

# 基于化合物结构预测人体ADME/PK性质的效能评价

罗燕<sup>1</sup>, 陈涛<sup>2</sup>, 王钰玺<sup>2</sup>, 任洪灿<sup>3\*</sup>, 高婕<sup>4,5</sup>, 吴卓璟<sup>6</sup>, 王晨<sup>4\*</sup> [1. 上海翰森生物医药科技有限公司, 上海 201201; 2. 上海凡默谷信息技术有限公司, 上海 200127; 3. 劲方医药科技(上海)有限公司, 上海 201203; 4. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 5. 中国药科大学, 南京 210009; 6. 锦州医科大学, 锦州 121001]

**摘要** 目的: 整合定量结构性质关系(QSPR)模型预测化合物在人体的吸收、分布、代谢、排泄(ADME)性质参数和基于生理药代动力学(PBPK)模型预测人体药代动力学(PK)曲线的方法, 并评价该方法的预测能力。方法: 以文献报道的具有体外实测理化、生物药剂学性质和临床观测PK性质的14个化合物作为模型药物。采用ADMET Predictor软件的QSPR模型预测各个化合物的理化与生物药剂学参数, 将上述预测的参数加载到GastroPlus软件的PBPK模型中预测各个化合物经口服给药后在人体的PK曲线以及主要PK参数。对比预测与实测ADME/PK参数间的差异, 以评估所用模型的预测效能。结果: QSPR模型预测的理化与生物药剂学性质参数与观测值间的绝对值较为接近, 两者具有较好的线性关系(大部分参数的相关系数均接近或超过0.7); 14个化合物中, 有6个化合物(43%)的最大血药浓度( $C_{max}$ )预测值落在观测值的2倍误差范围内, 9个化合物(64%)的 $C_{max}$ 落在观测值的3倍误差范围内; 有7个化合物(50%)的血药浓度-时间曲线下的面积(AUC)预测值落在观测值的2倍误差范围内, 8个化合物(57%)的AUC落在观测值的3倍误差范围内。结论: 联合QSPR和PBPK模型可用于评估化合物的ADME性质并进一步预测人体PK特征。经过当前工作的验证, 表明该方法具有较高的预测能力。

**关键词:** QSPR模型; PBPK模型; ADME/PK性质; 效能评价; 新药研发

中图分类号: R97 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)07-0776-11

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.07.007

## Performance Evaluation of Predicting Human ADME/PK Properties based on Compound Structure

Luo Yan<sup>1</sup>, Chen Tao<sup>2</sup>, Wang Yuxi<sup>2</sup>, Ren Hongcan<sup>3\*</sup>, Gao Jie<sup>4,5</sup>, Wu Zhuojing<sup>6</sup>, Wang Chen<sup>4\*</sup> [1. Shanghai Hansoh Biomedical R&D Inc., Shanghai 201201, China; 2. PharmoGo Co., Ltd, Shanghai 200127, China; 3. GenFleet Therapeutics (Shanghai) Inc., Shanghai 201203, China; 4. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 5. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 6. Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, China]

**Abstract Objective:** To integrate the quantitative structural property relationship (QSPR) model to predict the absorption, distribution, metabolism, excretion (ADME) property parameters of compounds in the human body and a physiological pharmacokinetic (PBPK) model to predict human pharmacokinetics (PK) profiles, and then evaluate the predictive performance of the methods. **Methods:** The 14 compounds with *in vitro*

作者简介: 罗燕 Tel: (021) 50263208; E-mail: 270713400@qq.com

通信作者: 王晨 Tel: (010) 53851540; E-mail: wangchen@nifdc.org.cn

任洪灿 E-mail: renhongcan@163.com

physicochemical, biopharmaceutical, and clinically observed PK properties reported in the literature were used as model drugs. The QSPR model of ADMET Predictor software was used to predict the physicochemical and biopharmaceutical parameters of each compound, and the above predicted parameters were loaded into the PBPK model of GastroPlus software to predict the PK curve and main PK parameters of each compound after oral administration. The predicted and measured ADME/PK parameters were compared to assess the predictive performance of the current models. **Results:** The absolute values of the physicochemical and biopharmaceutical parameters predicted by the QSPR models and the observed values were relatively close, and both of them had a good linear relationship (the correlation coefficients of most parameters were close to or exceeded 0.7). In these 14 compounds, there were 6 compounds (43%) whose predicted maximum plasma concentrations ( $C_{max}$ ) were within 2-fold error of the observed value, and 9 compounds (64%) whose  $C_{max}$  were within 3-fold error; there were 7 compounds (50%) whose predicted areas under the concentration-time curve (AUC) were within the 2-fold error of the observed value, and 8 compounds (57%) whose AUC were within 3-fold error. **Conclusion:** The combined QSPR and PBPK models can be used to evaluate the ADME properties of compounds and further predict human PK profiles. The validation of the current work showed that the method had high predictive ability.

