



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

약학석사 학위논문

**모델 독립적 약물동태학 분석에서
AUMC의 정확한 평가를 위한
last sampling time의 결정**

**Determination of the last sampling time for
accurate estimation of AUMC in model
independent pharmacokinetic analysis**

2019 년 2 월

서울대학교 대학원

약학과 약제과학 전공

임 영 재

국문초록

약물동태학에서 제일 중요한 parameter는 Clearance (CL)와 Volume of distribution (V_{ss}) 라고 할 수 있다. 이 값들은 약물동태학 실험에서 계산하여 구한 AUC, AUMC를 noncompartmental analysis를 통해 계산해낼 수 있으므로 AUC와 AUMC를 정확하게 구하는 것은 매우 중요하다. FDA와 EMA의 bioequivalence guideline에서는 last sampling time까지의 AUC ($AUC_{0-t_{last}}$)와 무한의 시간까지 extrapolation 하여 구한 total AUC ($AUC_{0-\infty}$)의 비율 $\frac{AUC_{0-t_{last}}}{AUC_{0-\infty}}$ ($=AUC_{ratio}$)이 0.8 이상이 되는 시점을 last sampling time으로 설정하는 것을 권고하고 있다. 허나, AUMC 값에 대해서는 이렇다 할 기준이 없으므로 pharmacokinetically 유효한 AUMC 값을 얻어내기 위한 last sampling time을 구하는 기준을 잡아보고자 한다.

Compartmental model의 시간에 따른 농도식을 적분하면 AUC와 AUMC를 구할 수 있다. 이를 통해 $AUC_{0-t_{last}}$ 와 $AUC_{0-\infty}$ 의 비율인 AUC_{ratio} 값과 $AUMC_{0-t_{last}}$ 와 $AUMC_{0-\infty}$ 의 비율인 $AUMC_{ratio}$ 값을 구할 수 있고, 각각을 1-compartment model과 2-compartment model에 대해 수학적으로 식을 정리하여 AUC_{ratio} 값에 따른 $AUMC_{ratio}$ 값의 상관관계식을 구할 수 있었다. 1-compartment model에 대한 관계식은 명확하였지만, 2-compartment model에 대한 식은 각 약물의 pharmacokinetic property에 해당하는 A, B, alpha, beta값이 필요

하여 실제 약물에 대한 data를 이용하였다. 약물에 대한 PK data는 여러논문에서 주어진 12개의 drug를 선정하여 IV injection에 대한 time-concentration curve를 얻었고, 이를 digitization을 통해 data를 얻었다. 이렇게 얻은 data를 2-compartmental model analysis를 통해 A, B, alpha, beta값을 구하였고, 이 값을 앞서 구한 식에 대입하여 AUC_{ratio} 값에 따른 $AUMC_{ratio}$ 값의 상관관계를 확인하였다.

AUMC를 extrapolation하는 식에 관여하는 parameter는 C_{last} 값과 terminal phase에서의 기울기 값(λ)이다. 이 두개의 parameter에 $\pm 20\%$ 의 error가 있다고 가정하고, extrapolation해서 구한 AUMC와 적분해서 이론적으로 구한 AUMC의 차이가 10% 이내가 되게 하는 last sampling time은 1-compartment model에서는 반감기의 3.21 배 이내, 12개의 약물을 이용한 2-compartment model에서는 반감기의 3.00 (± 0.190)배가 되는 시점이었다.

생체 내부의 특성을 반영하기 위해 100여개의 약물에 대한 PBPK modeling을 진행하였고, 이를 통해 생리학적으로 가능한 λ 의 범위를 구할 수 있었다. 이 기울기 범위에서 각 model drug에 대한 AUMC값의 변화를 simulation 하였다.

위의 simulation에 따르면, last sampling time은 model에 따라서 다르지만, 대략 반감기의 약 3배에서 4배 이상이 되는 시점이 되어야 한다. 또한 보다 정확한 estimation을 위해서 multi-compartment model에서의 model drug의 개수를 늘리고, 임상에서 실제로 혈액을 sampling하는 상황을 상정하여 $AUMC_{ratio}$ 의 변화를 simulation

해 볼 수 있을 것이다.

주요어 : AUMC, Volume of Distribution, Clearance, PBPK modeling, Compartment model

학 번 : 2017-28870

목 차

국문초록	i
목차	iv
표 목차	vi
그림 목차	vi
1. Introduction	1
2. Materials and Methods	4
2.1. One-compartment model에서의 theoretical approach ...	4
2.2. Two-compartment model에서의 theoretical approach ...	5
2.3. One-compartment model에서 C_{last} 와 λ 의 error 에 따른 last sampling time의 estimation	8
2.4. Two-compartment model에서 λ 의 error에 따른 last sampling time의 estimation	9
3. Results	12
3.1. AUC_{ratio} 와 $AUMC_{ratio}$ 사이의 상관관계	12
3.2. One-compartment model에서 C_{last} 와 λ 의 error에 따른 last sampling time의 estimation	13
3.3. Two-compartment model에서 λ 의 error에 따른 last sampling time의 estimation	13

4. Conclusion & Discussion	16
참고문헌	34
Abstract	47

표 목 차

[표 1]	19
[표 2]	20
[표 3]	25
[표 4]	26
[표 5]	27
[표 6]	28
[표 7]	29

그림 목 차

[그림 1]	30
[그림 2]	31
[그림 3]	32
[그림 4]	33

1. Introduction

약물동태학에서 제일 중요하다고 여겨지는 parameter는 약물의 distribution을 반영하는 Volume of distribution과 약물의 elimination을 나타내는 Clearance라고 할 수 있다.

Volume of distribution은 약물이 체내에 얼마나 분포하였는지를 나타낸다. Volume of distribution은 실제로 측정하는 volume이 아니라 약물이 분포해 있는 것으로 보이는 apparent volume이다. 특히, Steady state에서의 volume of distribution (V_{ss})의 경우 2-compartment system에 대한 식 (식 1) 과 생리학적인 parameter를 이용한 식 (식 2)으로 표현이 가능하다.

$$V_{ss} = V_C + V_T = V_C \cdot \left(1 + \frac{k_{12}}{k_{21}}\right) \quad (1)$$

$$V_{ss} = V_p + V_t \cdot \frac{f_u}{f_{u,t}} \quad (2)$$

2-compartment model의 volume of distribution은 central compartment에서의 volume (V_c)과 tissue compartment의 volume (V_T)의 합으로 나타내어지며, V_T 의 경우 central compartment와 tissue compartment 사이에 약물이 이동하는 속도상수 (k_{12} , k_{21})의 비율과 V_c 의 곱으로 표현이 가능하다.

식 (2)에서 V_{ss} 에 영향을 미치는 생리학적인 parameter로는 전체 plasma의 volume (V_p), 실제 tissue의 volume (V_t), 약물의 plasma에서의 unbound concentration ratio (f_u), tissue에서의 unbound

fraction ratio ($f_{u,t}$)가 있다.

Clearance는 약물이 혈액 내에서 순환하면서 전체 body 혹은 각 장기에서 소실되는 능력을 말한다. Systemic clearance는 전체 body에서 약물이 제거되는 능력을 말하며, organ clearance는 hepatic clearance, renal clearance와 같이 특정 장기에서 약물이 소실되는 능력을 말하며, 다음과 같은 식으로 표현이 된다. (식 3)

$$CL = \frac{Dose}{AUC} \quad (3)$$

위 식의 V_{ss} 와 CL의 계산에서 elimination이 linear한 pharmacokinetic을 따를 때 MRT는 $MRT = \frac{AUMC}{AUC}$ 의 식으로 계산할 수 있으므로, AUC와 AUMC를 정확하게 구해내는 것은 Volume of distribution과 Clearance를 결정하는 것에 있어 매우 중요하다고 할 수 있다.

실제 약물동태학 실험에서 AUC와 AUMC를 결정할 때에는 체내에서의 약물의 농도를 시간에 따라 표현한 time-concentration curve에서 곡선 아래의 면적을 더하여 구하게 되는데, last sampling time (t_{last})까지의 AUC($AUC_{0-t_{last}}$)는 trapezoidal method로 구하고 t_{last} 이후의 값은 t_{last} 에서의 약물 농도 (C_{last})와 terminal phase에서의 time-concentration curve의 기울기 (λ)를 이용하여 extrapolation하여 구하게 된다. 이를 이용하여 약물동태학 실험에서 AUC와 AUMC를 계산하는 식은 다음과 같다.

$$AUC_0^\infty = AUC_0^{t_{last}} + AUC_{t_{last}}^\infty = AUC_0^{t_{last}} + \frac{C_{last}}{\lambda} \quad (4)$$

$$AUMC_0^\infty = AUMC_0^{t_{last}} + AUMC_{t_{last}}^\infty = AUMC_0^{t_{last}} + \frac{t_{last} \cdot C_{last}}{\lambda} + \frac{C_{last}}{\lambda^2} \quad (5)$$

FDA와 EMA의 bioequivalence guideline에서는 last sampling time까지의 AUC ($AUC_{0-t_{last}}$)와 무한의 시간까지 extrapolation 하여 구한 total AUC ($AUC_{0-\infty}$)의 비율 $\frac{AUC_{0-t_{last}}}{AUC_{0-\infty}}$ ($=AUC_{ratio}$)이 0.8 이상이 되는 시점을 last sampling time으로 설정하는 것을 권고하고 있다. 허나, AUMC 값에 대해서는 이렇다 할 기준이 없으므로 pharmacokinetically 유효한 AUMC값을 얻어내기 위한 last sampling time을 구하는 기준을 잡아보고자 한다.

2. Materials and Methods

2.1. One-compartment model에서의 theoretical approach

1-compartment model에서 AUC_{ratio} 와 $AUMC_{ratio}$ 의 상관관계를 수식적으로 접근해보았다. 우선 1-compartment model에서 시간에 따른 약물의 농도식은 다음과 같다.

$$C(t) = C_0 \cdot e^{-\lambda t} \quad (6)$$

AUC_{ratio} 값은 초기 시간부터 last sampling time까지의 AUC ($AUC_0^{t_{last}}$)를 전체 AUC (AUC_0^∞)로 나누어준 값이다. $AUC_0^{t_{last}}$ 와 AUC_0^∞ 을 수식으로 표현하면 다음과 같다.

$$AUC_0^{t_{last}} = \int_0^{t_{last}} C_0 \cdot e^{-\lambda t} dt = \frac{C_0}{\lambda} \cdot (1 - e^{-\lambda t_{last}}) \quad (7)$$

$$AUC_0^\infty = \frac{C_0}{\lambda} \quad (8)$$

$AUC_{ratio} = AUC_0^{t_{last}} / AUC_0^\infty = r$ 을 정리하여, last sampling time (t_{last})에 대해 식을 정리하면 다음과 같다.

$$t_{last} = -\frac{1}{\lambda} \cdot \ln(1 - r) = \frac{1}{\lambda} \cdot \ln\left(\frac{1}{1 - r}\right) \quad (9)$$

마찬가지로 $AUMC_{ratio}$ 값은 초기 시간부터 last sampling time까지의 AUMC ($AUMC_0^{t_{last}}$)를 전체 AUMC ($AUMC_0^\infty$)로 나누어준 값이며,

$AUMC_0^{t_{last}}$ 와 $AUMC_0^\infty$ 를 적분식으로 표현하면 다음과 같다.

$$AUMC_0^{t_{last}} = \int_0^{t_{last}} t \cdot C_0 \cdot e^{-\lambda t} dt = \left\{ -\frac{1}{\lambda} \left(t_{last} + \frac{1}{\lambda} \right) \cdot e^{-\lambda t_{last}} + \frac{1}{\lambda^2} \right\} \cdot C_0 \quad (10)$$

$$AUMC_0^\infty = \frac{C_0}{\lambda^2} \quad (11)$$

위의 (10) 식의 t_{last} 에 (9)의 식을 대입하여 정리하고 이를 (11)의 $AUMC_0^\infty$ 으로 나누어 $AUMC_{ratio}$ 를 구하면 다음과 같다.

$$AUMC_{ratio} = \{(1-r) \cdot \ln(1-r) + r\} \quad (12)$$

$AUC_{ratio} = r$ ($0 \leq r \leq 1$)이므로 (12)의 식을 이용하여 last sampling time의 변화하면서 생기는 AUC_{ratio} 의 변화에 따른 $AUMC_{ratio}$ 값의 변화를 계산할 수 있었다.

