyrisperidone was assumed to be 32% in EM, and 22% in IM, the model could be globally identifiable. The predicted time-concentration curve and AUC_{0-t} , C_{max} , T_{max} of RIP and 9-hydroxyrisperidone estimated by the established model were in agreement with the observations and noncompartment analysis. Rate constant of RIP conversion to 9-hydroxyrisperidone was $(0.12 \pm 0.08) h^{-1}$ and $(0.014 \pm 0.007) h^{-1}$ for EM and IM, respectively. Elimination rate constants of RIP were (0.25 ± 0.18) and $(0.05 \pm 0.23) h^{-1}$ for EM and IM, respectively. Model validation result showed that all parameters derived from the concentration data fitted well with the theoretical value, with mean prediction error of most PK parameter within $\pm 15\%$. The established model well defined the disposition of RIP and 9-hydroxyrisperidone simultaneously and showed large inter-individual pharmacokinetics variation in different CYP2D6 phenotype. The model also provide a useful approach to characterize pharmacokinetics of other parent-metabolite drugs.

Key words: risperidone; 9-hydroxyrisperidone; parent-metabolite pharmacokinetic; CYP2D6 phenotype; model structural identifiability; similarity transformation; Monte Carlo simulation

利培酮 (risperidone, RIP) 是新一代抗精神病药, 临床上用于治疗急性和慢性精神分裂症以及其他各种伴精神病性症状的疾病。利培酮口服后可被完全吸收, 在体内主要代谢途径为 9 位羟基化、7 位羟基化和 N 脱烷基化。其 9 位羟基化产物 9 羟基利培酮 (9-hydroxyrisperidone) 为体内最主要代谢产物, 与 RIP 有相似的药理作用, 两者共同构成抗精神病的活性成分^[1]。9 羟基利培酮可由肝脏细胞色素 P450 (cytochrome P-450, CYP) 2D6 和 CYP3A4 催化产生, 其中经 CYP2D6 催化为主要途径^[2]。CYP3A4 在中国人群中遗传多态性较为少见^[3,4], 而 CYP2D6 基因多态性则十分显著^[4]。研究^[5-8]表明, RIP 在不同 CYP2D6 代谢表型个体间的药动学差异显著。对于药物和其代谢物的药动学研究, 传统研究方法多以房室模型分别描述其在体内处置的过程, 或以非房室模型表述, 但需研究药物的代谢特性时, 如求算原药转换为代谢物的速率、转换分数以及代谢物动力学参数等, 上述研究方法存在一定的局限性。代谢动力学模型对于研究药物的代谢是一种较好的方法, 而国内尚未见相关模型的系统研究, 仅有少量的初步研究结果报道^[9]。本研究参考国外文献报道建立了 RIP 代谢动力学模型, 估算了 RIP 在中国健康人群中的代谢药动学参数, 并对模型结构进行鉴别 (model structure identifiability), 依据鉴别结果增加模型假设、简化模型或重新构建模型结构使所有参数均可求算, 同时对模型参数估算的准确性进行了考察。并探讨不同 CYP2D6 代谢表型个体间的药动学特征, 为进一步的临床研究打下基础, 并为其他复杂药动学数学模型的研究提供参考。

材料与方法

仪器 Agilent 1100 系列四极杆 LC/MSD (包括 G1312A/1100 二元泵、G1313A 自动进样器、G1316A 柱温箱、G1946D 质谱检测器, Agilent Technologies Inc., USA)。

药品与试剂 利培酮 (RIP) (1 mg 片, 商品名: 维思通, 西安杨森制药有限公司, 批号 031103944)。RIP, 9 羟基利培酮和内标 (3-[2-[4-(6-氟-1, 2) 苯并异恶唑-3-基-1 哌啶]乙基]-6, 7, 8, 9 四氢-己甲基-4H-吡啶并[1, 2- α] 嘧啶-4 酮) 由常州四药制药有限公司提供, 含量 > 99%。甲醇 (Merck Co. 德国)、乙腈 (Merck Co. 德国)、甲基叔丁基醚 (Dima Technology Inc., USA) 和冰醋酸 (Tedia Company Inc., Fairfield OH, USA) 均为色谱纯, 醋酸铵 (中国医药集团上海化学试剂公司) 为分析纯。

色谱条件 采用已验证的 LC/MS 法, 简述如下^[10]: 色谱柱: Zorbax SB-C₁₈ (2.1 mm \times 150 mm, 5 μ m, Agilent Technologies Inc., USA); 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: A 相为 10 mmol \cdot L⁻¹ 醋酸铵 (pH 4.0) 缓冲液, B 相为乙腈, 流速为 0.25 mL \cdot min⁻¹; 梯度洗脱: 0 ~ 5 min 35% ~ 74% B; 5 ~ 9 min 74% B; 9 ~ 15 min 35% B。