**Keywords:** quantitative structure property relationship model; physiological based pharmacokinetic model; ADME/PK properties; performance evaluation; new drug research & development

快速评价药物的代谢动力学 (Drug Metabolism and Pharmacokinetic, DMPK) 性质在新药研发的筛选阶段具有重要意义。当前工业界通常采用体外技术如肝微粒体和Caco-2细胞平台等来实现化合物吸收、分布、代谢、排泄 (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, ADME) 性质的高通量筛选, 用临床前种属体内的药代动力学 (Pharmacokinetics, PK) 进行确证, 以实现先导化合物的确定和先导化合物ADME性质的优化<sup>[1-2]</sup>。这些DMPK性质可以用来对系列化合物的筛选和排序, 也可以用于对候选化合物的选择以及人体PK的预测。然而, 临床前种属的体内PK研究相对耗时、耗力、花费高<sup>[3]</sup>。根据3R原则和模型引导的药物研发理念<sup>[4]</sup>, 寻求基于计算机模拟预测ADME/PK的替代方法引起科研工作者的关注, 包括定量结构性质关系 (Quantitative Structure Property Relationship, QSPR) 模型以及基于生理的药代动力学 (Physiological Based Pharmacokinetic, PBPK) 模型。

QSPR模型是一种将各种物质的物理化学等性质和其结构建立起一定关系模型的方法, 该方法可从化合物的分子水平认识和预测其微观结构对某一特定性质如溶解度 (Water Solubility,  $S_w$ )、人体有效渗透性 (Effective Permeability,  $P_{eff}$ )、油水分配系数 (Octanol Water Partition Coefficient,

logP) 等的影响, 应用较为方便, 是一种应用广泛的研究方法<sup>[5]</sup>。通过化合物的结构式借助QSPR模型预测化合物的ADME/PK参数, 在很多研究中都有报道<sup>[6-8]</sup>。但模型可预测参数的种类、预测准确性、模型的计算速度在各个平台间均有很大差异。本文采用ADMET Predictor软件预测ADME性质, 其可以预测近100种模型参数, 用于全面评估化合物的ADME性质; 所预测的各个参数和同类模型的预测结果相比, 预测准确性均排在前列; ADMET Predictor软件还具有很高的计算能力, 可在数秒内完成近万个化合物参数的计算<sup>[9]</sup>; 此外, 该软件使用方便, 预测结果可一键导入GastroPlus中进行人体PK的预测。由于上述优点, ADMET Predictor软件在新药研发早期即可引入使用, 从而节约大量的实验和时间成本。

QSPR通常是基于化合物结构式与其ADME性质参数建立的关系模型, 该模型一般不考虑化合物的整体PK情况, 无法展示给药后的PK曲线、剖析药物在体内的ADME过程。本文通过PBPK模型整合机体生理学参数、药物的理化性质和体内外ADME的性质, 从而模拟药物在体内的ADME过程, 可预测还未开展体内PK试验时的口服吸收与PK特性等<sup>[10]</sup>。整合实测的物化性质以及ADME性质, 并结合生理参数预测人体PK已经发展为较成熟的技术<sup>[11-12]</sup>。但这些报道的基于PBPK模型预

测人体PK需要较多的实测的ADME参数,限制了PBPK模型在新药研发早期阶段的使用,目前研究成果较多集中在研发后期<sup>[13]</sup>。因此,本文通过QSPR模型预测PBPK建模所需的各种ADME参数,以在PBPK模型中预测药物在各个种属的PK曲线与PK参数。从而通过QSPR模型拓展了PBPK模型的应用场景,可以在研发早期确认了化合物结构式后,比如先导化合物的确定以及先导化合物的优化阶段,即可开展人体PK预测的研究。

然而,基于结构预测ADME性质并进一步预测人体PK的预测能力是否能够满足新药早期研究的需求,一直是有待评价的问题。因此,本研究以文献<sup>[14]</sup>报道的具有化合物名称与结构式以及试验测定的体内外ADME/PK性质数据的14个化合物作为模型药物,采用QSPR模型预测化合物的ADME性质,并将预测的参数整合到PBPK模型中进行人体PK曲线和PK参数的预测。所预测的ADME/PK参数和文献报道的试验结果进行对比分析,以评估模型预测的准确性,为进一步探索该方法是否适合对先导化合物ADME/PK特征的筛选和排序以及快速、准确筛选先导化合物ADME/PK特征提供方法学支持。

## 1 材料

14个模型药物的名称、体外与体内观测的ADME/PK性质参数等来自Stefan等人<sup>[14]</sup>的研究报道;化合物的结构式根据化合物名称在DrugBank网站(<http://www.drugbank.ca/drugs>)上进行查找,并通过MedChem Designer(version 6.0,美国Simulations Plus公司)软件绘制;化合物的ADME性质通过ADMET Predictor(version 10.3.0.0,美国Simulations Plus公司)软件预测;使用GastroPlus(version 9.8.2000,美国Simulations Plus公司)软件进行人体PBPK模型的搭建以及模型药物PK曲线与参数的预测。

## 2 方法

### 2.1 待评估化合物

Stefan等<sup>[14]</sup>选择了26个化合物作为模型药物,评估PBPK模型对人体PK的预测效能。在这项研究中输入PBPK模型的所有ADME参数均来自体外实测值,结果表明预测的血药浓度-时间曲线下的面积(Area under the Concentration-time Curve, AUC)、分布体积(Volume of Distribution at Steady

State,  $V_{ss}$ )、最大血药浓度(Maximum Plasma Concentration,  $C_{max}$ )落在观测值2倍误差范围内的比例分别为74%、70%和65%,体现了PBPK模型具有较好的预测准确性。该文献所研究的26个化合物中,Lorcainide、Domperidone和Nebivolol等14个化合物可以检索到化学结构式;具有PBPK建模所需的ADME参数,如 $S_w$ 、 $P_{eff}$ 、酸碱解离常数(Acid-base Dissociation Constant,  $pK_a$ )、 $\log P$ 、血浆游离药物分数(Unbound Fraction of Plasma Protein,  $F_{up}$ )以及全血/血浆药物浓度比(Blood to Plasma Drug Concentration Ratio,  $R_{bp}$ )等;并展示了口服给药后的临床PK观测结果,如血药浓度-时间曲线以及清除率(Clearance, CL)、 $V_{ss}$ 、消除半衰期(Elimination of Half-life,  $t_{1/2}$ )、 $C_{max}$ 、AUC、口服生物利用度(Bioavailability,  $F$ )等主要PK参数。因此,这14个化合物适合用于本工作的研究目的,即基于化合物的结构式预测各种ADME/PK参数,并将预测数据和体内外观测数值进行准确性对比,以考察QSPR和PBPK联合用于人体ADME/PK性质预测的效能评价。待评估的14个化合物的体内外ADME/PK性质观测结果汇总于表1和表2。