2.2. Two-compartment model에서의 theoretical approach

1-compartment model에서 계산한 것과 마찬가지로 2-compartment model에 대해서 AUC_{ratio} 와 AUC_{ratio} 의 상관관계를 계산해보았다. 우선 2-compartment model에서 시간에 따른 약물의 농도변화는 다음과 같은 식으로 표현이 된다.

$$C(t) = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} \quad (13)$$

1-compartment model에서와 마찬가지로 AUC_{ratio} 를 구하기 위해 2-compartment model에서의 $AUC_0^{t_{last}}$ 와 AUC_0^∞ , AUC_{ratio} 을 수식으로 표현하면 다음과 같다.

$$AUC_0^{t_{last}} = \frac{A}{\alpha} \cdot (1 - e^{-\alpha t_{last}}) + \frac{B}{\beta} \cdot (1 - e^{-\beta t_{last}}) \quad (14)$$

$$AUC_0^\infty = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} = \frac{A\beta + B\alpha}{\alpha\beta} \quad (15)$$

$$AUC_{ratio} = \frac{AUC_0^{t_{last}}}{AUC_0^\infty} = 1 - \left\{ \frac{A\beta}{A\beta + B\alpha} \cdot e^{-\alpha t_{last}} + \frac{B\alpha}{A\beta + B\alpha} \cdot e^{-\beta t_{last}} \right\} = r \quad (16)$$

위의 식에서는 2-compartment model의 특징에 따라 $\alpha \gg \beta$ 이므로, 시간이 어느정도 지난 시점인 t_{last} 에서는 $\frac{A\beta}{A\beta + B\alpha} \cdot e^{-\alpha t_{last}}$ 의 항을 무시할 수 있게 된다. 이를 t_{last} 에 대해 정리를 하면 다음과 같다.

$$t_{last} = -\frac{1}{\beta} \left\{ \ln(1-r) \cdot \left(\frac{A\beta}{B\alpha} + 1 \right) \right\} \quad (17)$$

2-compartment model에서 초기 시간부터 last sampling time 까지의 AUMC ($AUMC_0^{t_{last}}$)와 전체 AUMC ($AUMC_0^\infty$), $AUMC_{ratio}$ 를 수식으로 표현하면 다음과 같다.

$$AUMC_0^{t_{last}} = \left(\frac{A}{\alpha^2} + \frac{B}{\beta^2} \right) - \left\{ \frac{A}{\alpha} \left(t_{last} + \frac{1}{\alpha} \right) \cdot e^{-\alpha t_{last}} + \frac{B}{\beta} \left(t_{last} + \frac{1}{\beta} \right) \cdot e^{-\beta t_{last}} \right\} \quad (18)$$

$$AUMC_0^\infty = \frac{A}{\alpha^2} + \frac{B}{\beta^2} = \frac{A\beta^2 + B\alpha^2}{\alpha^2\beta^2} \quad (19)$$

$$AUMC_{ratio} = \frac{AUMC_0^{t_{last}}}{AUMC_0^\infty} = 1 - \left\{ \frac{A}{\alpha} \left(t + \frac{1}{\alpha} \right) \cdot e^{-\alpha t_{last}} + \frac{B}{\beta} \left(t + \frac{1}{\beta} \right) \cdot e^{-\beta t_{last}} \right\} \times \frac{\alpha^2\beta^2}{A\beta^2 + B\alpha^2} \quad (20)$$

(20)의 식에서도 (17)에서와 마찬가지로 $\alpha \gg \beta$ 임에 따라 last sampling time에서는 $\frac{A}{\alpha} \left(t + \frac{1}{\alpha} \right) \cdot e^{-\alpha t_{last}}$ 식을 무시할 수 있고, t_{last} 에 (17)의 식을 대입하면 다음과 같이 정리할 수 있게 된다.

$$AUMC_{ratio} = 1 - \left(\frac{\frac{A\beta}{B\alpha} + 1}{\frac{A\beta^2}{B\alpha^2} + 1} \right) \cdot (1-r) \left\{ 1 - \ln(1-r) \cdot \left(\frac{A\beta}{B\alpha} + 1 \right) \right\} \quad (21)$$

$AUC_{ratio} = r$ ($0 \leq r \leq 1$)이므로 (21)의 식을 이용하여 last sampling time의 변화하면서 생기는 AUC_{ratio} 의 변화에 따른 $AUMC_{ratio}$ 값의 변화를 계산할 수 있다. 허나, 1-compartment에서와는 다르게 $AUMC_{ratio}$ 식에 약물의 약물동태학적 parameter인 A, B, α , β 값이 포함되어있기 때문에 이를 2-compartment model을 따르는 약물들로부터 값을 얻어내어 각 약물에 대해 AUC_{ratio} 와 $AUMC_{ratio}$ 의 상관관계를 계산하였다.

우선, 2-compartment model을 따르는 것으로 알려진 약물 12개 를 선정하였다 (Amoxicillin, Benzylpenicilin, Cefazolin, Cefonicid, Cefoxitin, Chlorothiazide, Dihydrocodeine, d-Tubocurarine, Ketoprofen, Midazolam, Nafcillin, Temocillin). 이들의 시간에 따른 혈중 약물농도 data를 각 약물의 임상 논문으로부터 GETDATA software (GetData Graph Digitizer version 2.26)을 이용해 digitization하여 구하였다. Digitization된 data들은 Winonlin Professional[®] 5.0.1 software (Pharsight Corporation, Mountain View, CA)를 통한 noncompartmental analysis 계산을 통해 A, B, α , β 의 pharmacokinetic parameter를 구하였다. (표 1)

2.3. One-compartment model에서 C_{last} 와 λ 의 error에 따른 last sampling time의 estimation

실제 실험적인 상황에서 AUC를 구할 때 초기 time point로부터 last sampling time 까지의 AUC ($AUC_0^{t_{last}}$)에 last sampling time으로부터 ∞ 의 시간까지의 AUC($AUC_{t_{last}}^{\infty}$)를 더해서 구한다. AUMC도 위와 마찬가지로 초기 time point로부터 last sampling time 까지의 AUMC ($AUMC_0^{t_{last}}$)에 last sampling time으로부터 ∞ 의 시간까지의 AUMC ($AUMC_{t_{last}}^{\infty}$)를 더해서 구한다.

$AUC_0^{t_{last}}$, $AUMC_0^{t_{last}}$ 의 경우에는 실제 실험 data로부터 trapezoidal method를 이용한 계산을 통해 구할 수 있으며, $AUC_{t_{last}}^{\infty}$ 와 $AUMC_{t_{last}}^{\infty}$ 는 last sampling time까지의 data를 이용하여 계산한 time-concentration curve에서의 기울기 (λ)와 last sampling time에서의 약물 농도 (C_{last})를 이용한 식을 통해 구할 수 있다. 따라서 약물동태학 실험에서 약물의 전체 AUC와 AUMC를 계산하는 식은 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$AUC_0^{\infty} = AUC_0^{t_{last}} + AUC_{t_{last}}^{\infty} = AUC_0^{t_{last}} + \frac{C_{last}}{\lambda} \quad (22)$$

$$AUMC_0^{\infty} = AUMC_0^{t_{last}} + AUMC_{t_{last}}^{\infty} = AUMC_0^{t_{last}} + \frac{t_{last} \cdot C_{last}}{\lambda} + \frac{C_{last}}{\lambda^2} \quad (23)$$

위의 (22), (23)의 식을 보면 last sampling time 이후로 extrapolation 하여 구해지는 $AUC_{t_{last}}^{\infty}$ 와 $AUMC_{t_{last}}^{\infty}$ 의 경우 C_{last} 와 λ 에 의해서 값이 바뀌게 되는 것을 알 수 있다. 실험적인 상황에서는 전처리 과정에서의 오차나 분석상의 오차와 같은 실험적인 오차가 생길 수 있음에 따라 C_{last} 와

λ 값의 변화가 생길 수 있다.

FDA의 Bioanalytical Method Validation에서 제시된 혈중 약물농도의 20 % 이내의 오차는 실제로 존재 할 수 있는 오차라고 여겨질 수 있다. C_{last} 와 λ 가 각각 독립적으로 20 % 이내의 error를 갖는 상황을 가정하였고, 각각의 error parameter를 적용하여 error가 있는 상황에서의 AUMC를 계산할 수 있었다. C_{last} 의 error parameter를 ϵ_1 , λ 의 error parameter를 ϵ_2 로 설정하고 error 상황에서의 AUMC ($AUMC_{cal}$)의 계산식은 다음과 같다. 이 때, ϵ_1 과 ϵ_2 는 $0.8 \leq \epsilon_1, \epsilon_2 \leq 1.2$ 의 범위를 갖는다.

$$AUMC_{cal} = AUMC_0^{t_{last}} + \frac{t_{last} \cdot \epsilon_1 \cdot C_{last}}{\epsilon_2 \cdot \lambda} + \frac{\epsilon_1 \cdot C_{last}}{\epsilon_2^2 \cdot \lambda^2} \quad (24)$$

위의 (24)의 식을 1-compartment model에서의 AUMC 이론치 값 ($AUMC_{theoretical}$)인 (11)의 식으로 나누어 $AUMC_{cal}/AUMC_{theoretical}$ 의 식을 통해 C_{last} 와 λ 의 error가 있는 상황에서 AUMC의 계산값과 이론값의 오차비율을 구할 수 있다. 이를 이용하여 C_{last} 와 λ 가 20 %의 error가 있을 때 오차율이 10 % 이내가 되는 last sampling time (t^*)을 계산할 수 있었으며, 이를 반감기로 나누어주어 last sampling time (t^*)이 반감기 대비 얼마나 차이가 나는지에 대해 확인을 하였다.

2.4. Two-compartment model에서 lambda 의 error에 따른 last sampling time의 estimation

1-compartment model에 대해서는 수식을 통해 이론적인 접근이 가능했지만 2.2.절에서 서술하였듯이 2-compartment model에서는 A, B, α , β 의 4개의 parameter가 들어감으로써 수식적으로 AUMC의 error상황을

가정하기엔 한계가 있다. 따라서 우선적으로 실제 약물의 data를 이용한 physiologically based pharmacokinetic modeling (PBPK modeling)을 이용하여 time-concentration curve에서 terminal phase의 기울기 (β)를 각 약물에 대해 구하여 실제로 약물이 체내에서 가질 수 있는 기울기의 범위를 구해보았다. 이를 구하기 위해 103개의 약물에 대한 In vitro, In silico data와 실제 In vivo 실험에서 구해진 IV injection study data를 문헌조사를 통해 구하였고, In vivo data는 앞서 2.2.절에서 수행한 것과 마찬가지로 문헌으로부터 얻은 그래프를 GETDATA software (GetData Graph Digitizer version 2.26)을 이용해 digitization하여 구하였다.