质谱条件 电喷雾接口, 正离子模式检测。干燥器流速为 10 L \cdot min⁻¹, 雾化气压力为 30 psi (1 psi = 6.9 kPa), 离子源温度为 350 $^{\circ}$ C, 毛细管电压和碎片电压分别为 3 kV 和 70 V, 选择性离子检测 (SIM): RIP, 9 羟基利培酮和内标的特征离子峰分别是 411, 427 和 407。

样品处理 取血浆样品 0.5 mL, 加入 50 ng \cdot mL⁻¹ 内标溶液 100 μ L, 涡旋 30 s, 加入甲基叔丁基

醚 3 mL, 涡旋 2 min, $3\ 000 \times g$ 室温离心 10 min, 取上清液, $40\ ^\circ\text{C}$ N_2 吹干, 残渣用乙腈 100 μL 溶解, 涡旋 30 s, 进样 2 μL 分析。

方法学评价 RIP和 9-羟基利培酮在 0.2 ~ 24 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 线性关系良好, 两者的平均方法回收率分别为 99.1% 和 100.2%, 质量浓度 0.2, 0.5, 1.0 和 20 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 质控的日内、间 RSD < 15%, RIP和 9-羟基利培酮的最低检测限均为 0.2 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 空白血样、加标样和健康男性志愿者口服 RIP后的 SIM图见图 1A ~ C。

研究对象 22名健康男性志愿受试者, 平均年龄 (22.0 ± 2.0) 岁, 平均体重 (68.0 ± 7.0) kg, 平均身高 (173.0 ± 6.3) cm。试验前受试者接受体检, 其血、尿常规、肝肾功能、心率、血压和心电图等均为正常。试验前 2周内未服用任何药物。受试者了解受试须知后, 签署知情同意书。整个试验方案经医学伦理委员会审批同意。

试验方案 22名健康男性受试者于试验前 1 d 入住试验中心, 禁食 12 h。试验当日早晨空腹单剂量口服 RIP 2 mg, 200 mL 温开水送服, 服药 4 h 后进统一标准餐。分别于服药前和服药后 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 5, 8, 12, 16, 24, 48, 72 和 96 h 取静脉血 5 mL, 置肝素化试管中, 离心分离血浆, $-50\ ^\circ\text{C}$ 冷冻保存待测。试验期间禁用其他药物及含咖啡因饮料, 禁止吸烟、饮酒。

健康男性志愿者中 CYP2D6 表型的测定 通过求 RIP, 9-羟基利培酮药时曲线末端相的时间和浓度对数 ($\ln c$) 线性回归的斜率 λ_n (λ_n 即为消除速

率常数), 计算 RIP和 9-羟基利培酮的 $T_{1/2}$ 。根据不同 CYP2D6 表型药动学参数的分布规律, 与文献值进行比较, 确定志愿者中 CYP2D6 快代谢 (EM)、中代谢 (IM) 和弱代谢 (PM) 型的分布。

代谢动力学模型的建立

基本数学模型 模型建立过程中, 分别采用一房室或二房室对原药 RIP和代谢产物 9-羟基利培酮进行模型构建。通过绘制预测值对实测值图、权重残差以及计算残差平方和、AIC 和 SBC 值来分别选取原药和代谢物的最佳模型。并参考文献^[11,12]报道, 建立药物及其代谢物的药动学结合模型。

模型结构鉴别 模型鉴别是在药动学数据和模型结构基础上, 判别模型参数在一定的模型输入 (给药途径, input)、模型结构 (微分方程) 和模型输出 (各房室中药物的量, 即各房室内药物浓度的测定, output) 条件下是否可以求算。模型的鉴别方法主要有 Taylor 展开法^[13]、Laplace 变换^[14] 以及本研究采用的相似转换法, Laplace 变换仅可用于线性药动学模型, 而 Taylor 展开法^[13] 和本法^[11,15,16] 可应用于线性和非线性药动学模型。相似转换法模型鉴别的原理和方法简述如下^[17,18]:

模型矩阵 因药动学房室模型为线性系统, 可用式 (1 ~ 2) 描述本系统, 其中 A 为 $n \times n$ 系统矩阵 (system matrix), B 为 $i \times n$ 输入矩阵 (input matrix, i 为输入的房室数, n 为房室数), C 为 $n \times$ 输出矩阵 (output matrix, n 为输出的房室数)。矩阵 A , B 和 C 可分别用式 (3) ~ (5) 表示。不同的药动学房室模

