

연구과제번호: RS-2024-00461497

**연구과제명: PBPK 시뮬레이션 및 공개된 문헌
데이터를 활용한 PK 파라미터 데이터베이스 구축
및 ADMET 예측 체계 개발**

서울대학교 약학대학
정석재

연구개발 기관 및 연구자 소개

서울대학교 약학대학

- 세계적인 학술지에 지속적으로 우수 논문을 게재하며 연구의 질적, 양적 성과를 인정받고 있음.
- 신약 개발의 전주기 연구, 개발 및 산업화를 선도

K-MELLODDY 프로젝트의 핵심은 신약후보물질의 ADMET 특성을 잘 설명하고 예측할 수 있는 FAM 태스크를 설정하는 것이므로 참여 연구팀은 PK 파라미터의 의미를 올바르게 파악하고 해석할 수 있는 역량이 중요함. 본 연구 개발팀은,

PK 데이터 해석 역량

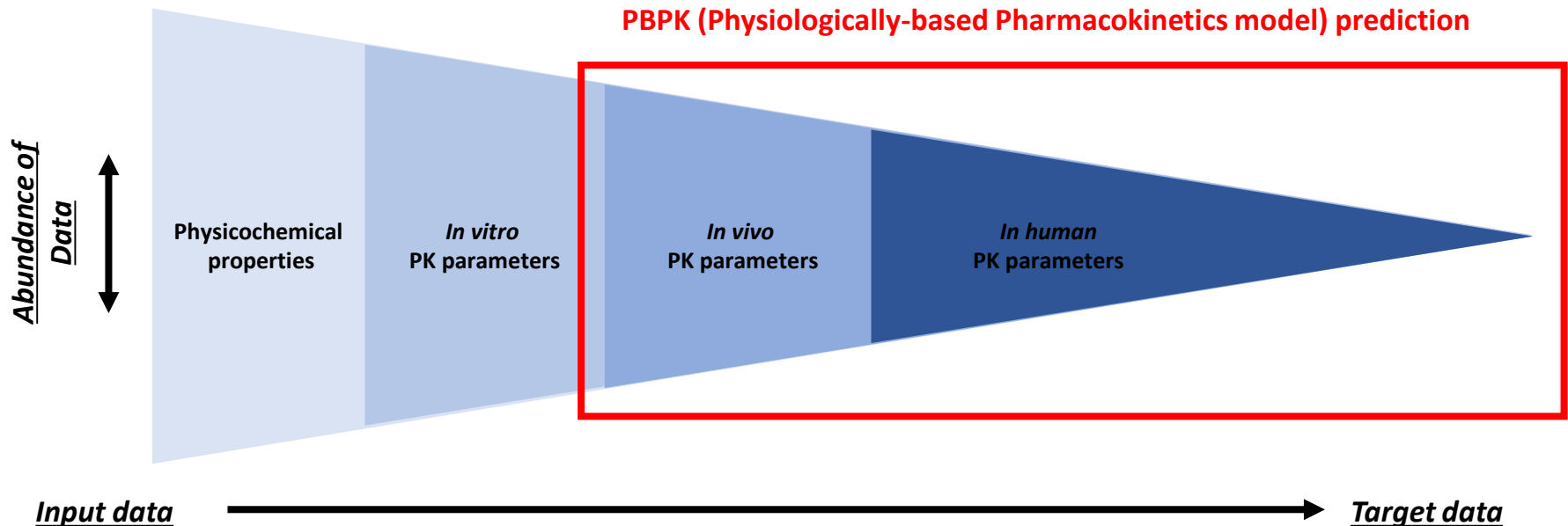
- 본 연구 개발팀은 1995년 이후 지속된 약물 체내동태학 연구경험을 가지고 있으며, 관련 분야에서 총 153편의 SCI 논문을 게재하여 다수의 의약품 / 신약 후보 물질의 흡수, 분포, 대사 및 배설 기전 연구 및 약물동태 데이터 해석 연구를 수행한 바 있음.