PBPK calculation의 경우, (Jeong et al., 2017) 의 문헌에서 사용된 model식을 이용하여 103가지의 약물에 대해 modeling을 수행하였다. 이때 modeling을 수행한 약물들의 physicochemical property들은 (표 2)와 같다.

PBPK modeling에 의해 estimation된 time-concentration curve로부터 terminal phase의 기울기 (β)를 2-compartment model에서의 농도식인 (13)의 식을 terminal phase에서 시간에 따라 미분하여 β 에 대해 정리한 식을 이용하여 계산을 하였고 식은 다음과 같다.

$$\beta = -\frac{dC_{art}(t)}{dt} \cdot \frac{1}{C_{art}(t)} \quad (25)$$

위 식을 이용하여 103개 약물의 terminal phase에서의 기울기 값을 얻을 수 있었고, 이를 이용하여 β 값이 달라짐에 따라 계산되는 AUC_{cal} , $AUMC_{cal}$, MRT_{cal} , $V_{ss,cal}$ 의 변화를 각 약물의 이론치인 $AUC_{theoretical}$, $AUMC_{theoretical}$, $MRT_{theoretical}$, $V_{ss,theoretical}$ 로 나누어 4가지 parameter에 대한 ratio값을 구하였다. 이론치 값인 $AUC_{theoretical}$, $AUMC_{theoretical}$, $MRT_{theoretical}$, $V_{ss,theoretical}$ 의 경우에는 각각의 약물에 대해 Winnonlin

Professional[®] 5.0.1 software (Pharsight Corporation, Mountain View, CA)를 통한 noncompartmental analysis 계산을 통해 구한 pharmacokinetic parameter를 이용하여 구할 수 있었다.

$$AUC_{cal,ratio} = \frac{AUC_{cal}}{AUC_{theoretical}} \quad (26)$$

$$AUMC_{cal,ratio} = \frac{AUMC_{cal}}{AUMC_{theoretical}} \quad (27)$$

$$MRT_{cal,ratio} = \frac{MRT_{cal}}{MRT_{theoretical}} \quad (28)$$

$$V_{ss,cal,ratio} = \frac{V_{ss,cal}}{V_{ss,theoretical}} \quad (29)$$

각 약물의 반감기 ($t_{1/2}$)의 3배와 4배가 되는 시점을 last sampling time으로 놓은 후 그 시점에서 각 parameter의 ratio를 계산하였고, 각각의 시점에서 $AUC_{cal,ratio}$ 의 값이 1.2 이하인 약물의 수와 $AUMC_{cal,ratio}$ 의 값이 2 이하인 약물의 수를 구하였다. 이를 통해 last sampling time이 반감기의 3배와 4배인 시점에서 생리학적으로 가능한 β 의 변화에 따른 AUC, AUMC의 변화가 이론치랑 대비하여 얼마나 차이가 나게 되는지를 구할 수 있었다.

3. Results

3.1. AUC_{ratio} 와 $AUMC_{ratio}$ 사이의 상관관계

3.1.1. One-compartment model에서의 상관관계

2.1.절의 (12)의 식을 이용하여 1-compartment model에서 AUC_{ratio} 의 변화에 따른 $AUMC_{ratio}$ 의 변화를 plotting한 결과는 그림 1과 같다. 특히 위의 상관관계에서 FDA 및 EMA guideline 상에서 제시된 기준을 포함하여 AUC_{ratio} 와 $AUMC_{ratio}$ 가 각각 0.8, 0.9 인 지점에서의 AUC_{ratio} 와 $AUMC_{ratio}$ 의 값은 (표 3)와 같다.

3.1.2. Two-compartment model에서의 상관관계

앞서 선정한 12개의 model drug의 pharmacokinetic parameter와 (21)의 식을 이용하여 AUC_{ratio} 와 $AUMC_{ratio}$ 의 값이 각각 0.8이 되는 지점에서의 각 약물의 AUC_{ratio} 값과 $AUMC_{ratio}$ 값을 계산하였다. (그림 2, 표 4)

3.2. One-compartment model에서 C_{last} 와 λ 의 error에 따른 last sampling time의 estimation

2.3.절의 (24)의 식을 이용하여 C_{last} 와 λ 의 오차 상수가 $0.8 \leq \epsilon_1, \epsilon_2 \leq 1.2$ 의 범위를 가질 때, $AUMC_{cal}$ 값이 $AUMC_{theoretical}$ 에 대비하여 10 % 이하의 오차를 가지게 되는 last sampling time (t^*)을 반감기로 나눈 값을 ϵ_1 과 ϵ_2 의 경계값을 기준으로 계산한 결과는 (그림 3)과 (표 5)에 나타내었다.

이 결과를 통해 C_{last} 와 λ 의 오차 상수가 $0.8 \leq \epsilon_1, \epsilon_2 \leq 1.2$ 의 범위를 가질 때 $AUMC_{cal}$ 값이 $AUMC_{theoretical}$ 에 대비하여 10 % 이하의 오차를 가지게 되는 last sampling time의 최대값은 반감기 대비 3.21 배의 시점임을 알 수 있었다. 즉, 반감기의 3.21 배인 시점은 C_{last} 와 λ 값의 error가 20 % 가 있더라도 extrapolation하여 계산된 $AUMC_{cal}$ 값의 error가 이론적인 AUMC값 ($AUMC_{theoretical}$) 대비 10 % 이내인 시점이라고 할 수 있다.

3.3. Two-compartment model에서 λ 의 error에 따른 last sampling time의 estimation

PBPK modeling을 이용하여 103개의 약물에 대한 terminal phase에서의 기울기와 반감기(λ)를 estimation 하였으며, 그 결과를 각 약물의 체내에서의 total clearance에 대해 plotting한 결과는 (그림 4)와 같다.

전체 약물에 대한 평균값과 최대값, 최소값을 구하였을 때, λ 값과 반감기 값의 최대값과 최소값의 차이가 345 배로 매우 크게 나타났음을 감

안하여 전체의 90 %의 범위에 해당하는 약물에 대한 λ 값과 반감기의 range를 구하였으며, 이 결과를 종합적으로 (표 6)에 나타내었다. 또한, terminal phase의 기울기를 약물의 체내에서의 total clearance에 대해 plotting한 결과는 (그림 4)와 같다.

위의 결과에서의 λ 의 최대값과 최소값을 (16), (17)의 식에 대입하여 λ 의 변화에 따른 AUC와 AUMC의 최대값과 최소값을 구할 수 있었다. 이를 앞서 1-compartment model에서 계산했던 방식으로 AUC, AUMC, MRT, V_{ss} 에 대해 last sampling time 이후의 부분을 extrapolation해서 구한 계산값과 약물의 parameter를 이용하여 적분식으로 계산한 이론값의 차이를 ratio로 구하였다. 이 때, last sampling time은 앞서 3.2절에서 1-compartment model에서 λ 와 C_{last} 의 error가 있을 때 $AUMC_{cal,ratio}$ 가 10 % 이내의 오차를 갖는 시간과 3.1.2절에서 2-compartment model에서 $AUMC_{ratio}$ 값이 0.8이 되는 시점을 기준으로 3배와 4배로 설정을 하여 $AUC_{cal,ratio}$, $AUMC_{cal,ratio}$, $MRT_{cal,ratio}$, $V_{ss,cal,ratio}$ 값을 구하였다. (표 7)

103개의 약물을 PBPK model을 수행해서 구한 terminal phase의 기울기의 90 %의 범위에 해당하는 λ 의 변화에 따라 parameter들의 변화를 확인하였고, 2-compartment model을 따르는 model drug들에 대해 last sampling time의 시점이 반감기의 3배, 4배일 때 $AUC_{cal,ratio}$ 가 1.2배 이하, $AUMC_{cal,ratio}$ 가 2배 이하인 약물의 비율을 계산하였다.

그 결과, last sampling time이 반감기의 3배일 때에는 2-compartment model을 따르는 model drug 중 62.5 %에 해당하는 약물이 $AUC_{cal,ratio} \leq 1.2$ 를 만족시켰으며, last sampling time이 반감기의 4배일 때에는 73.2 %에 해당하는 약물이 $AUC_{cal,ratio} \leq 1.2$ 를 만족시켰다. AUMC에 대해서는 last sampling time이 반감기의 3배일 때, 2-compartment model을 따르는 model drug 중 28.6 %의 약물이

$AUMC_{cal,ratio} \leq 2$ 를 만족시켰으며, last sampling time이 반감기의 4배 일 때에는 30.6 %의 model drug의 30.6 %의 약물이 $AUMC_{cal,ratio} \leq 2$ 를 만족시키는 것을 확인하였다.

4. Conclusion & Discussion

본 연구는 약물동태학 분석에서 AUMC를 정확하게 평가하기 위해 약물동태학 실험적인 상황에서 어느 시점까지 sampling을 해야하는지에 대해 여러 상황에 대해 simulation을 한 연구이다.

우선 수식상으로 one-compartment model과 two-compartment model에서 FDA와 EMA의 bioequivalence guideline상에 제시된 AUC_{ratio} 가 0.8이 되는 시점에서 $AUMC_{ratio}$ 를 구한 결과 one-compartment model에서는 0.478, two-compartment model에서는 12개의 model drug에 대해서는 평균 0.389의 값을 가짐을 확인할 수 있었다. 이는 일반적으로 약물동태학 실험에서 기준으로 삼는 AUC_{ratio} 가 0.8인 시점에서 계산된 AUMC 값은 전체 AUMC 대비 절반에 채 미치지 못한다는 것을 의미한다.

이러한 이유로 AUMC를 정확하게 평가할 수 있는 기준에 대해 연구해 볼 필요성이 있었으며, 이를 위해 실험적인 상황을 상정하여 estimation을 하였다. 약물동태학의 실험적 분석에서 AUC와 AUMC를 계산할 때에는 last sampling time까지의 곡선하면적에 last sampling time 이후의 AUC값과 AUMC값은 적분식을 통한 extrapolation을 하고, 이 둘을 더하여 구하였다. 이 때, last sampling time 이후의 AUC값과 AUMC값은 수식적으로 last sampling time에서의 농도인 C_{last} 와 terminal phase의 기울기인 λ 의 영향을 받는다.

FDA의 Bioanalytical Method Validation에서의 기준에 따라 실험적인 상황에서 C_{last} 값과 λ 값이 $\pm 20\%$ 의 오차를 가진다고 가정하여, AUC와 AUMC 값의 변화를 계산하였다. One-compartment model에서는 C_{last} 값과 λ 값이 $\pm 20\%$ 의 오차를 가지는 상황에서 AUMC의 값의 계산값

이 이론값 대비 10 % 이내의 오차를 가지게 되는 last sampling time이 반감기의 약 3.21배가 되는 시점으로 계산이 되었으며, 이 시점을 last sampling time으로 하였을 때 AUC_{ratio} 는 0.960, $AUMC_{ratio}$ 는 0.830이었다. 이를 통해 one-compartment model을 따르는 약물에 대해서는 last sampling time까지 계산한 AUMC가 전체 대비 83 % 가 되는 시점이 C_{last} 값과 λ 값의 오차가 있다하더라도 extrapolation하여 계산한 AUMC값과 실제값 사이의 오류가 어느정도 valid한 시점이라고 할 수 있다.