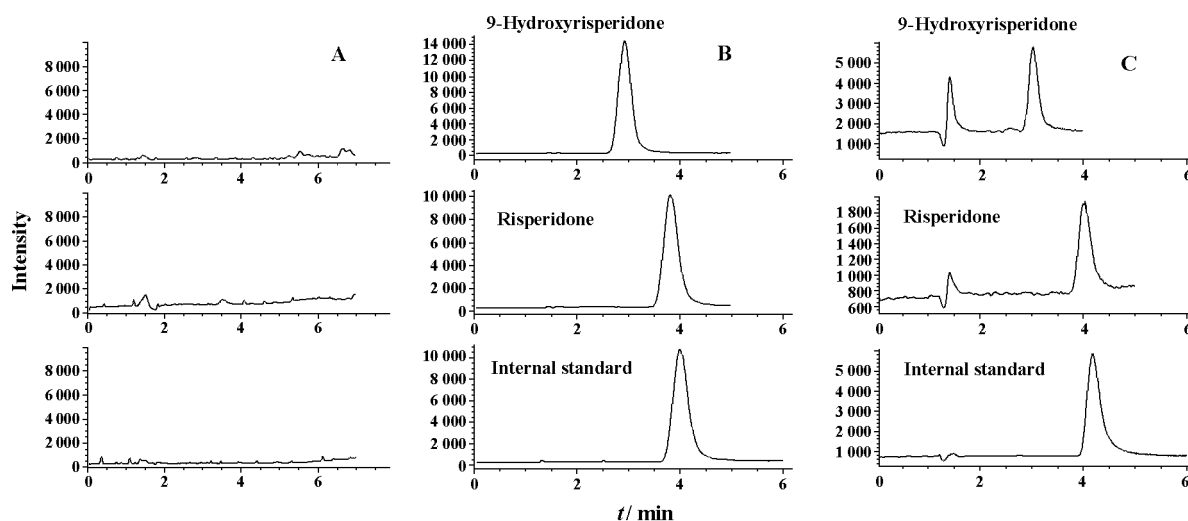


Figure 1 Chromatograms of blood samples. A: Blank plasma; B: Standard sample (the concentration of each analyte was 10 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$); C: Blood sample from the volunteer with oral administration of risperidone

型设计,其矩阵 A , B 和 C 也不同。

$$\frac{dx}{dt} = Ax + Bu \quad (1)$$

$$y = Cx \quad (2)$$

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdot & \cdot & a_{1n} \\ a_{21} & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ a_{n1} & \cdot & \cdot & \cdot & a_{nn} \end{pmatrix} \quad (3)$$

$$B = \begin{pmatrix} b_{11} & b_{12} & \cdot & \cdot & b_{1i} \\ b_{21} & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ b_{n1} & \cdot & \cdot & \cdot & b_{ni} \end{pmatrix} \quad (4)$$

$$C = \begin{pmatrix} c_{11} & c_{12} & \cdot & \cdot & c_{1n} \\ c_{21} & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ c_{j1} & \cdot & \cdot & \cdot & c_{jn} \end{pmatrix} \quad (5)$$

模型结构可整体鉴别 (globally identifiable) 的条件 (1) 系统具可控性 (controllable), 即系统输入将影响系统中的所有房室; (2) 系统具可观测性 (observable), 即药物或代谢物可从其他房室 (如周边室) 进入测定的房室 (如中央室); (3) 定义矩阵 \bar{A} , \bar{B} 和 \bar{C} , 其结构与矩阵 A , B 和 C 完全相同, 但可具不同的参数值。同时定义非奇异 $n \times n$ 矩阵 T (式 6), 将矩阵 A , B 和 C 代入式 (7) ~ (9), 矩阵 T 符合 $n \times n$ 单位矩阵 ($I_n: i = j, t_{ij} = 1; I \neq j, t_{ij} = 0$)。若系统同时满足以上 3 条件, 则认为模型的参数均可求算。如无法同时满足上述条件, 则部分模型参数为不可估算或无法正确估算 (存在多解可能), 即模型无法整体鉴别 (unidentifiable)。需对模型进行修正, 满足上述条件后, 方可对参数进行计算。本研究中矩阵计算以 Mathematica 4.2 软件完成。

$$T = \begin{pmatrix} t_{11} & t_{12} & \cdot & \cdot & t_{1n} \\ t_{21} & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ t_{n1} & \cdot & \cdot & \cdot & t_{nn} \end{pmatrix} \quad (6)$$

$$T \cdot \bar{B} = B \quad (7)$$

$$\bar{C} = C \cdot T \quad (8)$$

$$T \cdot \bar{A} = A \cdot T \quad (9)$$

药动学参数计算 根据模型结构鉴别的结果, 以加权最小二乘法 (weighted least squares, WLS) 进行模型参数的计算。权重系数 ($1/c^2, 1/c$ 和 1) 通过绘制预测值对实测值图以及 AIC 来选取, 以预测值对实测值吻合好、AIC 值小者为佳。模型计算通过 Fortran 语言编写相应的代码, 用 ADAPT II 软件中的 ID 模块实现^[19]。另外, 用 WinNonlin 软件包, 计算非房室模型的药动学参数值。