### 2.2 ADME性质的预测

根据化合物的名称在DrugBank网站上查找对应的结构式,并采用MedChem Designer软件绘制了14个待测化合物的结构式,完成之后保存为.sdf格式的文件。将包含14个化合物结构式的sdf文件加载至ADMET Predictor软件中进行ADME参数的预测,如 $S_w$ 、 $P_{eff}$ 、 $F_{up}$ 、肝微粒体固有清除率等参数。预测得到的ADME参数一方面与表1和表2报道的实测结果进行对比分析,评估QSPR模型的预测准确性;另一方面输入至人体PBPK模型中以预测人体的PK曲线和PK参数等。

### 2.3 PK曲线与PK参数的预测

利用GastroPlus软件的人群生理参数估算模块,通过设置人群种族(美国、日本或中国人)、年龄、性别、身体质量指数(Body Mass Index, BMI)、健康状态(健康、肝损、肾损、妊娠、肥胖等)等参数建立相应的虚拟人群。为了匹配上述14个化合物临床研究的受试者人口学信息(种族、性别、年龄、体质量等),本研究统一设定为美国健康男性、30岁、75 kg、 $BMI=24 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,空腹状态。

口服给药后, 药物在胃肠道内的崩解、溶出、渗透等吸收过程, 采用人体空腹胃肠道高级房室吸收与转运 (Advanced Compartmental and Transit, ACAT) 模型进行模拟, 该模型结合空腹胃肠道的生理学参数 (如胃肠道的长度、半径、pH、液体体积等) 以及化合物的理化性质 (分子量、 $pK_a$ 、 $\log P$ 、 $S_w$ 等)、制剂学性质 (扩散系数、粒子密度、粒径等) 与药物吸收参数 (如 $P_{eff}$ 等) 进行评估预测。本研究中给药剂型均选择模型内建的速释片剂 (IR: Table), 给药的剂量则根据临床研究结果进行设定 (见表2); 部分参数如沉淀时间 (900 s)、粒子密度 ( $1.2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 以及原料药的粒径 ( $25 \mu\text{m}$ ) 则采用GastroPlus软件的默认值; 吸收进入肠细胞中的药物经代谢酶作用而产生的肠道首过代谢, 则根据所预测的作用于每个化合物的代谢酶及其代谢动力学参数通过ACAT模型进行计算得到。

进入血液循环中药物产生的分布与清除过程, 采用PBPK模型进行计算和表征。药物的组织与血浆分配系数则根据Lukacova公式并联合药物的ADME参数 ( $pK_a$ 、 $\log P$ 、 $F_{up}$ 、 $R_{bp}$ ) 和机体组织生理学参数计算得到, 并进一步获得药物的血浆 $V_{ss}$ 。药物的CL包含了肝脏代谢以及肾脏排泄两个部分: 肾脏排泄则假设原型药物全部经肾小球滤过排泄, 忽略主动分泌与重吸收等转运体介导的过程, 通过 $F_{up}$ 与肾小球滤过率 (Glomerular Filtration Rate, GFR) 的乘积 ( $F_{up} \cdot \text{GFR}$ ) 计算得到; 肝脏代谢则根据QSPR模型预测的微粒体固有清除率, 并进一步结合体内外微粒体的表达量、 $F_{up}$ 、 $R_{bp}$ 等参数通过体外体内外推的方式 (*in vitro to in vivo* Extrapolation, IVIVE) 转换得到, 该方法与

相关文献报道的方式基本一致<sup>[15]</sup>。肝脏首过代谢则由PBPK模型联合上述推算的肝脏代谢清除率、 $F_{up}$ 、 $R_{bp}$ 与肝脏血流量自动计算得到。设置好各化合物的PBPK模型参数和PK曲线的模拟时长, 通过GastroPlus软件进行计算, 并对计算结果进行统计分析。

## 2.4 预测能力评价

经QSPR模型预测的基本ADME参数 (如 $pK_a$ 、 $\log P$ 、 $S_w$ 等) 若接近或等于观测结果, 则说明所应用的模型准确性很高。进一步对PBPK模型预测的人体主要PK参数和观测结果进行对比分析, 若预测值处于观测值的2倍误差范围内 (即预测值与观测值的比值位于0.5~2), 表明模型的预测结果具有较高的准确性; 而落在3倍误差范围内 (即预测值与观测值的比值位于0.33~3), 亦能说明所采用的方法仍具有可接受的预测能力<sup>[16]</sup>。此外, 本研究还对预测与观测结果进行作图分析, 以更为直观地评估当前方法对模型药物ADME/PK参数的预测效能。

## 3 结果

### 3.1 模型药物的确认

14个待评估化合物的ADME/PK参数见表1和2所示。体外参数方面, 所选模型药物以碱性化合物为主 (其中Ridogrel和Levocabastine也有酸性 $pK_a$ ),  $\log P$ 、 $P_{eff}$ 、 $S_w$ 、 $F_{up}$ 均存在高低差别; 体内PK性质方面, CL和 $V_{ss}$ 也存在高低差异,  $t_{1/2}$ 则位于3~40小时的范围内。因此, 这些模型药物总体表现出一定差异性和丰富性的ADME/PK特征, 在经过本研究的效能评价后, 对未来应用于其他化合物ADME/PK预测时可具有较宽的适用范围 (如可用于评估不同结构类型的化合物等)。