PBPK 모델링 역량

- 다양한 PBPK 모델링 연구 경험 (예, 중간 PK 예측, 사람으로의 PK 예측; indirect response model을 활용한 PK-PD 모델링 연구 등)
- PBPK 이론 정교화에 관해 연구 경험 (예, Perfusion limited PBPK 모델의 한계점 및 그 개선 방향에 관한 연구; Minimal PBPK 모델의 개선에 관한 연구 등)

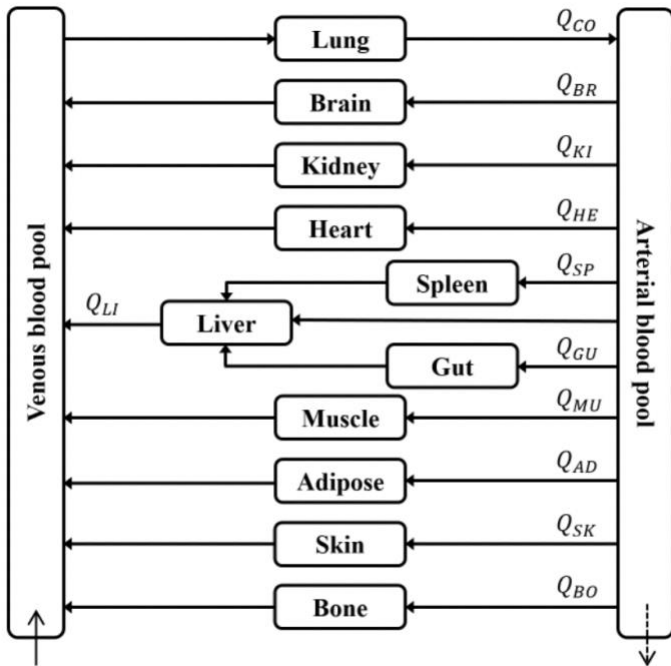
➡ 위에서 말한 연구 수행 경험으로 얻어진 PK 해석 및 모델 파라미터에 대한 약동학적 이해를 바탕으로 본 프로젝트에서 요구하는 양질의 학습 데이터베이스 확보에 기여할 수 있음.

FAM 학습 데이터 양의 불균형



- 데이터의 유형에 따라 윤리적, 기술적, 시간·비용적 제한
- 데이터의 총량과 상관없이 유형에 따른 불균형을 해소하기 어려움.
- PBPK 모델은 in vivo / in human PK data를 높은 신뢰성으로 재현할 수 있음.

PBPK model의 유용성 및 한계점



유용성

- 실제 조직을 상정; 각 구획이 해부생리학적으로 연결.
- 최근 신약의 개발 및 독성 연구에 활발히 사용되고 있음.

예) FDA guidance on DDI (2020) : FDA는 약물 개발 과정에서 PBPK model를 중요한 도구로 인정하고 있음 (예, dynamic model).

- 마이크로 PK 파라미터를 직접 모델에 반영할 수 있음. 반면 기존의 PK 모델에서는 반영이 어렵거나 불가.

한계점

- 해당 물질의 생물약제학적 특성이 적절히 반영되지 않을 경우 예측력이 떨어짐.

PBPK 모델링의 예측력 예시 – Verapamil

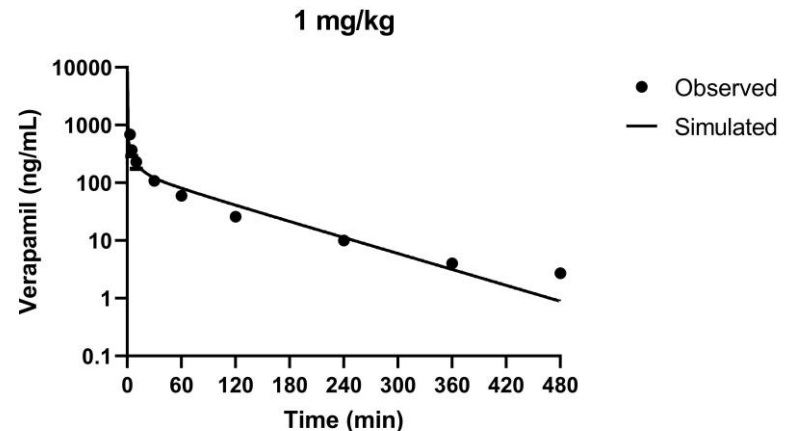
- 관측값 데이터 (black circle)

- Manitpisitkul et al., 1993; DOI: 10.1002/bdd.2510140702 를 가지고 상용 소프트웨어인 'GETDATA'로 digitize

- 모델에 사용한 파라미터:

- Kp: Rodgers, Leahy and Rowland (2005) ¹

| 특성 | 값 |
|----------------------|--------|
| $f_{u,p}$ | 0.0882 |
| B:P | 0.821 |
| pKa | 8.92 |
| logP (octanol:water) | 3.79 |
| Hematocrit | 43.9% |