Two-compartment model을 따르는 약물에 대해서는 약물의 생태학적 특성을 반영하기 위해 PBPK model을 이용하였고 이를 통해 terminal phase의 기울기인 λ 의 범위를 정하여 last sampling time이 반감기의 3배와 4배인 상황에서 AUC, AUMC, MRT, V_{ss} 의 4가지 parameter의 계산값과 이론값 사이의 차이를 확인하였다. 특히나 AUC에 대해서는 반감기의 3배가 되는 시점에서 최대 1.21배, 반감기의 4배가 되는 시점에서는 최대 1.11배의 오차가 발생하는 것을 확인하였다. 허나, AUMC에 대해서는 반감기가 3배인 시점에서는 최대 4.48 배, 반감기의 4배인 시점에서는 최대 2.85배의 오차가 발생하는 것을 확인하였다. AUC에 비해 AUMC의 오차가 매우 커짐을 알 수 있었는데, 수식 상으로 λ^2 값이 분모로 들어가기 때문에 terminal phase의 반감기가 작은 약물의 경우에 λ 의 error가 AUMC 및 2차 약물동태 parameter (MRT 및 V_{ss})의 추정에 매우 큰 변동을 초래했을 것이라 여겨진다.

Last sampling time이 반감기의 3배와 4배일 때를 기준으로 전체 model drug 중에서 $AUC_{cal,ratio} \leq 1.2$ 이하인 약물의 비율과 $AUMC_{cal,ratio} \leq 2$ 인 약물의 비율을 보았을 때, $AUC_{cal,ratio} \leq 1.2$ 를 만족하는 약물의 비율은 반감기의 3배와 4배인 시점에서 각각 62.5 %, 73.2 %의 비율을 갖는 반면, $AUMC_{cal,ratio} \leq 2$ 을 만족하는 약물의 비율은 반감기의 3배와 4배인 시점에

서 각각 28.6 %, 30.6 %의 비율을 갖는다. AUMC에 대해서는 lambda값의 범위를 설정하여 extrapolation하여 계산하는 것이 extrapolation을 하지 않는 것에 비해 error가 커지는 것으로 보아 AUMC의 계산에서 terminal phase의 기울기의 변화에 따른 extrapolation을 통한 계산은 유의를 해야 할 필요가 있다고 사료된다.

결론적으로 last sampling time이 반감기의 3배에서 4배 사이의 구간에서는 여러 상황에 대한 estimation을 하였을 때 AUC 및 AUMC의 계산값에 대한 error가 줄어들게 되는 시점이라고 할 수 있겠지만, 보다 정확한 estimation을 위해서는 PBPK modeling을 통해 구해진 pharmacokinetic parameter를 이용하여 multi-compartment model에서의 model drug의 개수를 확장하는 것 뿐만아니라 C_{last} 에 대한 error도 반영하여 simulation을 할 필요가 있을 것이다.

표 1. 12개 Model drug의 Pharmacokinetic parameter

Drugs	Dose (mg)	A ($\mu\text{g/mL}$)	B ($\mu\text{g/mL}$)	α (min^{-1})	β (min^{-1})
Amoxicillin ⁵⁾	1,000	87.1	15.2	0.0464	0.0101
Benzylopenicillin ⁵⁾	600	51.6	11.5	0.0760	0.0172
Cefazolin ⁵⁾	2,000	874	148	0.0614	0.00556
Cefonicid ⁵⁾	2,100	161	149	0.0140	0.00393
Cefoxitin ⁵⁾	2,100	120	30.3	0.0467	0.0129
Chlorothiazide ⁶⁾	1,000	117	7.84	0.0519	0.00933
Dihydrocodeine ⁵⁾	30	0.823	0.264	0.0611	0.00526
d-Tubocurarine ⁶⁾	32	4.06	1.25	0.142	0.00786
Ketoprofen ⁶⁾	50	8.80	1.12	0.0197	0.00483
Midazolam ⁵⁾	9.6	0.311	0.0511	0.0701	0.00693
Nafcillin ⁵⁾	500	27.9	4.54	0.0523	0.0132
Temocillin ⁵⁾	2,000	189.7	56.6	0.0565	0.00197

표 2. PBPK modeling을 수행한 103개의 model compounds의 physicochemical properties.

	log P	Type	pK _{a1}	pK _{a2}	log D (pH7.4)	MW	HA	HD	TPSA (Å ²)	CL _{tot} (ml/min/kg)	V _{ss} (ml/kg)	In vivo profile
adriamycin	1.87	acid	8.00		-1.25	544	12	7	206	159	340	(Lee et al., 1996)
amitriptyline	4.93	base	9.76		2.59	277	1	0	3.24	60.9	6840	(Bae et al., 2009)
arteether	3.67	neutral			3.67	312	5	0	46.2	166	2030	(LI et al., 1998)
artelinic acid	4.62	acid	4.06		1.45	418	7	1	83.5	27.6	932	(LI et al., 1998)
artemether	3.33	neutral			3.33	298	5	0	46.2	72.6	1620	(LI et al., 1998)
atenolol	0.260	base	9.67		-1.99	266	5	4	84.6	42.6	2140	(Belpaire et al., 1990)
atorvastatin	5.00	acid	4.33		2.02	559	7	4	112	32.0	399	(Watanabe et al., 2010)
azosemide	1.82	acid	9.65	4.20	2.41	371	8	4	127	3.93	236	(Lee and Lee, 1997)
bisphenol A	4.32	acid	10.4	9.78	4.32	228	2	2	40.5	98.1	4410	(Yoo et al., 2000)
bumetanide	2.41	acid	9.62	4.69	-0.270	364	7	4	119	14.0	216	(Kim et al., 2000)
butyrate	0.860	acid	4.91		-1.61	87	2	1	40.1	50.7	355	(Egorin et al., 1999)
caffeine	-0.790	neutral			-0.790	194	6	0	61.8	1.01	1040	(Wang and Yeung, 2010)
cefazolin	-2.36	acid	3.03	10.9	-5.96	455	12	2	156	3.09	263	(Tsuji et al., 1983)
cefoperazone	-1.11	acid	3.38	9.47	-4.63	646	17	4	220	18.0	275	(Kato et al., 2008)
cefotetan	-0.870	acid	10.6	4.06	-7.64	576	15	5	220	13.9	270	(Komiya et al., 1981)
cefpiramide	0.800	acid	3.47	8.86	-3.38	613	15	5	213	9.60	269	(Matsui et al., 1982)
ceftriaxone	-1.02	acid	11.0	3.14	-5.70	555	15	5	215	2.38	408	(Kovar et al., 1997)
cephalexin	-0.310	zwitter	3.45	7.23	-3.41	347	7	4	113	11.8	288	(Kato et al., 2008)
chlorogenic acid	0.070	acid	3.33	9.21	-3.47	354	9	6	165	10.4	90	(Jung et al., 2014)
chlorzoxazone	1.60	acid	9.39		1.60	170	3	1	46.0	7.82	240	(Moon et al., 2003)
cidofovir	-2.11	acid	1.05	7.90	-4.50	279	9	5	148	10.3	564	(Cundy et al., 1996)
cilostazol	2.97	neutral			2.97	369	7	1	81.9	24.5	186	(Kamada et al., 2011)
ciprofloxacin	1.57	zwitter	5.76	8.68	-1.11	331	6	2	74.6	44.7	3160	(NAORA et al., 1999)

	log P	Type	pKa1	pKa2	log D (pH7.4)	MW	HA	HD	TPSA (Å ²)	CL _{tot} (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)	In vivo profile
cisplatin	0.040	base	5.06		0.040	298	1	1	52.1	3.43	1470	(Takada et al., 1999)
clarithromycin	1.80	base	8.38		0.77	748	14	4	183	42.3	8100	(Ahn et al., 2003)
clindamycin	0.65	base	7.55		0.27	425	7	4	102	38.8	1230	(Yang and Lee, 2007)
clomipramine	4.52	base	9.20		2.72	315	2	0	6.48	59.6	19700	(Kobuchi et al., 2011)
clozapine	3.39	base	7.35	3.92	3.11	327	4	1	35.2	25.7	9480	(Marjuna and Verikateswari, 2005)
cocaine	2.34	base	8.85		0.880	303	5	0	55.9	192	3160	(Booze et al., 1997)
colistin A sulfomethate sodium	-10.3	acid	1.00	1.01	-21.4	1750	33	18	707	11.3	292	(Li et al., 2004)
colistin A sulfate	-8.06	base	10.0	10.2	-18.7	1169	29	23	491	5.02	507	(Li et al., 2003)
corydaline	3.14	base	5.25		3.13	369	5	0	40.2	18.5	1640	(Jung et al., 2014)
cyclosporine	3.38	acid	11.8	11.2	3.38	1203	23	5	279	3.20	5300	(Sangalli et al., 1988)
DA1131	-1.51	zwitter	3.69	10.2	-4.50	416	7	4	136	8.34	124	(Kim et al., 1998)
DA5018	3.12	base	9.28		1.25	370	4	2	73.6	46.1	3050	(Lee et al., 1998)
DA6034	0.850	acid	2.79		-2.78	386	8	1	104	20.5	117	(Chung et al., 2006)
DA7867	1.00	neutral			1.00	411	7	1	115	0.891	350	(Bae et al., 2004b)
DA8159 (udenafil)	1.32	zwitter	9.07	8.33	0.23	517	7	2	122	61.8	3630	(Shim et al., 2003)
dapagliflozin	1.68	acid	12.6	13.5	1.68	409	6	4	99.4	4.31	1330	(Obermeier et al., 2010)
dexibuprofen	3.83	acid	4.85		1.31	206	2	1	37.3	3.62	137	(Itoh et al., 1997)
diazepam	3.01	base	2.92		3.01	285	3	0	32.7	37.4	5230	(Kaur and Kim, 2008)
dihydroartemisinin	2.75	acid	12.1		2.75	284	5	1	57.2	44.9	1310	(LI et al., 1998)
docetaxel	2.60	acid	10.6		2.60	808	15	5	224	27.2	171	(Choi et al., 2010b)
domperidone	3.91	base	7.03		3.76	426	7	2	78.8	49.7	6390	(Yamamoto et al., 1998)
epigallocatechin-3-gallate	3.43	acid	7.99	8.72	3.33	458	11	8	197	62.5	4270	(Lin et al., 2007)
erythromycin	1.22	base	8.38		0.190	734	14	5	194	19.3	1430	(Kageyama et al., 2005)
etoposide	0.670	acid	9.33		0.660	589	13	3	161	8.61	302	(Yang et al., 2013)