表1 14个模型药物实测的主要体外ADME参数

化合物	$pK_a$	$\log P$	$P_{eff}/(\cdot 10^{-4} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1})$	$S_w/(\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1})$	$F_{up}/\%$	$R_{bp}$
Lorcainide	B 9.44	4.16	4.78	0.18 @ pH 9.5	15.0	0.70
Domperidone	B 2.50; B 7.89	3.96	1.88	0.001 @ pH 8.0	6.1	0.74
Nebivolol	B 8.40	4.03	1.86	0.12 @ pH 8.1	2.0	1.20
Galantamine	B 8.20	1.11	5.43	41 @ pH 7.7	82.2	1.20
Ketanserin	B 7.50	3.30	7.14	0.001 @ pH 8.0	4.9	0.70

续表 1

化合物	pK <sub>a</sub>	logP	P <sub>eff</sub> / ( · 10 <sup>-4</sup> cm · s <sup>-1</sup> )	S <sub>w</sub> / ( mg · mL <sup>-1</sup> )	F <sub>up</sub> /%	R <sub>bp</sub>
Ritanserin	B 2.07; B 8.2	5.20	12.00	0.037 @ pH 6.1	0.8	0.65
Sabeluzole	B 3.4; B 7.6	4.63	2.93	0.01 @ pH 6.9	1.4	0.82
Lubeluzole	B 4.27; B 7.6	4.88	2.79	0.013 @ pH 6.9	0.3	0.58
Ridogrel	A 4.90; B 3.84	3.54	4.73	0.02 @ pH 5.4	3.3	0.77
Laniquidar	B 3.30; B 7.90	5.50	4.56	0.064 @ pH 7.05	0.1	0.62
Mazapertine	B 7.06	3.96	5.70	0.21 @ pH 8.9	1.1	0.52
Risperidone	B 3.11; B 8.24	3.04	5.70	0.064 @ pH 8.7	10.0	0.67
Levocabastine	A 3.20; B 9.90	1.75	2.10	0.02 @ pH 6.0	45.3	1.20
Norcisapride	B 3.00; B 9.10	1.51	1.16	41 @ pH 8.0	62.5	1.60

注: A. 酸性; B. 碱性; S<sub>w</sub>. 水溶解度; P<sub>eff</sub>. 人体有效渗透性; F<sub>up</sub>. 血浆游离药物分数; R<sub>bp</sub>. 全血/血浆药物浓度比。

表 2 14 个模型药物实测的主要临床 PK 参数

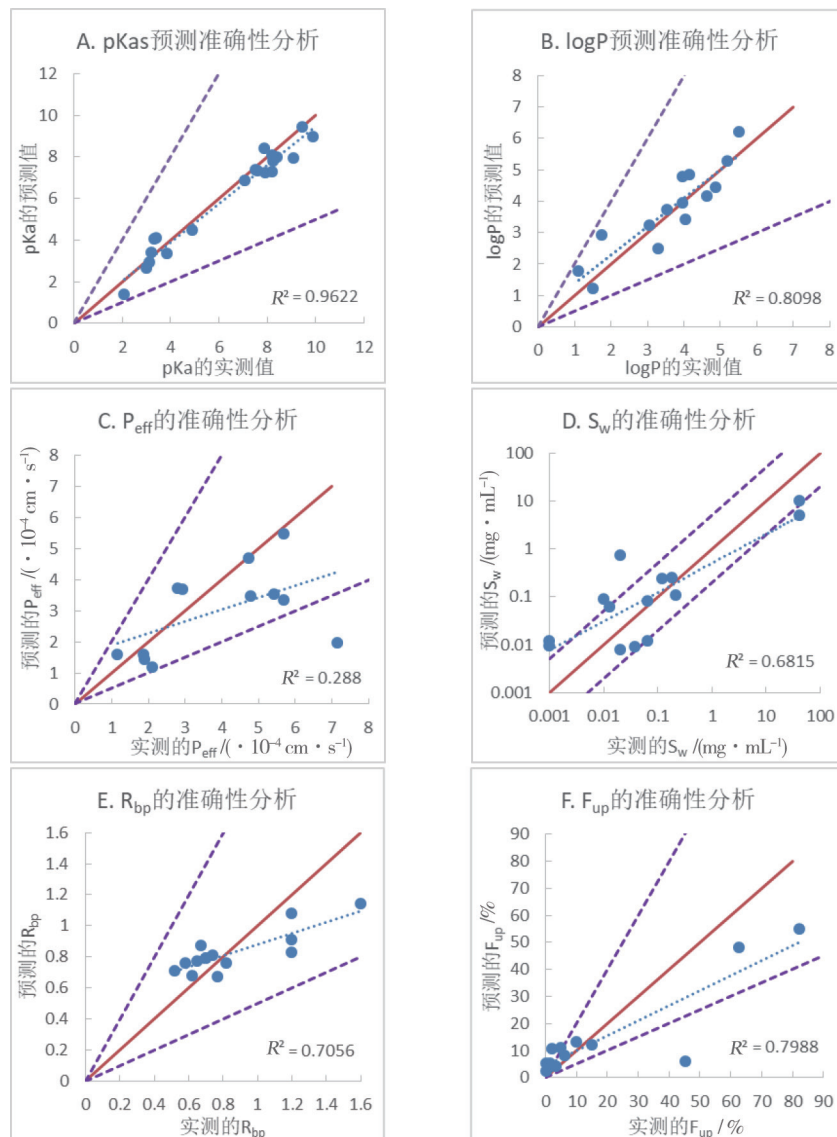
化合物	Dose/mg	CL/ ( L · h <sup>-1</sup> )	V <sub>ss</sub> /L	t <sub>1/2</sub> /h	C <sub>max</sub> / ( μg · mL <sup>-1</sup> )	AUC/ ( μg · h · mL <sup>-1</sup> )	F/%
Lorcainide	100	71.6	413	5.1	0.0601	0.494	35.29
Domperidone	60	34.3	157	7.6	0.102	0.259	14.78
Nebivolol	5	80.5	1140	10.4	0.00201	0.0261	42.10
Galantamine	8	17.8	175	7.4	0.0426	0.427	88.59
Ketanserin	20	33.9	268	14.3	0.0714	0.279	46.81
Ritanserin	10	2.14	99	40.0	0.164	4.3	85.66
Sabeluzole	5	17	385	18.9	0.0145	0.22	74.07
Lubeluzole	10	8.46	181	17.6	0.0526	0.763	62.54
Ridogrel	400	4.41	30.3	7.54	17.1	86.7	94.65
Laniquidar	200	59.4	422	10.6	0.187	0.352	9.98
Mazapertine	40	25.9	108	4.6	0.215	0.65	NA
Risperidone	1	23.6	81	2.8	0.0079	0.032	70.64
Levocabastine	2	1.82	82.2	33	0.023	1.14	99.13
Norcisapride	15	25.2	646	9	0.0361	0.266	NA