- 생리학적 파라미터: SimCYP 내장된 파라미터
- 간의 intrinsic clearance: Sandy Pang 그룹이 측정한 값 (DOI: 10.1124/dmd.114.062265)
- 가정: Linear kinetics
- PBPK model** (11 tissue model including the adipose, bone, brain, gut, heart, kidney, liver, lung, muscle, skin, spleen) 의 **model prediction (실선)**

PBPK 모델링의 예측력 예시 – Compound I

- **Compound I**

- 신약으로 개발 중인 후보 물질

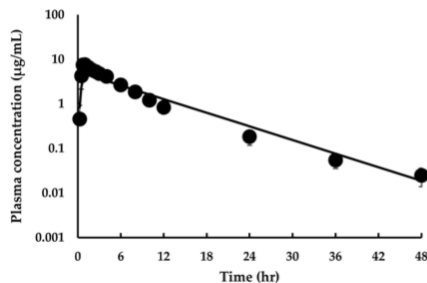
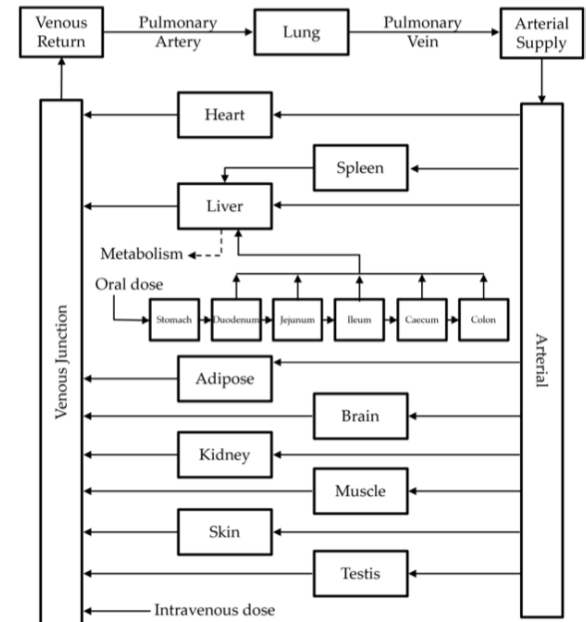
- **Model development**

- In vitro PK: Caco-2 Cell permeability, fraction unbound, blood partitioning coefficient, metabolic stability assay
- In vivo PK: mouse, rat, dog PK study
- In human PK: single-dose administration in humans

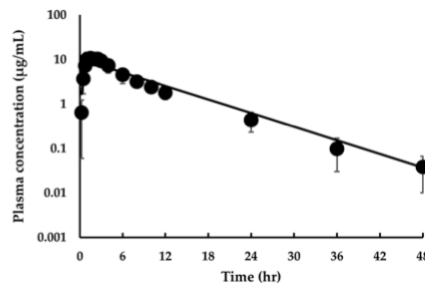
- **PBPK model**

- Including adipose, bone, brain, heart, kidney, liver, lung, muscle, skin, spleen compartment
- Absorption : **Compartmental Absorption and Transit (CAT) model**

- **Model prediction vs observed data (640 and 1280mg oral administration in humans)**