模型验证 对模型参数估算的准确性进行检验和评估, 方法简述如下: 以最终模型估算的 22 名健康志愿者药动学参数均值作为基础, 采用 Monte Carlo 模拟技术, 产生 100 组模拟数据。模拟过程中 RIP 和 9 羟基利培酮的随机误差均设为 10%, 并假设误差符合正态分布。该过程以 ADAPT II 软件中的 SIM 模块进行^[19], 通过计算模型预测值和实测值的平均预测误差 (mean prediction error, MPE, 见式 10) 评价参数估计的准确性。

$$MPE(\%) = \frac{\text{预测值} - \text{实测值}}{\text{实测值}} \times 100\% \quad (10)$$

结果

1 健康男性志愿者中 CYP2D6 表型的分布

健康志愿者口服 RIP 2 mg 后, 因 9 羟基利培酮在服药后 24 h 的浓度均可测得, 可确定本研究健康志愿者中无 PM 型; 22 名男性健康志愿者中 $T_{1/2}$ 1.5 ~ 19.6 h, 根据其各表型内参数分布的连续性, 可分为 $T_{1/2}$ 1.5 ~ 6.8 h 和 15.2 ~ 19.6 h 两组, 且两组 $T_{1/2}$ 具明显的分界点。文献^[7]报道 RIP 和 9 羟基利培酮在 EM, IM 和 PM 型健康志愿者中的半衰期 ($T_{1/2}$) 分别为 2.4 和 28.2 h; 12.4 和 26.5 h; 16.0 h 和 NA (not available, 服药后 8 h 9 羟基利培酮血药浓度低于最低定量限 0.1 ng · mL⁻¹), 故确定前者为 EM 型 ($n = 18$), 后者为 IM 型 ($n = 4$), 其 $T_{1/2}$ 分别为 (3.6 ± 1.7) h 和 (16.9 ± 2.0) h。EM 和 IM 型健康志愿者口服 RIP 2 mg 后各采样时间点 RIP 和 9 羟基利培酮的血药浓度数据见表 1。

2 基本模型

原药和代谢产物的房室模型见图 2。模型基于以下假设: (1) 据文献^[20]报道, 固定 RIP 的绝对生物利用度 F 为 0.7; (2) RIP 以两途径代谢, 即 9 羟基利培酮途径和非 9 羟基利培酮的其他途径; (3) 为简化计算, 假设各房室间物质转运符合一级动力学过程。各房室的动力学微分方程见式 (11) ~ (17)。

Table 1 Mean plasma concentration data of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in extensive metabolizer and intermediate metabolizer administered with a single oral dose of 2 mg risperidone ($\bar{x} \pm s$)

Time /h	Risperidone /ng• mL ⁻¹		9-Hydroxyrisperidone /ng• mL ⁻¹	
	EM (n=18)	IM (n=4)	EM (n=18)	IM (n=4)
0.25	0.62 ± 0.83	1.83 ± 2.32	0.62 ± 1.39	0.47 ± 0.94
0.5	6.73 ± 5.45	17.17 ± 1.41	4.24 ± 3.56	3.37 ± 1.66
1	12.15 ± 6.12	23.69 ± 5.53	11.46 ± 8.33	6.69 ± 4.34
1.5	11.93 ± 5.22	25.67 ± 5.08	14.47 ± 9.56	8.97 ± 6.22
2	12.09 ± 5.04	24.65 ± 5.90	16.95 ± 10.02	9.50 ± 6.19
3	10.09 ± 4.27	22.27 ± 6.40	18.73 ± 9.65	11.17 ± 7.11
5	6.59 ± 3.56	17.10 ± 4.77	19.35 ± 8.04	12.73 ± 7.80
8	3.40 ± 2.50	12.66 ± 4.32	17.68 ± 8.25	13.82 ± 6.92
12	1.46 ± 1.41	7.94 ± 3.29	14.44 ± 7.66	13.66 ± 5.92
16	0.78 ± 0.91	6.12 ± 3.56	11.91 ± 6.27	12.09 ± 5.20
24	0.32 ± 0.40	3.22 ± 1.96	8.08 ± 2.38	9.63 ± 3.26
48	NA	1.09 ± 0.46	3.38 ± 1.25	5.51 ± 2.51
72	NA	0.45 ± 0.18	1.57 ± 0.67	3.36 ± 1.78
96	NA	0.29 ± 0.20	0.74 ± 0.49	1.86 ± 0.56

EM: Extensive metabolizer; IM: Intermediate metabolizer; NA: Not available, under the limit of quantitation (0.2 ng• mL⁻¹)

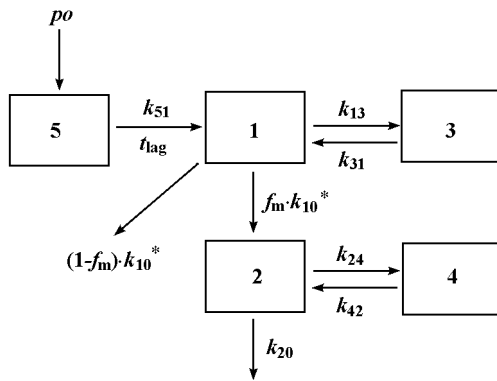


Figure 2 The parent-metabolite pharmacokinetics model used for risperidone and its active metabolite 9-hydroxyrisperidone. 1: Central systematic compartment of risperidone; 2: Central systematic compartment of 9-hydroxyrisperidone; 3: Peripheral compartment of risperidone; 4: Peripheral compartment of 9-hydroxyrisperidone; 5: Gastrointestinal tract compartment; k_{51} : Absorption rate constant of risperidone; k_{10}^* : Elimination rate constant of risperidone; f_m : Conversion fraction of risperidone metabolized to 9-hydroxyrisperidone, $f_m k_{10}^* = k_{12}$, $(1 - f_m) k_{10}^* = k_{10}$; k_{ij} : Inter-compartments transfer rate constant; t_{lag} : Lag time in absorption phase