	log P	Type	pKa1	pKa2	log D (pH7.4)	MW	HA	HD	TPSA (Å ²)	CL _{tot} (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)	In vivo profile
eupatilin	2.29	acid	7.10	8.68	1.15	344	7	2	98.4	86.8	626	(Jang et al., 2003)
furosenide	2.31	acid	9.83	4.25	-1.38	331	7	4	123	4.84	164	(Yang et al., 2009)
gefitinib	3.11	base	6.85	4.55	3.00	447	7	1	68.8	17.0	7810	(Noh et al., 2017)
genistein	4.10	acid	6.55	8.09	2.48	270	5	3	90.9	5.01	3000	(Kwon et al., 2007)
glycyrrhetic acid	6.74	acid	4.44		3.86	471	4	2	74.6	9.72	946	(Takeda et al., 1996)
idarubicin	2.98	zwitter	8.02	9.94	-0.150	498	10	6	177	13.3	5250	(Zara et al., 2002)
indomethacin	3.31	acid	3.80		-0.020	358	5	1	68.5	0.378	211	(Cattani et al., 2008)
ipriflavone	4.16	neutral			4.16	280	3	0	39.5	58.8	7810	(Kim and Lee, 2002)
irinotecan	1.54	base	3.80	9.47	-0.530	587	10	1	114	33.7	2940	(Kaneda and Yokokura, 1990)
ketoprofen	3.46	acid	3.88		0.170	254	3	1	54.4	2.38	355	(Satterwhite and Boudinot, 1988)
KR31543	1.69	base	3.88	4.95	1.69	477	9	2	121	20.7	6410	(Lee et al., 2003)
lansoprazole	2.91	zwitter	9.35	4.16	2.91	369	5	1	67.9	58.0	988	(Katashima et al., 1995)
LB20304	2.09	zwitter	5.53	9.53	-0.710	389	9	2	123	19.5	1070	(Seo et al., 1996)
liquiritigenin	2.27	acid	7.79	9.48	2.12	256	4	2	66.8	31.2	123	(Kim et al., 2009)
methamphetamine	2.24	base	10.2		-0.510	149	1	1	12.0	81.4	4680	(Milesi-Hallét et al., 2005)
methotrexate	0.170	zwitter	3.25	2.80	-6.56	454	13	7	211	17.0	186	(Kim et al., 1995)
methylphenidate	2.12	base	9.09		0.430	233	3	1	38.3	87.2	4150	(Wargin et al., 1983)
midazolam	3.75	base	3.48	6.57	3.70	326	3	0	30.2	77.5	3100	(Kotegawa et al., 2002)
mirodenafil	1.59	zwitter	7.69	5.83	2.72	532	10	2	121	18.1	549	(Choi et al., 2010a)
moxifloxacin	1.85	zwitter	5.69	9.42	-1.08	401	7	2	83.8	32.3	2530	(Siefert et al., 1999)
naproxen	2.99	acid	4.19		-0.090	230	3	1	46.5	1.01	229	(Satterwhite and Boudinot, 1988)
nicardipine	3.40	base	7.90		2.78	480	9	1	114	58.5	17800	(Choi et al., 2009)
nicotine	1.02	base	2.70	8.58	-0.190	162	2	0	16.1	42.1	2408	(Plowchalk et al., 1992)
nifedipine	1.64	neutral			1.64	346	8	1	110	14.1	469	(Choi and Lee, 2012)

	log P	Type	pKa1	pKa2	log D (pH7.4)	MW	HA	HD	TPSA (Å ²)	CL _{tot} (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)	In vivo profile
nitroglycerin	1.48	neutral			1.48	227	12	0	165	2.18	188	(Lee et al., 2005)
ochratoxin A	5.49	acid	3.17	7.95	0.500	404	7	3	113	0.0218	126	(Galtier et al., 1979)
oleanolic acid	7.02	acid	4.74		4.40	457	3	2	57.5	33.2	600	(Jeong et al., 2007)
omeprazole	2.15	zwitter	9.29	4.77	2.15	345	6	1	77.1	45.2	380	(Lee et al., 2007)
oxycodone	0.910	base	8.21		0.040	315	5	1	59.0	87.8	2863	(Chan et al., 2008)
paclitaxel	3.30	acid	9.73	12.0	3.30	854	15	4	221	8.56	2356	(Li and Choi, 2007)
parathion	3.61	neutral			3.61	291	6	0	73.5	42.3	9000	(Hurh et al., 2000)
PEITC	3.22	neutral			3.22	163	1	0	12.4	8.76	6070	(Ji et al., 2005)
perchloroethylene	2.52	neutral			2.52	166	0	0	0.0	24.5	12000	(Dallas et al., 1995)
perfluorobutane sulfonate	2.64	acid	1.00		0.380	299	3	1	57.2	1.58	312	(Olsen et al., 2009)
phenytoin	2.28	acid	8.49		2.24	252	4	2	58.2	41.9	731	(Bowdle et al., 1980)
piperacillin	-0.330	acid	3.49	11.6	-3.81	518	12	3	156	16.8	330	(Nolting et al., 1996)
pitavastatin	3.94	zwitter	4.13	4.86	0.900	421	5	3	90.7	18.6	1050	(Watanabe et al., 2010)
pravastatin	1.27	acid	4.21		-1.80	425	7	4	124	44.6	434	(Watanabe et al., 2009)
propofol	4.15	acid	11.0		4.15	178	1	1	20.2	67.3	7420	(Cockshott et al., 1992)
propranolol	2.50	base	9.67		0.250	259	3	2	41.5	96.2	4680	(Belpaire et al., 1990)
pterostilbene	3.97	acid	9.00		3.96	256	3	1	38.7	35.3	2080	(Lin et al., 2009)
ragaglitazar	4.62	acid	3.73		1.24	419	6	1	73.8	2.26	468	(Jagannath et al., 2004)
ranitidine	0.790	zwitter	7.12	9.55	0.340	314	7	2	86.3	16.2	193	(Huang et al., 2005)
S-allylcysteine	0.430	zwitter	2.53	9.14	-2.40	161	3	3	63.3	7.16	1130	(Nagae et al., 1994)
saxagliptin	-0.510	base	7.90		-1.13	315	5	3	90.4	98.4	4190	(Fura et al., 2009)
sildenafil	0.470	zwitter	8.98	5.99	0.450	475	10	1	113	24.9	331	(Shin et al., 2006)
SR4668	2.77	neutral			2.77	152	1	0	17.1	67.8	1610	(Kim et al., 2003)
sumatriptan	1.01	zwitter	11.2	9.54	-1.13	295	5	2	65.2	40.0	2450	(Dixon et al., 1993)

	log P	Type	pK _{a1}	pK _{a2}	log D (pH7.4)	MW	HA	HD	TPSA (Å ²)	CL _{tot} (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)	In vivo profile
tamoxifen	6.74	base	8.76		5.36	372	2	0	12.5	78.2	23200	(Yang et al., 2010)
telithromycin	4.11	zwitter	4.77	8.38	4.17	812	15	1	172	27.2	4110	(Lee et al., 2008)
terazosin	1.02	base	7.24	0.940	0.790	387	9	2	103	20.8	1400	(Oh et al., 2007)
tolbutamide	2.33	acid	4.33		1.19	270	5	2	75.3	0.236	123	(Choi et al., 2014)
torseamide	1.82	zwitter	5.92	4.20	0.820	348	7	3	100	1.21	143	(Bae et al., 2004a)
valproic acid	2.61	acid	5.14		0.370	144	2	1	37.3	3.18	331	(Löscher, 1978)
verapamil	4.55	base	9.68		2.29	455	6	0	64.0	42.2	4360	(Manitpisitkul and Chiou, 1993)
warfarin	2.18	acid	5.56		0.780	308	4	1	67.5	2.92	209	(Covell et al., 1983)

AUC_{ratio}	$AUMC_{ratio}$
0.800	0.478
0.900	0.670
0.950	0.800
0.980	0.900

표 3. One-compartment model에서 AUC_{ratio} 변화에 따른 $AUMC_{ratio}$ 의 변화

Drugs	AUMC _{ratio} (at AUC _{ratio} = 0.8)	AUC _{ratio} (at AUMC _{ratio} = 0.8)
Amoxicillin	0.364	0.970
Benzylpenicillin	0.375	0.967
Cefazolin	0.361	0.965
Cefonicid	0.437	0.957
Cefoxitin	0.399	0.966
Chlorothiazide	0.351	0.977
Dihydrocodeine	0.413	0.959
d-Tubocurarine	0.429	0.957
Ketoprofen	0.390	0.971
Midazolam	0.371	0.966
Nafcillin	0.387	0.969
Temocillin	0.456	0.953

표 4. 12개 Model drug의 AUC_{ratio}와 AUMC_{ratio}의 관계

	ε_1 (- 20 %)	ε_1 (\pm 0 %)	ε_1 (+ 20 %)
ε_2 (- 20 %)	0.908	2.47	3.21
ε_2 (\pm 0 %)	1.68	No error	1.68
ε_2 (+ 20 %)	2.57	1.81	0.517

표 5. C_{last} 와 λ 의 오차범위의 경계값에서의 $t^*/t_{1/2}$

	Lambda (min ⁻¹)	half life (min)
Max	0.0363	550
Min	0.00139	19.1
Average	0.0113	61.3

표 6. 103개의 약물 중 90 % 범위에 해당하는 약물의 λ 와 반감기의 최대값, 최소값과 평균값

		$AUC_{cal,ratio}$	$AUMC_{cal,ratio}$	$MRT_{cal,ratio}$	$V_{ss,cal,ratio}$
$t^* = 3 \cdot t_{1/2}$	Max	1.21	4.48	3.22	0.783
	Min	0.945	0.742	0.783	0.828
$t^* = 4 \cdot t_{1/2}$	Max	1.11	2.85	2.41	2.06
	Min	0.973	0.844	0.867	0.891