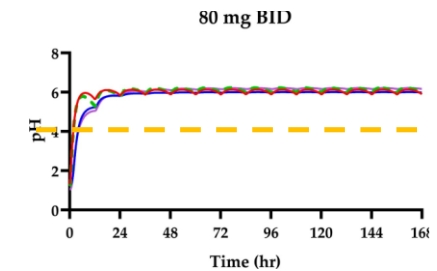
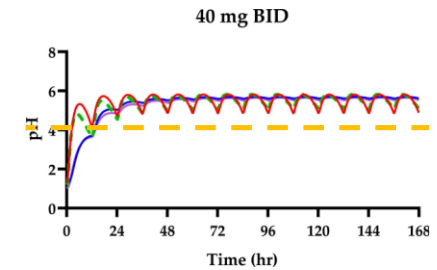
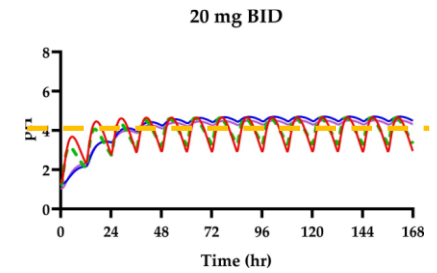
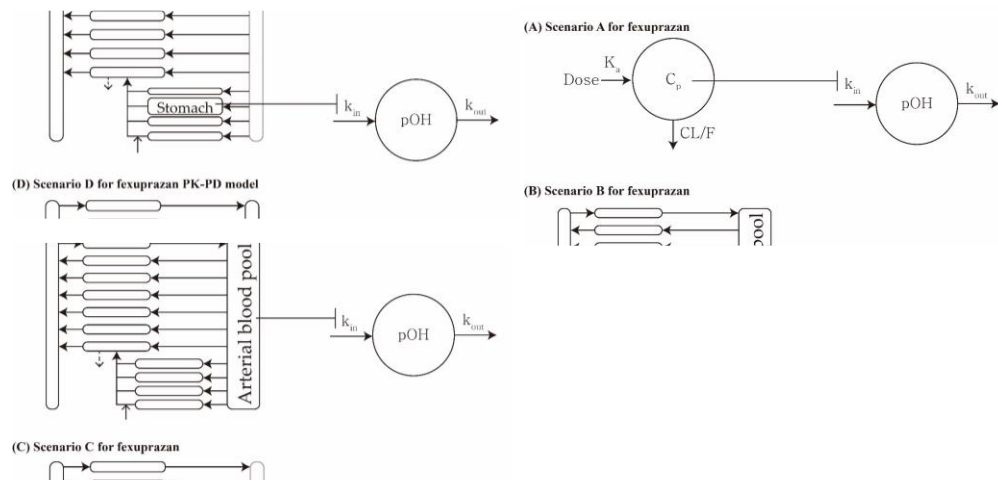
(a)



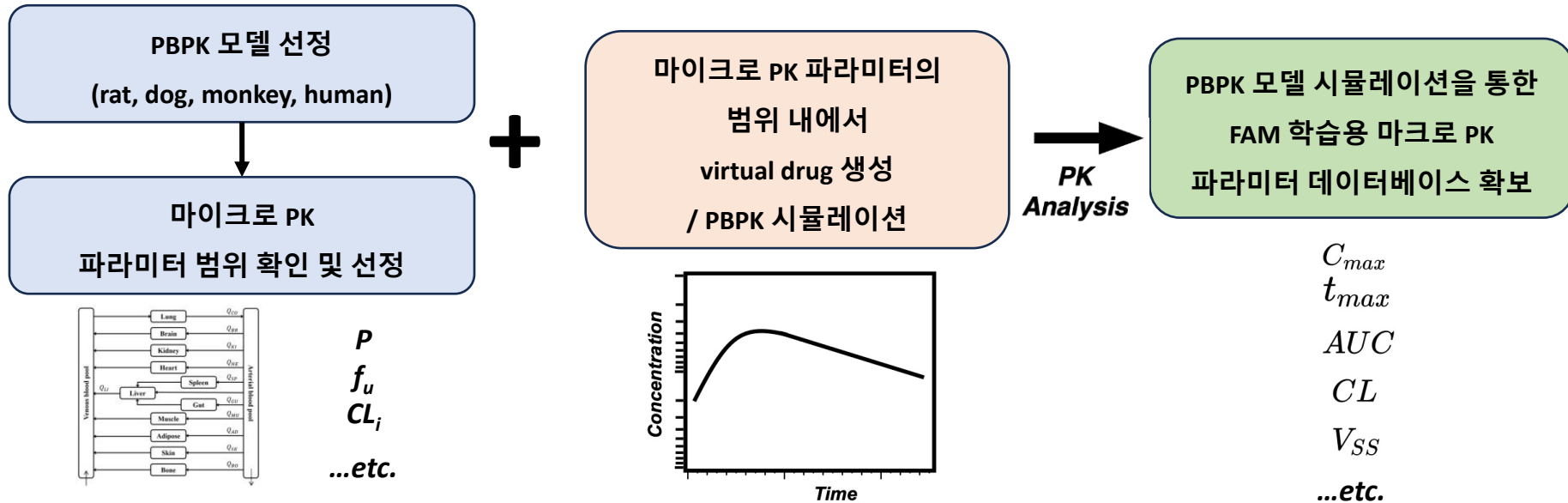
(b)