$$\frac{dX_1}{dt} = - (k_{10}^* + k_{13}) \cdot X_1 + k_{51} \cdot X_5 + k_{31} \cdot X_3 \tag{11}$$

$$\frac{dX_2}{dt} = f_m \cdot k_{10}^* \cdot X_1 - (k_{20} + k_{24}) \cdot X_2 + k_{42} \cdot X_4 \tag{12}$$

$$\frac{dX_3}{dt} = k_{13} \cdot X_1 - k_{31} \cdot X_3 \tag{13}$$

$$\frac{dX_4}{dt} = k_{24} \cdot X_2 - k_{42} \cdot X_4 \tag{14}$$

$$\frac{dX_5}{dt} = k_{51} \cdot X_5 \tag{15}$$

$$k_{10}^* = k_{10} + k_{12} \tag{16}$$

$$f_m k_{10}^* = k_{12} \tag{17}$$

上式中 X_i 则代表相应房室中药物的量, 1室为 RIP 的中央室, 2室为 9-羟基利培酮的中央室, 3室为 RIP 的周边室, 4室为 9-羟基利培酮的周边室, 5室为胃肠道室。 k_{ij} 为各房室间的速率常数, f_m 为 RIP 代谢为 9-羟基利培酮的转换分数。

模型结构鉴别 给予输入 (5室), 可影响房室 1 和 3 中 RIP, 房室 2 和 4 中 9-羟基利培酮的量; 同时 RIP 可从 3 室进入 1 室 (测定室), 9-羟基利培酮可从 4 室进入 2 室 (测定室), 因此本系统是可控和可观测的。

如前所述, RIP 以口服途径给药, 即输入于 5 室; 而本研究测定了中央室中 RIP 和 9-羟基利培酮的浓度, 即输出于 1 室和 2 室, 并根据式 (11) ~ (17) RIP 代谢动力学模型, A, B 和 C 矩阵可以用式 (18) ~ (20) 表示。

$$A = \begin{pmatrix} -(k_{10}^* + k_{13}) & 0 & k_{51} & 0 & k_{51} \\ f_m \cdot k_{10}^* & -(k_{20} + k_{24}) & 0 & k_{42} & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 & 0 \\ 0 & k_{24} & 0 & -k_{42} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -k_{51} \end{pmatrix} \tag{18}$$

$$B = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \tag{19}$$

$$C = \begin{pmatrix} c_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & c_2 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \tag{20}$$

本模型未知参数的向量 p 见式 (21)

$$p = (k_{10}^* \quad f_m \quad k_{13} \quad k_{20} \quad k_{24} \quad k_{31} \quad k_{42} \quad k_{51} \\ V_1 \quad V_2)^T \quad (21)$$

式(18)~(20)代入式(6)~(9)进行矩阵计算,结果提示参数 k_{10}^* (即 $k_{10} + k_{12}$), k_{13} , k_{20} , k_{24} , k_{31} , k_{42} , k_{51} 和 V_1 是可鉴别的(即可求算),参数 k_{10} , k_{12} , f_m 和 V_2 为不可鉴别,但 $f_m \cdot k_{10}^* / V_2$ (即 k_{12} / V_2) 可求算。据文献^[7]报道将 EM型和 IM型中 RIP代谢为 9羟基利培酮的 f_m 分别固定为 0.32和 0.22,由式 17可获参数 k_{12} 的值,同时因 $k_{10} + k_{12}$ 以及 k_{12} / V_2 可求算,则可求算余下参数 k_{10} 和 V_2 ,至此所有药动学参数均可鉴别和估算。

3 药动学参数估算

基于上述模型假设,通过比较各权重条件下的模型残差平方和,结果提示在选择权重 $1/c$ 的情况下,AIC最小,为最佳的参数估算方法。22名健康志愿者中 18名 EM型和 4名 IM型口服 RIP的预测和实测平均药时曲线见图 3。EM和 IM型健康志愿者代谢动力学模型计算的药动学参数结果见表 2和表 3。结果提示,对于 RIP和 9羟基利培酮主要药动学参数如 T_{max} , C_{max} , AUC_{0-t} 各时点的模型预测