注: NA. 未获得; Dose. 剂量; CL. 清除率; V<sub>ss</sub>. 分布体积; t<sub>1/2</sub>. 消除半衰期; C<sub>max</sub>. 最大血药浓度; AUC. 血药浓度 - 时间曲线下的面积; F. 口服生物利用度。

### 3.2 ADME参数的预测

将化合物的结构式文件导入到ADMET Predictor软件中, 预测得到 $pK_a$ 、 $\log P$ 、 $S_w$ 、 $P_{eff}$ 、 $F_{up}$ 与 $R_{bp}$ 等PBPK模型关键的输入参数, 预测结果与观测值进行作图分析, 结果如图1A~F所示。从图1A~B中可以看出 $pK_a$ 和 $\log P$ 这两个参数的预测值和观测结果非常接近, 具有很好的线性关系。除了Ketanserin, 其他化合物的 $P_{eff}$ 预测值均处于观测值的2倍误差范围内(图1C); 图1D显示大部分化合物 $S_w$ 的预测值处于观测值的5倍误差范围内(即预测值与观测值的比值位于0.2~5); 所有化合物

的 $R_{bp}$ 预测值均处于观测值的2倍误差范围内(图1E); 图1F表明 $F_{up}$ 的预测值与观测值之间具有较好的线性关系(虽然Levocabastine的预测值较观测值偏低较多, 但两者均表现为较大的游离分数, 这可能对血浆中游离药物浓度的影响较小)。这些评估结果表明ADMET Predictor软件的QSPR模型能够较准确地预测化合物的基本ADME参数, 特别是对 $pK_a$ 、 $\log P$ 等理化性质参数的预测展现出非常高的准确性, 可以精准地表征化合物的解离状态和油水分配特征。



注: 图 A~F 分别为  $pK_a$ 、 $\log P$ 、 $P_{eff}$ 、 $S_w$ 、 $R_{bp}$ 、 $F_{up}$  的预测值与观测值的对比结果; 图中紫色虚线为预测值与观测值的误差范围(图 D 为 5 倍误差范围, 其余图均为 2 倍误差范围); 图中深红色实线为预测值等于观测值的趋势线; 蓝色圆点为某个化合物的预测值与观测值; 蓝色虚线为某个 ADME 参数预测值与观测值的线性关系曲线。

图 1 模型药物预测与观测 ADME 参数的偏差分析结果

### 3.3 人体PK参数的预测

将QSPR模型预测得到的ADME参数输入至GastroPlus软件的人体PBPK模型中,考察特定剂量(见表2)口服给药后在人体的PK参数( $C_{\max}$ 、AUC、CL、 $V_{ss}$ 、 $t_{1/2}$ 与 $F$ 等)。对预测参数与观测值进行对比分析,相应的结果如表3。从表3中可以发现14个模型药物中,有6个化合物(43%)的 $C_{\max}$ 预测值落在观测值的2倍误差范围内,9个化合物(64%)的 $C_{\max}$ 落在3倍误差范围内;AUC预测值与观测值在2倍误差之内的百分比为50%(7/14),3倍误差之内的百分比为57%(8/14); $F$ 的预测结果也表现出很好的准确性,其2倍预测误差的百分比为67%(8/12)。此外,通过PBPK模型推测的药物CL、 $V_{ss}$ 以及 $t_{1/2}$ 也具有合理的准确性,所统计的5倍预测误差之内的百分数均超过50%。这些主要PK参数的统计分析结果,展示了QSPR联合PBPK模型可以较好地预测化合物在人体的PK特征,可采用预测的结果对早期化合物的ADME/PK性质进行评估,如先导化合物的筛选与排序等。

另一个值得关注的地方是PBPK模型还能进一步预测模型药物的口服吸收百分数(Fraction of Oral Absorption,  $F_a$ )以及进入肝门静脉的百分数(Fraction of Dose Reaching the Portal Vein,  $F_{DP}$ ),这2个参数可以反映口服药物经胃肠道的吸收(化合物是否具有较好的溶解与渗透特征)和肠细胞内的代谢情况,并联合最终的 $F$ 数值以全面反映口服药物的吸收、肝肠首过代谢以及体循环暴露的特征。从表3可以发现,14个模型药物的 $F_a$ 均接近100%,但 $F_{DP}$ 以及 $F$ 存在高低的差异,表明这些化合物的口服吸收较好,但肠道及肝脏的首过代谢具有较大差异,进而影响了系统循环的暴露。结合PBPK模型对化合物体内ADME过程的分解,可获