PBPK 모델링 활용 예시 – Compound F

- **Compound F**
 - Proton pump inhibitor
- **PBPK model**
 - 11 tissue model
 - Absorption : First order absorption model
- **PBPK-PD link model assuming three different scenarios with pH suppression as pharmacological response**



PBPK 시뮬레이션을 통한 FAM 학습 데이터베이스 확보

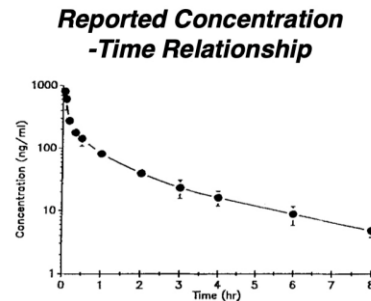


- Cf)**
- 마이크로 PK 파라미터 (*Input 파라미터*): P , f_u 또는 CL_i 등 설정된 FAM task
 - 마크로 PK 파라미터 (*Target 파라미터*): C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, AUC , V_{ss} 등 설정된 FAM task

공개 문헌 데이터의 활용·가공을 통한 데이터베이스 확보

예) BIOPHARMACEUTICS AND DRUG DISPOSITION,
VOL. 14, 555-566 (1993)

| 마이크로 PK 파라미터 | |
|----------------------|--------|
| 특성 | 값 |
| $f_{u,p}$ | 0.0882 |
| B:P | 0.821 |
| pKa | 8.92 |
| logP (octanol:water) | 3.79 |
| Hematocrit | 43.9% |



Digitize

PK Analysis

마이크로
PK 파라미터

C_{max}
 t_{max}
AUC
CL
 V_{SS}

- 문헌에는 이미 수많은 물질의 체내동태 결과 (즉, 혈중농도-시간 곡선) 존재함.
- 적절한 약물동태학 해석과정을 거치면 FAM 학습 데이터베이스를 확보할 수 있음.
- 본 연구실에서는 문헌에 공개된 **113종 물질**의 데이터를 가공하여 p , f_u 및 R_b 등 마이크로 PK 파라미터 데이터와 해당 물질들의 마이크로 PK 파라미터 데이터를 이미 확보하고 있음.

The AAPS Journal (2022) 24: 91
<https://doi.org/10.1208/s12248-022-00733-x>

RESEARCH ARTICLE



Determination of the Number of Tissue Groups of Kinetically Distinct Transit Time in Whole-Body Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models II: Practical Application of Tissue Lumping Theories for Pharmacokinetics of Various Compounds

Yoo-Seong Jeong¹ · Min-Soo Kim¹ · Suk-Jae Chung¹

Methods

Collection of Concentration-Time Data from the Literature

To study the adequacy of the theory of tissue lumping proposed in our companion paper [10], we collected the plasma/ blood concentration-time information for 113 compounds after

.....
The concentration-time relationships from the literature were first digitized using GetData software (GetData-Graph Digitizer version 2.26). Standard non-compartmental analyses, using WinNonlin Professional® 5.0.1 software (Pharsight Corporation, Mountain View, CA), were then conducted using the digitized data to calculate model-independent pharmacokinetic parameters. The digitization pro
.....

연차별 연구 계획

1년차

- **FAM 태스크 정의**
- 각 팀 PK 데이터 파악 / 팀간 조율
- PBPK 시뮬레이션 기반의 **PK 파라미터 데이터베이스 생성 방법론** 구축
- 1개의 모델 검증 및 데이터 생성

2-3년차

- PBPK 시뮬레이션 기반의 전임상 동물 3종 (rat, dog 및 monkey) 및 사람의 PK 파라미터 데이터베이스 구축
- 문헌에 공개된 물질에 대한 PK 파라미터 데이터 베이스 구축
- Macromolecule 기반 약물에 대해서 PBPK 모델을 구성하는 주요 마이크로 파라미터 확인
- FAM 태스크 고도화
- 개발된 FAM을 이용하여 로컬 학습

4-5년차

- PBPK 시뮬레이션 기반의 전임상 동물 3종 (rat, dog 및 monkey) 및 사람의 PK 파라미터 데이터베이스 구축
- **FAM 태스크 고도화**
- 개발된 FAM을 이용하여 로컬 학습 지원 및 임상시험 ADMET 결과를 예측할 수 있는 **AI 예측 체계의 고도화**
- Macromolecule 기반 약물에 대해서 PBPK 모델 기반의 PK 파라미터 데이터베이스 확보