值与实测值的非房室模型计算值相符,模型具有一定代表性。

本研究依据文献报道,通过 RIP和 9羟基利培酮的 $T_{1/2}$ 值进行代谢表型的分型。结果显示:RIP中央室的表观分布容积 (V_1/F) EM型为 $1.31 L \cdot kg^{-1}$, IM型为 $1.09 L \cdot kg^{-1}$,与文献报道的 $1 \sim 2 L \cdot kg^{-1}$ 相符^[20];RIP的半衰期 $T_{1/2\beta}(0.693/k_{10}^*)$ EM型为 $0.7 \sim 7 h$, IM型为 $8.5 \sim 22.8 h$,与文献报道的 $3 \sim 20 h$ 也较为接近^[20],证实了模型的有效性。因在体内处置过程中,RIP代谢为 9羟基利培酮中央室是持续发生的,故无法将本研究的结果与文献报道的以传统方法计算的药动学数据(表观药动学参数值)直接比较。本研究结果表明 9羟基利培酮的表观分布容积 (V_2) EM型为 $1.75 L$, IM型为 $0.52 L$;半衰期 $T_{1/2\beta}(0.693/k_{20})$ EM型为 $0.3 \sim 5.1 h$, IM型为 $0.1 \sim 1.7 h$ 。RIP代谢为 9羟基利培酮的转换速率常数 (k_{12}) EM型为 $(0.12 \pm 0.08) h^{-1}$, IM型为 $(0.014 \pm 0.007) h^{-1}$,RIP的消除速率常数 EM型为 (0.25 ± 0.18) , IM型 $(0.05 \pm 0.23) h^{-1}$,进一步证实了以 $T_{1/2}$ 进行代谢分型的准确性。

Table 2 Comparison of risperidone and 9-hydroxyrisperidone pharmacokinetic parameters derived from the observed concentration and proposed parent-metabolite pharmacokinetics model using noncompartmental analysis ($n = 22, \bar{x} \pm s$)

Drug	Parameter	Observed concentration		Proposed parent-metabolite pharmacokinetics model	
		EM($n = 18$)	IM($n = 4$)	EM($n = 18$)	IM($n = 4$)
Risperidone	T_{max}/h	1.5 ± 1.0	1.5 ± 0.4	1.7 ± 1.1	1.1 ± 0.3
	$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	15 ± 5	26 ± 6	13 ± 5	25 ± 6
	$AUC_{0-t}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	83 ± 43	330 ± 117	89 ± 46	330 ± 115
9-Hydroxyrisperidone	T_{max}/h	5 ± 2	10 ± 5	5 ± 3	11 ± 5
	$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	21 ± 10	15 ± 7	20 ± 10	14 ± 7
	$AUC_{0-t}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	550 ± 174	630 ± 259	558 ± 158	632 ± 213

EM: Extensive metabolizer; IM: Intermediate metabolizer

Table 3 Risperidone and 9-hydroxyrisperidone pharmacokinetic parameter estimates from the proposed parent-metabolite pharmacokinetics model ($n = 22$)

Parameter	Meaning	EM($n = 18$)	IM($n = 4$)
k_{51}/h^{-1}	Absorption rate constant of RIP	2.4 ± 3.4	3.9 ± 1.4
t_{lag}/h^{-1}	Lag time of RIP	0.3 ± 0.2	0.23 ± 0.03
k_{12}/h^{-1}	Rate constant of RIP conversion to 9-hydroxyrisperidone	0.12 ± 0.08	0.014 ± 0.007
k_{10}/h^{-1}	Elimination rate constant of RIP	0.25 ± 0.18	0.05 ± 0.23
k_{13}/h^{-1}	Rate constant from central to peripheral compartment of RIP	0.3 ± 0.4	0.05 ± 0.04
k_{31}/h^{-1}	Rate constant from peripheral to central compartment of RIP	0.3 ± 0.6	0.06 ± 0.03
k_{20}/h^{-1}	Elimination rate constant of 9-hydroxyrisperidone	1.4 ± 0.9	2.0 ± 2.2
k_{24}/h^{-1}	Rate constant from central to peripheral compartment of 9-hydroxyrisperidone	10 ± 7	13 ± 12
k_{42}/h^{-1}	Rate constant from peripheral to central compartment of 9-hydroxyrisperidone	0.5 ± 0.3	0.37 ± 0.08
V_1/L	Apparent volume of distribution of RIP	89 ± 45	74 ± 20
V_2/L	Apparent volume of distribution of 9-hydroxyrisperidone	2 ± 2	0.5 ± 0.6

EM: Extensive metabolizer; IM: Intermediate metabolizer; RIP: Risperidone

Table 4 Accuracy of pharmacokinetics parameters estimates (Mean) from simulated concentration-time data sets using Monte Carlo methods ($n=100$, 10% random error)