표 7. Last sampling time(t^*)의 시점 따른 4가지 PK parameter ratio의 최대, 최소값

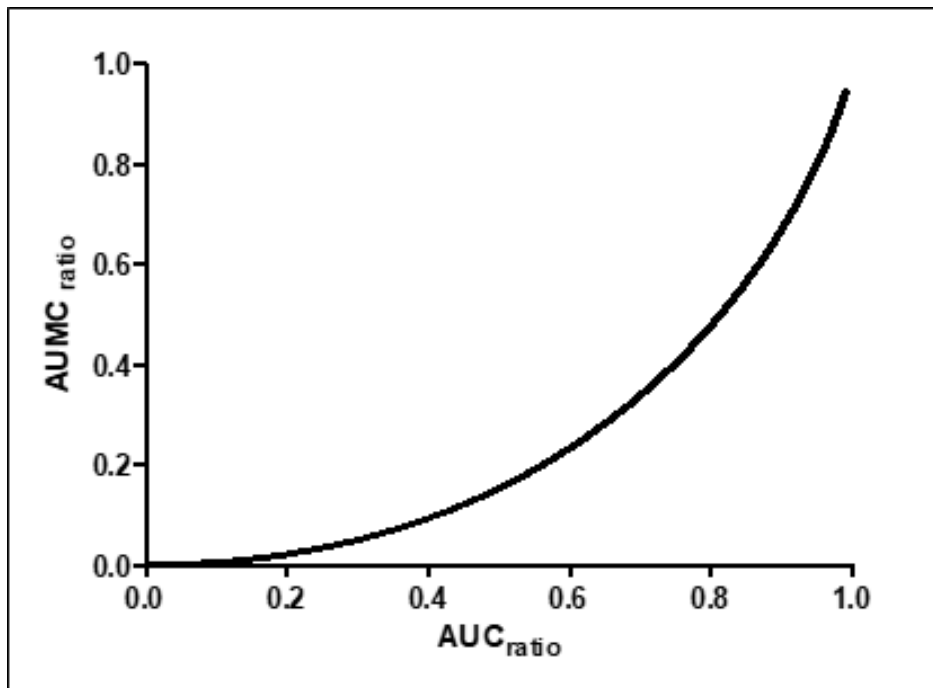


그림 1. 1-compartment model에서 AUC_{ratio} 의 변화에 따른 $AUMC_{ratio}$ 의 변화

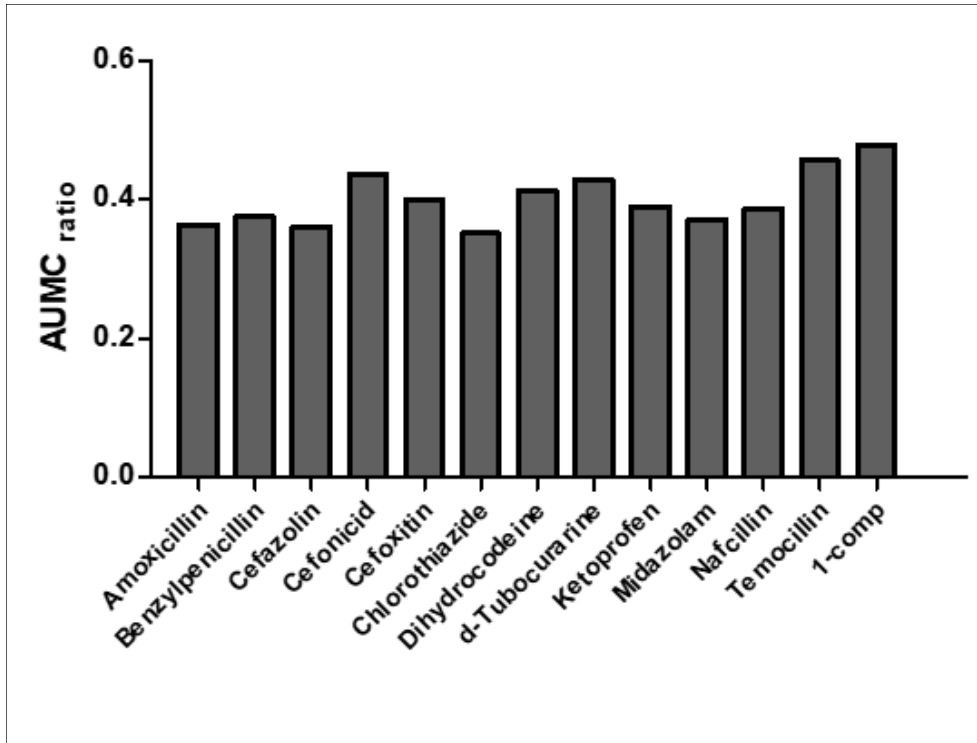


그림 2. Model drug에서 $AUC_{ratio} = 0.8$ 인 시점의 $AUMC_{ratio}$

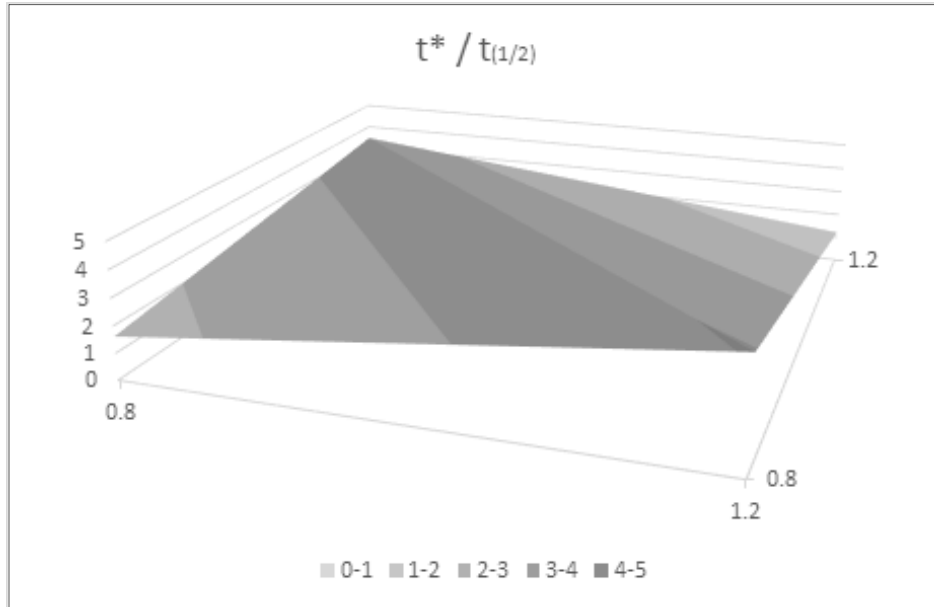


그림 3. C_{last} 와 λ 의 오차범위의 경계값에서의 $t^*/t_{1/2}$

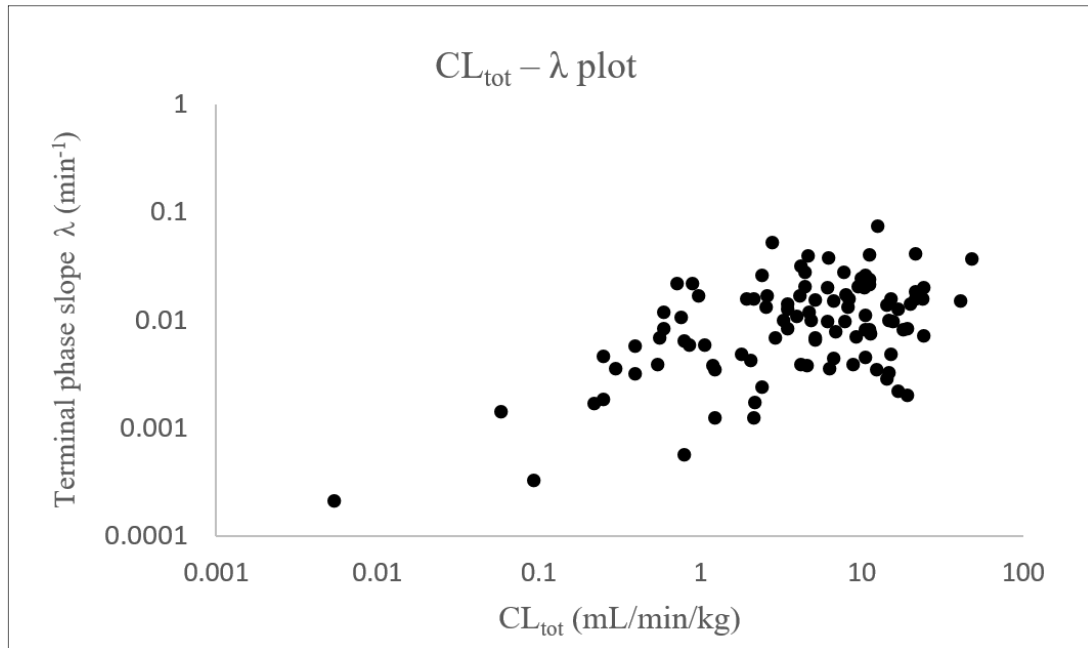


그림 4. 103개 약물의 total clearance변화와 terminal phase에서의 기울기 사이의 상관관계

참 고 문 헌

1. Benet, L. Z., & Galeazzi, R. L. (1979). Noncompartmental determination of the steady state volume of distribution. *Journal of pharmaceutical sciences*, 68(8), 1071-1074.
2. Berezhkovskiy, L. M. (2004). Volume of distribution at steady state for a linear pharmacokinetic system with peripheral elimination. *Journal of pharmaceutical sciences*, 93(6), 1628-1640.
3. Berezhkovskiy, L. M. (2006). The influence of drug kinetics in blood on the calculation of oral bioavailability in linear pharmacokinetics: The traditional equation may considerably overestimate the true value. *Journal of pharmaceutical sciences*, 95(4), 834-848.
4. Berezhkovskiy, L. M. (2009). Determination of mean residence time of drug in plasma and the influence of the initial drug elimination and distribution on the calculation of pharmacokinetic parameters. *Journal of pharmaceutical sciences*, 98(2), 748-762.
5. Cao, Y., & Jusko, W. J. (2012). Applications of minimal physiologically-based pharmacokinetic models. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 39(6), 711-723.
6. Sheiner, L. B., & Beal, S. L. (1981). Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters II. Biexponential model and experimental pharmacokinetic data. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 9(5), 635-651.
7. Jusko, W. J., & Gibaldi, M. (1972). Effects of change in elimination on various parameters of the two compartment open model. *Journal of pharmaceutical sciences*, 61(8), 1270-1273.
8. Kowarski, C., & Kowarski, A. (1978). Constant blood withdrawal method for area under plasma concentration time curve. *Journal of pharmaceutical sciences*, 67(6), 875-876.
9. Martinez, M. N., & Jackson, A. J. (1991). Suitability of Various Noninfinity Area Under the Plasma Concentration - Time Curve (AUC) Estimates for Use in Bioequivalence Determinations: Relationship to AUC

- from Zero to Time Infinity (AUCCO - INF). *Pharmaceutical research*, 8(4), 512-517.
10. Marzo, A., Monti, N. C., & Vuksic, D. (1999). Experimental, extrapolated and truncated areas under the concentration - time curve in bioequivalence trials. *European journal of clinical pharmacology*, 55(9), 627-631.
 11. Niazi, S. (1976). Volume of distribution as a function of time. *Journal of pharmaceutical sciences*, 65(3), 452-454.
 12. Obach, R. S., Lombardo, F., & Waters, N. J. (2008). Trend analysis of a database of intravenous pharmacokinetic parameters in humans for 670 drug compounds. *Drug Metabolism and Disposition*.
 13. Jeong, Y.-S., Yim, C.-S., Ryu, H.-M., Noh, C.-K., Song, Y.-K., & Chung, S.-J. (2017). Estimation of the minimum permeability coefficient in rats for perfusion-limited tissue distribution in whole-body physiologically-based pharmacokinetics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*.
 14. Sheiner, L. B., & Beal, S. L. (1983). Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. III. Monoexponential model: routine clinical pharmacokinetic data. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 11(3), 303-319.
 15. Veng Pedersen, P., & Gillespie, W. (1985). The mean residence time of drugs in the systemic circulation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 74(7), 791-792.
 16. Lee HJ, Ahn B-N, Paik WH, Shim C-K, and Lee MG (1996) Inverse targeting of reticuloendothelial system-rich organs after intravenous administration of adriamycin-loaded neutral proliposomes containing poloxamer 407 to rats. *Int J Pharm* 131:91-96.
 17. Bae SK, Yang KH, Aryal DK, Kim YG, and Lee MG (2009) Pharmacokinetics of amitriptyline and one of its metabolites, nortriptyline, in rats: Little contribution of considerable hepatic first pass effect to low bioavailability of amitriptyline due to great intestinal first pass effect. *J Pharm Sci* 98:1587-1601.