悉应提高化合物代谢稳定性(如修饰代谢位点降低化合物的清除率),还是改善化合物的口服吸收特性(如通过增溶手段提高化合物的溶解度),进而为口服生物利用度较差的化合物的结构优化或制剂开发提供重要的参考信息。

### 3.4 PK曲线的预测

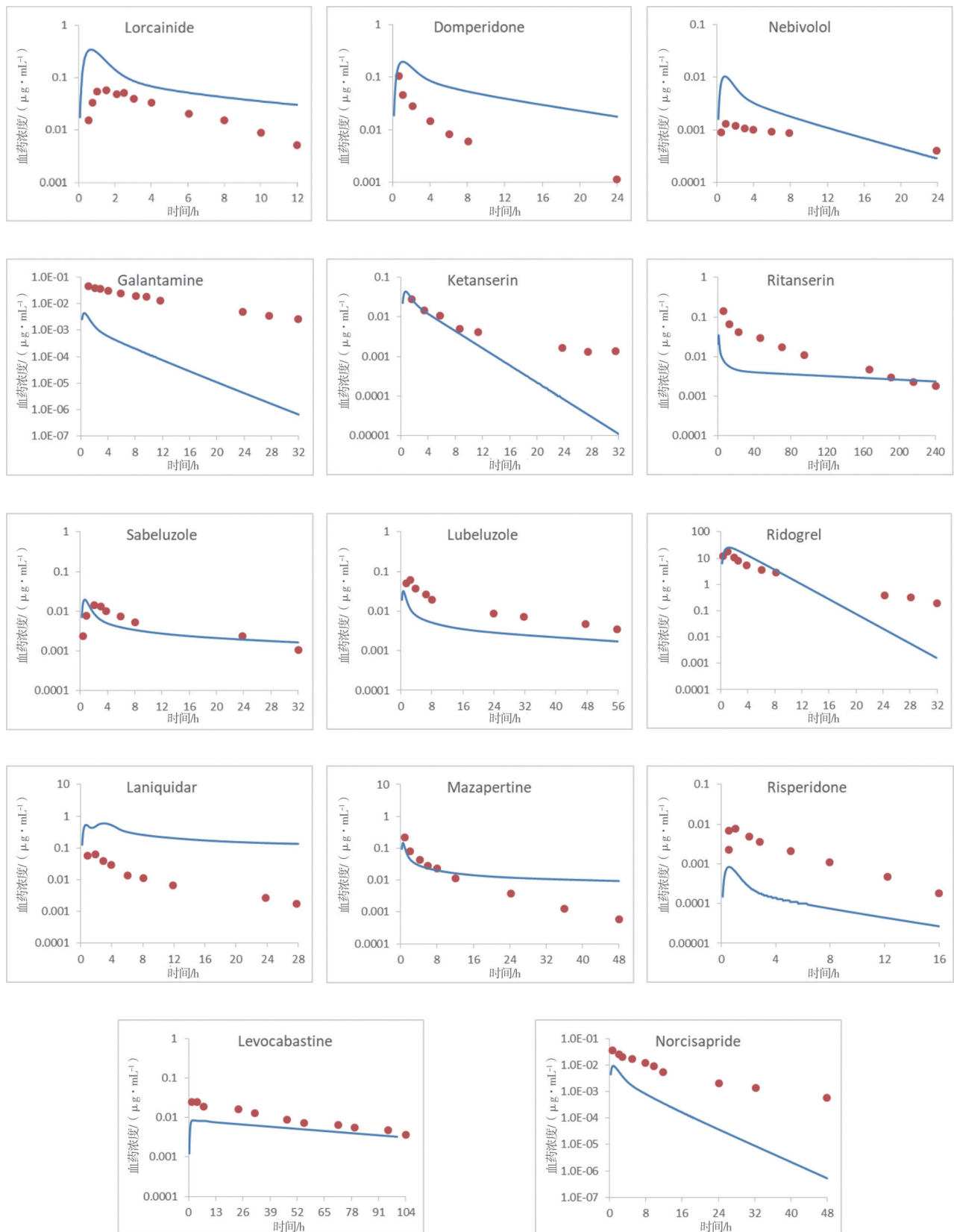
利用PBPK模型还可以对模型药物在血浆中的浓度-时间曲线进行预测,相应的结果见图2所示。对比预测的PK曲线和观测的数据点,可以发现大部分化合物经PBPK模型预测的浓度变化趋势和观测结果较为一致,其中Ketanserin、Sabeluzole、Ridogrel和Mazapertine这4个化合物的预测结果基本可以吻合观测结果,表明了在仅具有化合物结构式时,联合QSPR和PBPK模型也能很准确地推测化合物在人体的ADME/PK特征。Galantamine、Lubelozole、Risperidone和Norcispapride这4个化合物的PK曲线较观测值出现了整体下降的趋势,Lorcainide和Laniquidar的预测PK曲线则较观测值出现了整体上升的现象,这可能和低估或高估肝肠首过代谢有关;Domperidone的PK曲线在血药浓度达峰后则出现了高估的预测结果,这可能是模型低估了该药物的CL进而导致入血后的药物呈现缓慢清除的过程;对于Nebivolol、Ritanserin和Levocabastine这3个化合物,似乎在血药浓度达峰之前出现了预测偏差的现象,这可能与 $S_w$ 和 $P_{eff}$ 等参数的预测偏差以及其他未考虑潜在的吸收机制(如肠细胞内的溶酶体捕获作用或临床受试者胃排空时间的差异等)有关。这些预测偏差或可能的潜在ADME机制,可以伴随着研发数据的补充、动物体内PK试验的开展等逐步完善和更新PBPK模型,并重新进行化合物人体PK的预测。