Parameter	EM ($n=18$)			IM ($n=4$)		
	Proposed model	Simulation data	MPE / %	Proposed model	Simulation data	MPE / %
k_{s1} / h^{-1}	2.43	2.70	11.11	3.94	4.15	5.33
t_{lag} / h^{-1}	0.32	0.32	0.004	0.23	0.23	-0.008
k_{12} / h^{-1}	0.118 0	0.131 1	11.10	0.014 18	0.013 57	-4.30
k_{10} / h^{-1}	0.250 7	0.290 6	15.92	0.052 08	0.049 00	-5.91
k_{13} / h^{-1}	0.260 0	0.347 1	33.50	0.052 88	0.055 44	4.84
k_{31} / h^{-1}	0.285 6	0.285 4	-0.07	0.017 35	0.017 74	2.25
k_{20} / h^{-1}	1.419 5	1.588 0	11.87	2.044 0	1.956 0	-4.31
k_{24} / h^{-1}	10.01	11.65	16.38	13.43	13.20	-1.71
k_{42} / h^{-1}	0.487 4	0.492 6	1.07	0.373 1	0.382 8	2.60
V_1 / L	89.5	86.5	-3.35	73.9	75.4	2.03
V_2 / L	1.75	1.74	-0.57	0.52	0.54	3.85

EM: Extensive metabolizer; IM: Intermediate metabolizer; MPE %: Relative mean prediction error %

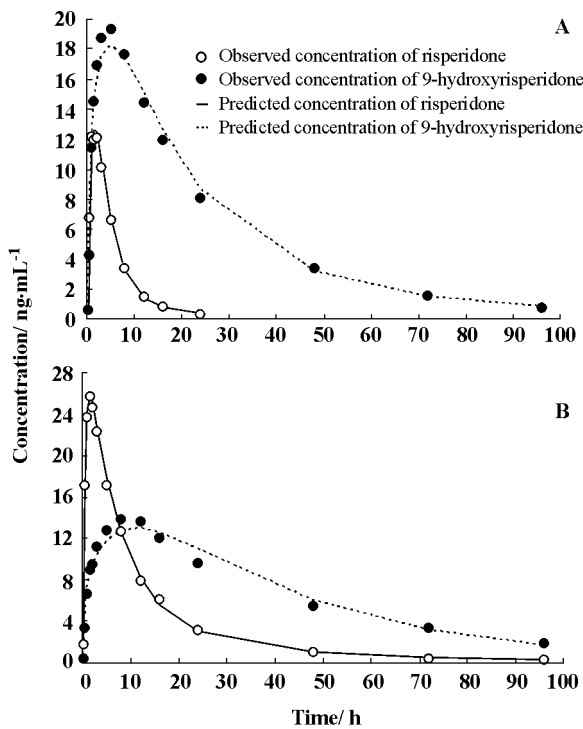


Figure 3 Mean plasma concentration-time curves of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in extensive metabolizer (A, $n=18$) and intermediate metabolizer (B, $n=4$) administered with a single oral dose of 2 mg risperidone; observed vs model predicted concentrations

4 模型验证

EM型和IM型100组模拟数据的参数估算结果见表4,参数估算值的均值与实际值较为接近;参数的MPE在-5.9%~33.5%,大多数参数的MPE都落在 $\pm 15\%$ 内,参数估计的准确性较好,提示用所建立的模型估算模型参数的准确性较好。

讨论

模型建立过程中,考察模型对参数估算的准确性和模型拟合的效果是非常重要的。本研究根据RIP代谢动力学模型参数平均值,采用Monte Carlo模拟技术,产生一定样本量的模拟数据,用作模型检验。该模拟技术是一种基于参数概率密度函数分布的随机抽样技术,对于模拟数据的生成充分考虑了参数以及误差的分布特征,目前已作为药动学、药效学以及临床研究的重要补充工具和手段,被广泛的接受和认可^[21-23]。本研究结果提示所选模型对于参数的估算准确性较好,也进一步证实了模型的有效性^[24]。

根据鉴别结果,可针对性的增加模型假设、简化模型或重新构建模型结构^[11,25],使所有的药动学参数均可求算。如本研究建立的模型进行鉴别后,发现 k_{10} , k_{12} 和 V_2 无法求算,但 k_{12}/V_2 , $k_{10} + k_{12}$ 可以求算。从文献获取RIP代谢为9-羟基利培酮的转换分数 f_m 后,其他参数则均可求算。同时模型鉴别对于复杂药动学研究的试验设计也是非常有帮助的。研究者可以根据动力学研究的目的,预先确定给药途径、采样部位方法等试验方案,使试验设计能满足研究需要。上述模型鉴别结果可推广至其他原药和代谢产物的药动学研究。当原药或代谢产物符合常规的一室或二室模型,若需求算各药动学参数时,可采取以下方法:(1)从文献获知原药转换为代谢产物的转换分数,并在模型参数计算中予以固定;(2)静脉注射代谢产物以获得其中央室的表观分布体积;(3)若代谢产物通过肾脏排出体外,可收集尿样并测定,获得原药转换为代谢产物的转换分数。研究表明RIP及其代谢产物9-羟基利培酮在EM和

IM型的个体间存在较大的差异。鉴于该药的疗效和血药浓度高度相关,治疗浓度范围窄,毒副作用大并且需长期用药^[26],故宜在临床结合 CYP2D6代谢表型的检测,开展治疗药物监测,以提高疗效、降低不良反应。