18. LI QG, PEGGINS JO, FLECKENSTEIN LL, MASONIC K, HEIFFER MH, and BREWER TG (1998) The pharmacokinetics and bioavailability of dihydroartemisinin, arteether, artemether, artesunic acid and artelinic acid in rats. *J Pharm Pharmacol* 50:173-182.
19. Belpaire F, De Smet F, Vynckier L, Vermeulen A, Rosseel M, Bogaert M, and Chauvelot-Moachon L (1990) Effect of aging on the pharmacokinetics of atenolol, metoprolol and propranolol in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 254:116-122.
20. Watanabe T, Kusuhara H, Maeda K, Kanamaru H, Saito Y, Hu Z, and Sugiyama Y (2010) Investigation of the rate-determining process in the hepatic elimination of HMG-CoA reductase inhibitors in rats and humans. *Drug Metab Dispos* 38:215-222.
21. LEE SH and LEE MG (1997) Effect of phenobarbital, 3-methylcholanthrene, and chloramphenicol pretreatment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of azosemide in rats. *Biopharm Drug Dispos* 18:371-386.
22. Yoo SD, Shin BS, Kwack SJ, Lee BM, Park KL, Han S-Y, and Kim HS (2000) Pharmacokinetic disposition and tissue distribution of bisphenol A in rats after intravenous administration. *J Toxicol Environ Health, Part A* 61:131-139.
23. Kim EJ, Han KS, and Lee MG (2000) Intestinal first-pass effect of bumetanide in rats. *Int J Pharm* 194:193-199.
24. Egorin MJ, Yuan Z-M, Sentz DL, Plaisance K, and Eiseman JL (1999) Plasma pharmacokinetics of butyrate after intravenous administration of sodium butyrate or oral administration of tributyrin or sodium butyrate to mice and rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 43:445-453
25. Wang X and Yeung JH (2010) Effects of the aqueous extract from *Salvia miltiorrhiza* Bunge on caffeine pharmacokinetics and liver microsomal CYP1A2 activity in humans and rats. *J Pharm Pharmacol* 62:1077-1083.
26. Tsuji A, Yoshikawa T, Nishide K, Minami H, Kimura M, Nakashima E, Terasaki T, Miyamoto E, Nightingale CH, and Yamana T (1983)

- Physiologically based pharmacokinetic model for β lactam antibiotics I: Tissue distribution and elimination in rats. *J Pharm Sci* 72:1239-1252.
27. Kato Y, Takahara S, Kato S, Kubo Y, Sai Y, Tamai I, Yabuuchi H, and Tsuji A (2008) Involvement of multidrug resistance-associated protein 2 (Abcc2) in molecular weight-dependent biliary excretion of β -lactam antibiotics. *Drug Metab Dispos* 36:1088-1096.
 28. Komiya M, Kikuchi Y, Tachibana A, and Yano K (1981) Pharmacokinetics of new broad-spectrum cephamycin, YM09330, parenterally administered to various experimental animals. *Antimicrob Agents Chemother* 20:176-183.
 29. Matsui H, Yano K, and Okuda T (1982) Pharmacokinetics of the cephalosporin SM-1652 in mice, rats, rabbits, dogs, and rhesus monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 22:213-217.
 30. Kovar A, Costa TD, and Derendorf H (1997) Comparison of plasma and free tissue levels of ceftriaxone in rats by microdialysis. *J Pharm Sci* 86:52-56.
 31. Jung JW, Kim JM, Jeong JS, Son M, Lee HS, Lee MG, and Kang HE (2014) Pharmacokinetics of chlorogenic acid and corydaline in DA-9701, a new botanical gastroprokinetic agent, in rats. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems* 44:635-643.
 32. Moon YJ, Lee AK, Chung HC, Kim EJ, Kim SH, Lee DC, Lee I, Kim SG, and Lee MG (2003) Effects of acute renal failure on the pharmacokinetics of chlorzoxazone in rats. *Drug Metab Dispos* 31:776-784.
 33. Cundy KC, Bidgood AM, Lynch G, Shaw J-P, Griffin L, and Lee WA (1996) Pharmacokinetics, bioavailability, metabolism, and tissue distribution of cidofovir (HPMPC) and cyclic HPMPC in rats. *Drug Metab Dispos* 24:745-752.
 34. Kamada N, Yamada K, Odomi M, Mukai T, Nishibayashi T, Ogawara K-i, Kimura T, and Higaki K (2011) Sex differences in pharmacokinetics of cilostazol in rats. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems* 41:903-913.

35. Naora K, Ichikawa N, Hirano H, and Iwamoto K (1999) Distribution of ciprofloxacin into the central nervous system in rats with acute renal or hepatic failure. *J Pharm Pharmacol* 51:609-616
36. Takada K, Kawamura T, Inai M, Masuda S, Oka T, Yoshikawa Y, Shibata N, Yoshikawa H, Ike O, and Wada H (1999) Pharmacokinetics of cisplatin in analbuminemic rats. *Biopharm Drug Dispos* 20:421-428.
37. Ahn CY, Kim EJ, Kwon JW, Chung SJ, Kim SG, Shim C-K, and Lee MG (2003) Effects of cysteine on the pharmacokinetics of intravenous clarithromycin in rats with protein-calorie malnutrition. *Life Sci* 73:1783-1794.
38. Yang SH and Lee MG (2007) Dose-independent pharmacokinetics of clindamycin after intravenous and oral administration to rats: contribution of gastric first-pass effect to low bioavailability. *Int J Pharm* 332:17-23.
39. Kobuchi S, Fukushima K, Shibata M, Ito Y, Sugioka N, and Takada K (2011) Pharmacokinetics of clomipramine, an antidepressant, in poloxamer 407 induced hyperlipidaemic model rats. *J Pharm Pharmacol* 63:515-523.
40. Manjunath K and Venkateswarlu V (2005) Pharmacokinetics, tissue distribution and bioavailability of clozapine solid lipid nanoparticles after intravenous and intraduodenal administration. *J Controlled Release* 107:215-228.
41. Booze R, Lehner A, Wallace D, Welch M, and Mactutus C (1997) Dose-response cocaine pharmacokinetics and metabolite profile following intravenous administration and arterial sampling in unanesthetized, freely moving male rats. *Neurotoxicol Teratol* 19:7-15.
42. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, and Coulthard K (2004) Pharmacokinetics of colistin methanesulphonate and colistin in rats following an intravenous dose of colistin methanesulphonate. *J Antimicrob Chemother* 53:837-840.
43. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, and Coulthard K (2003) Use of high-performance liquid chromatography to study the pharmacokinetics of colistin sulfate in rats following intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 47:1766-1770.

44. Jung JW, Kim JM, Jeong JS, Son M, Lee HS, Lee MG, and Kang HE (2014) Pharmacokinetics of chlorogenic acid and corydaline in DA-9701, a new botanical gastroprokinetic agent, in rats. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems* 44:635-643.
45. Sangalli L, Bortolotti A, Jiritano L, and Bonati M (1988) Cyclosporine pharmacokinetics in rats and interspecies comparison in dogs, rabbits, rats, and humans. *Drug Metab Dispos* 16:749-753.
46. Kim SH, Kim WB, and Lee MG (1998) Pharmacokinetics of a new carbapenem, DA 1131, after intravenous administration to rats with alloxan induced diabetes mellitus. *Biopharm Drug Dispos* 19:303-308.
47. Lee JJ, Shim HJ, Kim SH, Lee SD, Kim WB, Yang J, and Lee MG (1998) Pharmacokinetics of a non narcotic analgesic, DA 5018, in rats. *Biopharm Drug Dispos* 19:101-108.
48. Chung HJ, Choi YH, Choi HD, Jang JM, Shim HJ, Yoo M, Kwon JW, and Lee MG (2006) Pharmacokinetics of DA-6034, an agent for inflammatory bowel disease, in rats and dogs: Contribution of intestinal first-pass effect to low bioavailability in rats. *Eur J Pharm Sci* 27:363-374.
49. Bae SK, Lee SJ, Kwon JW, Kim WB, and Lee MG (2004b) Effects of protein calorie malnutrition on the pharmacokinetics of DA 7867, a new oxazolidinone, in rats. *J Pharm Pharmacol* 56:635-642.
50. Shim HJ, Kim YC, Park KJ, Kim DS, Kwon JW, Kim WB, and Lee MG (2003) Pharmacokinetics of DA 8159, a new erectogenic, after intravenous and oral administration to rats: Hepatic and intestinal first pass effects. *J Pharm Sci* 92:2185-2195.
51. Obermeier M, Yao M, Khanna A, Koplowitz B, Zhu M, Li W, Komoroski B, Kasichayanula S, Discenza L, and Washburn W (2010) In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. *Drug Metab Dispos* 38:405-414.
52. Itoh T, Maruyama J, Tsuda Y, and Yamada H (1997) Stereoselective pharmacokinetics of ibuprofen in rats: effect of enantiomer enantiomer

- interaction in plasma protein binding. *Chirality* 9:354-361.
53. Kaur P and Kim K (2008) Pharmacokinetics and brain uptake of diazepam after intravenous and intranasal administration in rats and rabbits. *Int J Pharm* 364:27-35.
 54. LI QG, PEGGINS JO, FLECKENSTEIN LL, MASONIC K, HEIFFER MH, and BREWER TG (1998) The pharmacokinetics and bioavailability of dihydroartemisinin, arteether, artemether, artesunic acid and artelinic acid in rats. *J Pharm Pharmacol* 50:173-182.
 55. Choi YH, Suh JH, Lee JH, Cho IH, and Lee MG (2010b) Effects of tesmilifene, a substrate of CYP3A and an inhibitor of P-glycoprotein, on the pharmacokinetics of intravenous and oral docetaxel in rats. *J Pharm Pharmacol* 62:1084-1088.
 56. Yamamoto K, Hagino M, Kotaki H, and Iga T (1998) Quantitative determination of domperidone in rat plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B: Biomed Sci Appl* 720:251-255.
 57. Lin L-C, Wang M-N, Tseng T-Y, Sung J-S, and Tsai T-H (2007) Pharmacokinetics of (-)-epigallocatechin-3-gallate in conscious and freely moving rats and its brain regional distribution. *J Agric Food Chem* 55:1517-1524.
 58. Kageyama M, Namiki H, Fukushima H, Ito Y, Shibata N, and Takada K (2005) In vivo effects of cyclosporin A and ketoconazole on the pharmacokinetics of representative substrates for P-glycoprotein and cytochrome P450 (CYP) 3A in rats. *Biol Pharm Bull* 28:316-322.
 59. Yang SH, Choi HG, Lim S-J, Lee MG, and Kim SH (2013) Effects of morin on the pharmacokinetics of etoposide in 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene-induced mammary tumors in female Sprague-Dawley rats. *Oncol Rep* 29:1215-1223.
 60. Jang J-M, Park K-J, Kim D-G, Shim H-J, Ahn B-O, Kim S-H, and Kim W-B (2003) Pharmacokinetics of a new antigastric agent, eupatilin, an active component of StillenE®, in rats. *Biomol Ther* 11:163-168.
 61. Yang KH, Choi YH, Lee U, Lee JH, and Lee MG (2009) Effects of

- cytochrome P450 inducers and inhibitors on the pharmacokinetics of intravenous furosemide in rats: involvement of CYP2C11, 2E1, 3A1 and 3A2 in furosemide metabolism. *J Pharm Pharmacol* 61:47–54.
62. Noh CK, Lee JH, Kim MS, Maeng HJ, and Chung SJ (2017) Simultaneous quantification of volitinib and gefitinib in rat plasma by HPLC - MS/MS for application to a pharmacokinetic study in rats. *J Sep Sci* 40:3782–3791.
63. Kwon SH, Kang MJ, Huh JS, Ha KW, Lee JR, Lee SK, Lee BS, Han IH, Lee MS, and Lee MW (2007) Comparison of oral bioavailability of genistein and genistin in rats. *Int J Pharm* 337:148–154.
64. Takeda S, Ishihara K, Wakui Y, Amagaya S, Maruno M, Akao T, and Kobashi K (1996) Bioavailability study of glycyrrhetic acid after oral administration of glycyrrhizin in rats; relevance to the intestinal bacterial hydrolysis. *J Pharm Pharmacol* 48:902–905.
65. Zara GP, Bargoni A, Cavalli R, Fundarò A, Vighetto D, and Gasco MR (2002) Pharmacokinetics and tissue distribution of idarubicin-loaded solid lipid nanoparticles after duodenal administration to rats. *J Pharm Sci* 91:1324–1333.
66. Cattani VB, Pohlmann AR, and Dalla Costa T (2008) Pharmacokinetic evaluation of indomethacin ethyl ester-loaded nanoencapsules. *Int J Pharm* 363:214–216.
67. Kim SH and Lee MG (2002) Pharmacokinetics of ipriflavone, an isoflavone derivative, after intravenous and oral administration to rats: hepatic and intestinal first-pass effects. *Life Sci* 70:1299–1315.
68. Kaneda N and Yokokura T (1990) Nonlinear pharmacokinetics of CPT-11 in rats. *Cancer Res* 50:1721–1725.
69. Satterwhite JH and Boudinot FD (1988) High-performance liquid chromatographic determination of ketoprofen and naproxen in rat plasma. *J Chromatogr B: Biomed Sci Appl* 431:444–449.
70. Lee MH, Bae SK, Kim EJ, Kim YG, Kim S-O, Lee DH, Lim H, Yoo S-E, and Lee MG (2003) Dose-independent pharmacokinetics of a new neuroprotective agent for ischemia-reperfusion damage, KR-31543, after

intravenous and oral administration to rats: hepatic and intestinal first-pass effects. *J Pharm Sci* 92:190-201.