表3 人体主要PK参数预测与观测值的对比结果

化合物	$C_{max}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$		$AUC/(\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$		$CL/(L\cdot\text{h}^{-1})$		$V_s/L$		$t_{1/2}/\text{h}$		$F/\%$		$F_{DP}/\%$		
	预测	比值	预测	比值	预测	比值	预测	比值	预测	比值	预测	比值	预测	比值	
Lorcaimide	0.34	5.7	0.9886	2.0	12.74	0.2	335.3	0.8	18.24	3.6	44.11	1.3	99.99	76.17	
Domperidone	0.197	1.9	1.295	5.0	2.84	0.1	288.7	1.8	70.57	9.3	61.5	4.2	99.83	89.82	
Nebivolol	0.01	5.0	0.04642	1.8	9.03	0.1	244.6	0.2	18.77	1.8	38.46	0.9	99.86	81.77	
Galantamine	0.00444	0.1	0.009716	0.0	28.02	1.6	202.3	1.2	5	0.7	10.59	0.1	99.88	87.53	
Ketanserin	0.044	0.6	0.1429	0.5	6.4	0.2	110.6	0.4	11.98	0.8	26.47	0.6	99.92	55.48	
Ritanserin	0.035	0.2	0.8767	0.2	0.81	0.4	802.4	8.1	683.2	17.1	39.25	0.5	99.96	40.42	
Sabeluzole	0.02	1.4	0.1092	0.5	2.3	0.1	496.4	1.3	149.61	7.9	44.34	0.6	100	52.86	
Lubeluzole	0.032	0.6	0.2172	0.3	2.13	0.3	594	3.3	193.65	11.0	36.55	0.6	100	43.48	
Ridogrel	25.39	1.5	114	1.3	1.85	0.4	10.75	0.4	4.03	0.5	94.07	1.0	99.99	98.99	
Lamiquidar	0.595	3.2	6.7692	19.2	0.51	0.01	998.3	2.4	1354.24	127.8	63.8	6.4	99.98	64.21	
Mazapertine	0.148	0.7	0.8221	1.3	4.53	0.2	688.6	6.4	105.33	22.9	31.64	NA	100	35.05	
Risperidone	0.00084	0.1	0.002191	0.1	5.55	0.2	262.6	3.2	32.81	11.7	11.97	0.2	100	33.2	
Levocabastine	0.00847	0.4	0.5561	0.5	3.92	2.2	196.6	2.4	34.73	1.1	84.62	0.9	99.03	86.2	
Norcisapride	0.0093	0.3	0.03065	0.1	20.84	0.8	219.2	0.3	7.29	0.8	17.12	NA	97.38	87.41	
2倍误差		6/14		7/14		10/14		4/14				8/12		NA	NA
3倍误差		9/14		8/14				11/14		7/14					8/12

注：比值的计算方式为预测值除以观测值（观测值的结果见表2）；CL和 $t_{1/2}$ 的结果仅为5倍预测误差；NA. 未获得； $F_a$ . 口服吸收百分数； $F_{DP}$ . 进入肝门静脉的百分数（文献中未报道 $F_a$ 和 $F_{DP}$ 的观测值）。





注：图中蓝色实线为PBPK模型预测的血药浓度-时间曲线；橙色数据点为文献<sup>[14]</sup>报道的临床观测血药浓度-时间数据点。

图2 PBPK模型预测的PK曲线与观测数据点的对比结果

## 4 讨论

本研究采用ADMET Predictor软件的QSPR模型预测化合物的ADME参数,并进一步输入至GastroPlus软件的PBPK模型中开展人体PK曲线与PK参数的预测,以对该方法进行人体ADME/PK性质参数预测的效能评价。这项研究结果发现联合当前的QSPR和PBPK模型预测的 $C_{max}$ 和AUC处于2倍误差之内的化合物比例均接近50%,3倍误差之内的比例则均可达到60%,表明所用的模型能够较好地预测模型药物在人体的暴露。本文采用2倍、3倍和5倍评估预测准确度是基于经验和同行公认的标准,是针对预测均值的一种较为直接的评价,特别是对于批量评价人体PK预测的准确性<sup>[14,16]</sup>;由于药物的PK在不同个体间存在差异,过高的预测准确度评价标准容易被PK变异所影响,难以获得有价值的线索。此外需要指出的是,在实际应用中对于个例而言,也应当根据药物的PK、药理和毒理性质制定更为合理的预测标准,如对于安全窗较宽的药物,是可以容忍更大的预测偏差。由于部分真实信息未能在文献<sup>[14]</sup>中展示,如模型药物的药学性质(原料药的粒径、剂型、溶出曲线等)以及临床受试者人群的生理参数(如人种、性别、年龄等),因此本研究均统一设置了GastroPlus PBPK模型的默认值或基线值。此时若遇到 $S_w$ 较差的化合物, $S_w$ 与原料药的粒径则可能显著影响药物在体内溶出过程,进而导致 $C_{max}$ 的预测偏差(如Levocabastine的PBPK模型中,若减小原料药的粒径至5  $\mu\text{m}$ 或者替换为实测的 $S_w$ 数值,均可以改善 $C_{max}$ 的预测值至2倍误差范围内)。这也间接反映了PBPK模型的潜在优势,可在后续类似化合物模拟过程中进一步参照 $F_a$ 、 $T_{max}$ 等PK参数以及PK曲线的预测结果,评估药学性质的改变是否可以改善化合物的PK性质,进而为化合物的结构优化或制剂处方开发提供相应的指导。此外,通过对化合物PK曲线的完整展示,能深入剖析化合物在体内的ADME过程、浓度变化特点、给药方案对血药浓度影响等情况,可为发现更适合临床开发(如临床常用剂量、日服一到三次即可达到有效浓度等)的化合物提供参考。为了改善PBPK模型的预测准确性,减小输入该模型中ADME参数的误差非常重要,因此伴随着药物研发的进展将体外实测的参数替换QSPR的预测值并重新进行人体PK的预测,可以明