致谢:复旦大学药学院硕士生张莉在药物浓度测定中的辛勤工作,复旦大学附属华山医院临床药学研究室李中东副主任药师在临床试验研究中给予的支持和协调。

References

- [1] He H, Richardson JS. A pharmacological, pharmacokinetic and clinical overview of risperidone, a new antipsychotic that blocks serotonin 5-HT₂ and dopamine D₂ receptors [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 1995, 10: 19 - 30.
- [2] Yasui-Funakori N, Hildestrand M, Spina E, et al. Different enantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2001, 29: 1263 - 1268.
- [3] Hsieh KP, Lin YY, Cheng CL, et al. Novel mutations of CYP3A4 in Chinese [J]. *Drug Metab Dispos*, 2001, 29: 268 - 273.
- [4] Cheng D, Xu WR, Liu CX. Progress of research on genetic polymorphism of CYP450s [J]. *Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报)*, 2006, 22: 1409 - 1414.
- [5] Berecz R, Llerena A, de la Rubia A, et al. Relationship between risperidone and 9-hydroxy-risperidone plasma concentrations and CYP2D6 enzyme activity in psychiatric patients [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2002, 35: 231 - 234.
- [6] Wei CM, Wang BJ, Guo RC. Hydroxylation phenotype with risperidone as a probe drug in healthy Chinese [J]. *J Shandong Univ (Healthy Sci) (山东大学学报 医学版)*, 2005, 43: 1178 - 1181.
- [7] Mannens G, Huang ML, Meuldemans W, et al. Absorption, metabolism, and excretion of risperidone in humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 1993, 21: 1134 - 1141.
- [8] Duan XT, Chen XY, Zhang YF, et al. Determination of risperidone in human plasma by liquid chromatography - tandem mass spectrometry [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2006, 41: 684 - 688.
- [9] Liu XQ, Cao YP, Tan L, et al. Simultaneously pharmacokinetic modeling of verapamil and its major metabolite in healthy volunteer [J]. *J China Pharm Univ (中国药科大学学报)*, 1996, 27: 601 - 604.
- [10] Zhang L, Jiao Z, Yao Z, et al. The validation of an LC-MS method for the determination of risperidone and its active metabolite 9-hydroxyrisperidone in human plasma [J]. *Chromatographia*, 2005, 61: 245 - 251.
- [11] Chen X, Yin OQ, Zuo Z, et al. Pharmacokinetics and modeling of quercetin and metabolites [J]. *Pharm Res*, 2005, 22: 892 - 901.
- [12] Duffull SB, Chabaud S, Nony P, et al. A pharmacokinetic simulation model for ivabradine in healthy volunteers [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 10: 285 - 294.
- [13] Godfrey KR, Fitch WR. The deterministic identifiability of nonlinear pharmacokinetic models [J]. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1984, 12: 177 - 191.
- [14] Walter E. *Identifiability of State Space Model* [M]. Berlin: Springer-Verlag, 1982.
- [15] Godfrey KR, Chapman MJ, Vajda S. Identifiability and indistinguishability of nonlinear pharmacokinetic models [J]. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1994, 22: 229 - 251.
- [16] Vajda S, Godfrey KR, Rabitz H. Similarity transformation approach to identifiability analysis of nonlinear compartmental models [J]. *Math Biosci*, 1989, 93: 217 - 248.
- [17] Zhang LQ, Collins JC, King PH. Indistinguishability and identifiability analysis of linear compartmental models [J]. *Math Biosci*, 1991, 103: 77 - 95.
- [18] Evans ND, Godfrey KR, Chapman MJ, et al. An identifiability analysis of a parent-metabolite pharmacokinetic model for ivabradine [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2001, 28: 93 - 105.
- [19] D'Argenio DZ, Schumitzky A. *ADAPT II User's Guide: Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Systems Analysis Software* [M]. Los Angeles: Biomedical Simulations Resource, 1997.
- [20] Janssen Pharmaceutica Products LP. Risperdal (Risperidone) full US prescribing information [M/OL]. [2007-02-25]. http://www.risperdal.com/active/janus/en_US/assets/common/company/pi/risperdal.pdf
- [21] Ding JJ, Jiao Z, Li ZD, et al. Bioequivalence assessment of pioglitazone hydrochloride oral preparation by limited sampling strategy [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2006, 41: 893 - 898.
- [22] Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, et al. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem [J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43: 1116 - 1123.
- [23] Jiao Z, Jiang XG, Zhong MK, et al. Clinical trial simulation [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem (中国新药与临床杂志)*, 2005, 24: 491 - 496.
- [24] Yin OQ, Tomlinson B, Chow AH, et al. A modified two-portion absorption model to describe double-peak absorption profiles of ranitidine [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42: 179 - 192.
- [25] Jiao Z, Shen J, Zhong LJ, et al. Pharmacokinetic model for the enterohepatic circulation of mycophenolic acid [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2006, 41: 272 - 276.
- [26] Nguyen LN, Guthrie SK. Risperidone treatment of bipolar mania [J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40: 674 - 682.