显改善PBPK模型的预测性能,这些在此前的研究结果中均得到证实<sup>[17]</sup>。当前研究的关注焦点在化合物早期发现阶段,此时还未获得实测的ADME参数及动物体内PK数据,通常也不会分配较多的研发费用测定这些参数。因此,所有的模型参数均基于化合物的结构式预测得到,这也限制了PBPK模型精准预测的能力。同时,间接表明输入至PBPK模型中的部分ADME参数的预测精度还有待进一步提高,基于QSPR模型预测的ADME数据尚无法替代药物在临床前的ADME研究。通过进一步分析,笔者认为影响预测精度的关键参数是 $V_{ss}$ 和CL。研究发现CL出现5倍以上预测偏差的化合物如Lorcainide、Domperidone、Laniquidar、Mazapertine和Risperidone,以及 $V_{ss}$ 出现5倍以上预测偏差的化合物如Nebivolol、Ritanserlin和Mazapertine,其预测的 $C_{max}$ 或AUC也同样出现了5倍以上的预测偏差。这些结果提示,纳入更多的数据集进行QSPR模型的验证和更新,进一步改善关键ADME参数(如 $V_{ss}$ 和CL)的预测能力对于提升人体PK预测效能是非常重要的。此外,在当前研究的基础上,还可进一步评估软件的不同版本、不同来源的模型参数,不同的模型公式对预测效果的影响,笔者将在后续研究中逐步开展。

总之,通过本研究的探索发现,在仅有化合物结构式的早期发现阶段,联合QSPR和PBPK模型便可以相对准确地预测化合物的ADME/PK性质,同时GastroPlus和ADMET Predictor的联合应用可极大减少传统化合物早期选择和优化的时间、人力和花费,表明本研究具有应用在早期发现阶段基于ADME/PK性质进行高通量筛选与排序先导化合物的潜力。

### 参考文献:

- [1] Mak KK, Epemolu O, Pichika MR. The Role of DMPK Science in Improving Pharmaceutical Research and Development Efficiency [J]. Drug Discov Today, 2022, 27 (3): 705-729.
- [2] 李敬来, 崔孟珣, 张振清, 等. 药物代谢动力学在药物研发中的意义及作用[J]. 解放军药学报, 2010 (3): 4.
- [3] Cook D, Brown D, Alexander R, et al. Lessons Learned from the Fate of Astrazeneca's Drug Pipeline: A Five-

- Dimensional Framework [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13 ( 6 ) : 419-431.
- [4] 李健, 杨进波, 王玉珠. 模型引导的药物开发在新药研发中的应用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25 ( 1 ) : 8.
- [5] Layla Abdel-Ilah, Elma Veljovic, Lejla Gurbeta, et al. Applications of QSAR Study in Drug Design [J]. *Int J Eng Res & Tech*, 2017, 6 ( 6 ) : 582-587.
- [6] 马丽娜. 基于QSPR和分子动力学模拟的中药成分肠吸收预测方法研究[D]. 北京中医药大学, 2020.
- [7] 李海燕. 基于结构预测药物口服吸收/肝清除及生物利用度[D]. 沈阳药科大学, 2009.
- [8] Kunal Roy. *Advances in QSAR Modeling*[M]. Springer, 2017: 339-384.
- [9] Naga D, Parrott N, Ecker GF, et al. Evaluation of the Success of High-Throughput Physiologically Based Pharmacokinetic (HT-PBPK) Modeling Predictions to Inform Early Drug Discovery[J]. *Mol Pharm*, 2022, 19 ( 7 ) : 2203-2216.
- [10] Rowland M, Peck C, Tucker G. Physiologically-Based Pharmacokinetics in Drug Development and Regulatory Science[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2011, 51: 45-73.
- [11] 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.
- [12] Jones HM, Gardner IB, Collard WT, et al. Simulation of Human Intravenous and Oral Pharmacokinetics of 21 Diverse Compounds Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50 ( 5 ) : 331-347.
- [13] Grimstein M, Yang Y, Zhang X, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Regulatory Science: An Update from the U.S. Food and Drug Administration's Office of Clinical Pharmacology[J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108 ( 1 ) : 21-25.
- [14] De Buck SS, Sinha VK, Fenu LA, et al. Prediction of Human Pharmacokinetics Using Physiologically Based Modeling: A Retrospective Analysis of 26 Clinically Tested Drugs[J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35 ( 10 ) : 1766-1780.
- [15] Zou P, Yu Y, Zheng N, et al. Applications of Human Pharmacokinetic Prediction in First-in-Human Dose Estimation[J]. *AAPS J*, 2012, 14 ( 2 ) : 262-281.
- [16] Jones HM, Gardner IB, Watson KJ. Modelling and PBPK Simulation in Drug Discovery[J]. *AAPS J*, 2009, 11 ( 1 ) : 155-166.
- [17] Ren HC, Sai Y, Chen T. Evaluation of Generic Methods to Predict Human Pharmacokinetics Using Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Early Drug Discovery of Tyrosine Kinase Inhibitors[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44 ( 1 ) : 121-132.

(收稿日期 2022年7月4日 编辑 王雅雯)