71. Katashima M, Yamamoto K, Sugiura M, Sawada Y, and Iga T (1995) Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic study of proton pump inhibitors, omeprazole and lansoprazole in rats. *Drug Metab Dispos* 23:718-723.
72. Seo M-K, Lee S-H, Choi Y-J, Jeong Y-N, Lee S-H, Kim I-C, and Lee Y-H (1996) Pharmacokinetics of LB20304, a new fluoroquinolone, in rats and dogs. *Arch Pharmacol Res* 19:359.
73. Kim YW, Kang HE, Lee MG, Hwang SJ, Kim SC, Lee CH, and Kim SG (2009) Liquiritigenin, a flavonoid aglycone from licorice, has a choleric effect and the ability to induce hepatic transporters and phase-II enzymes. *Am J Physiol: Gastrointest Liver Physiol* 296:G372-G381.
74. Milesi-Hallé A, Hendrickson HP, Laurenzana EM, Gentry WB, and Owens SM (2005) Sex- and dose-dependency in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of (+)-methamphetamine and its metabolite (+)-amphetamine in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 209:203-213.
75. Kim MM, Lee SH, Lee MG, Hwang SJ, and Kim CK (1995) Pharmacokinetics of methotrexate after intravenous and intramuscular injection of methotrexate bearing positively charged liposomes to rats. *Biopharm Drug Dispos* 16:279-293.
76. Wargin W, Patrick K, Kilts C, Gualtieri C, Ellington K, Mueller R, Kraemer G, and Breese G (1983) Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 226:382-386.
77. Kotegawa T, Laurijssens BE, von Moltke LL, Cotreau MM, Perloff MD, Venkatakrishnan K, Warrington JS, Granda BW, Harmatz JS, and Greenblatt DJ (2002) In vitro, pharmacokinetic, and pharmacodynamic interactions of ketoconazole and midazolam in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 302:1228-1237.
78. Choi YH, Lee YS, Lee MG, Kim TK, and Lee B-Y (2010a) Pharmacokinetics of mirodenafil, a new erectogenic, and its metabolite, SK3541, in rats: involvement of CYP1A1/2, 2B1/2, 2D subfamily, and

- 3A1/2 for the metabolism of both mirodenafil and SK3541. *J Pharm Pharm Sci* 13:93-106.
79. Siefert H, Domdey-Bette A, Henninger K, Hucke F, Kohlsdorfer C, and Stass H (1999) Pharmacokinetics of the 8-methoxyquinolone, moxifloxacin: a comparison in humans and other mammalian species. *J Antimicrob Chemother* 43:69-76.
 80. Choi J-S, Choi B-C, and Kang KW (2009) Effect of resveratrol on the pharmacokinetics of oral and intravenous nicardipine in rats: possible role of P-glycoprotein inhibition by resveratrol. *Pharmazie* 64:49-52.
 81. Plowchalk DR, Andersen ME, and Donald deBethizy J (1992) A physiologically based pharmacokinetic model for nicotine disposition in the Sprague-Dawley rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 116:177-188.
 82. Choi YH and Lee MG (2012) Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between nifedipine and metformin in rats: competitive inhibition for metabolism of nifedipine and metformin by each other via CYP isozymes. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems* 42:483-495.
 83. Lee SJ, Bae SK, Lee MG, Kwon JW, You M, and Lee DC (2005) Pharmacokinetic interaction between 5-[2-propyloxy-5-(1-methyl-2-pyrrolidinylethylamididosulfonyl)-phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo (4, 3-d) pyrimidine-7-one (DA-8159) and nitroglycerin in rats. *J Pharm Pharmacol* 57:1397-1405.
 84. Galtier P, Charpentreau J-L, Alvinerie M, and Labouche C (1979) The pharmacokinetic profile of ochratoxin A in the rat after oral and intravenous administration. *Drug Metab Dispos* 7:429-434.
 85. Jeong DW, Kim YH, Kim HH, Ji HY, Yoo SD, Choi WR, Lee SM, Han CK, and Lee HS (2007) Dose linear pharmacokinetics of oleanolic acid after intravenous and oral administration in rats. *Biopharm Drug Dispos* 28:51-57.
 86. Lee DY, Lee MG, Shin HS, and Lee I (2007) Changes in omeprazole pharmacokinetics in rats with diabetes induced by alloxan or streptozotocin: Faster clearance of omeprazole due to induction of hepatic

- CYP1A2 and 3A1. *J Pharm Pharm Sci* 10:420–433.
87. Chan S, Edwards SR, Wyse BD, and Smith MT (2008) Sex differences in the pharmacokinetics, oxidative metabolism and oral bioavailability of oxycodone in the Sprague Dawley rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 35:295–302.
 88. Li X and Choi J-S (2007) Effect of genistein on the pharmacokinetics of paclitaxel administered orally or intravenously in rats. *Int J Pharm* 337:188–193.
 89. Hurh E, Lee EJ, Lee AK, Kim YG, Kim SH, Kim SG, and Lee MG (2000) Effects of enzyme inducers or inhibitors on the pharmacokinetics of intravenous parathion in rats. *Biopharm Drug Dispos* 21:193–204.
 90. Ji Y, Kuo Y, and Morris ME (2005) Pharmacokinetics of dietary phenethyl isothiocyanate in rats. *Pharm Res* 22:1658–1666.
 91. Dallas CE, Chen XM, Muralidhara S, Varkonyi P, Tackett RL, and Bruckner JV (1995) Physiologically based pharmacokinetic model useful in prediction of the influence of species, dose, and exposure route on perchloroethylene pharmacokinetics. *J Toxicol Environ Health* 44:301–317.
 92. Olsen GW, Chang S-C, Noker PE, Gorman GS, Ehresman DJ, Lieder PH, and Butenhoff JL (2009) A comparison of the pharmacokinetics of perfluorobutanesulfonate (PFBS) in rats, monkeys, and humans. *Toxicology* 256:65–74.
 93. Bowdle T, Neal G, Levy R, and Heimbach D (1980) Phenytoin pharmacokinetics in burned rats and plasma protein binding of phenytoin in burned patients. *J Pharmacol Exp Ther* 213:97–99.
 94. Nolting A, Costa TD, Vistelle R, Rand KH, and Derendorf H (1996) Determination of free extracellular concentrations of piperacillin by microdialysis. *J Pharm Sci* 85:369–372.
 95. Watanabe T, Kusuhara H, Maeda K, Kanamaru H, Saito Y, Hu Z, and Sugiyama Y (2010) Investigation of the rate-determining process in the hepatic elimination of HMG-CoA reductase inhibitors in rats and humans. *Drug Metab Dispos* 38:215–222.
 96. Watanabe T, Kusuhara H, Maeda K, Shitara Y, and Sugiyama Y (2009)

- Physiologically-based-pharmacokinetic-modeling to predict transporter-mediated clearance and distribution of pravastatin in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 328:652-662.
97. Cockshott I, Douglas E, Plummer G, and Simons P (1992) The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems* 22:369-375.
 98. Lin HS, Yue BD, and Ho PC (2009) Determination of pterostilbene in rat plasma by a simple HPLC UV method and its application in pre clinical pharmacokinetic study. *Biomed Chromatogr* 23:1308-1315.
 99. Jagannath K, Chaluvadi MR, Mullangi R, Mamidi NR, and Srinivas NR (2004) Intravenous pharmacokinetics, oral bioavailability and dose proportionality of ragaglitazar, a novel PPAR dual activator in rats. *Biopharm Drug Dispos* 25:323-328.
 100. Huang S-M, Tsai T-R, Yeh P-H, and Tsai T-H (2005) Measurement of unbound ranitidine in blood and bile of anesthetized rats using microdialysis coupled to liquid chromatography and its pharmacokinetic application. *J Chromatogr A* 1073:297-302.
 101. Nagae S, Ushijima M, Hatono S, Imai J, Kasuga S, Matsuura H, Itakura Y, and Higashi Y (1994) Pharmacokinetics of the garlic compound S-allylcysteine. *Planta Med* 60:214-217.
 102. Fura A, Khanna A, Vyas V, Koplowitz B, Chang S-Y, Caporuscio C, Boulton D, Christopher L, Chadwick K, and Hamann L (2009) Pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor saxagliptin in rats, dogs, monkeys and clinical projections. *Drug Metab Dispos*.
 103. Shin HS, Bae SK, and Lee MG (2006) Pharmacokinetics of sildenafil after intravenous and oral administration in rats: hepatic and intestinal first-pass effects. *Int J Pharm* 320:64-70.
 104. Kim EJ, Bae SK, Kim HJ, Kim YG, Kim SO, Lee DH, Lim H, and Lee MG (2003) Dose independent pharmacokinetics of a candidate for diabetic neuropathy, SR 4668, after intravenous and oral administration to rats: Intestinal first pass effect. *J Pharm Sci* 92:1112-1124.
 105. Dixon C, Saynor D, Andrew P, Oxford J, Bradbury A, and Tarbit M

- (1993) Disposition of sumatriptan in laboratory animals and humans. *Drug Metab Dispos* 21:761-769.
106. Yang SH, Suh JH, and Lee MG (2010) Pharmacokinetic interaction between tamoxifen and ondansetron in rats: non-competitive (hepatic) and competitive (intestinal) inhibition of tamoxifen metabolism by ondansetron via CYP2D subfamily and 3A1/2. *Cancer Chemother Pharmacol* 65:407.
107. Lee JH, Cho YK, Jung YS, Kim YC, and Lee MG (2008) Effects of *Escherichia coli* lipopolysaccharide on telithromycin pharmacokinetics in rats: inhibition of metabolism via CYP3A. *Antimicrob Agents Chemother* 52:1046-1051.
108. Oh E, Bae S, Kwon J, You M, Lee D, and Lee M (2007) Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of inhibition of terazosin metabolism via CYP3A1 and/or 3A2 by DA 8159, an erectogenic, in rats. *Br J Pharmacol* 151:24-34.
109. Choi MR, Kwon MH, Cho YY, Choi HD, Kim YC, and Kang HE (2014) Pharmacokinetics of tolbutamide and its metabolite 4 hydroxy tolbutamide in poloxamer 407 induced hyperlipidemic rats. *Biopharm Drug Dispos* 35:264-274.
110. Bae SK, Lee DY, Lee AK, Kwon JW, Lee I, Chung S-J, Kim SG, Shim C-K, and Lee MG (2004a) Effects of cysteine on the pharmacokinetics of intravenous torasemide in rats with protein-calorie malnutrition. *J Pharm Sci* 93:2388-2398.
111. Löscher W (1978) Serum protein binding and pharmacokinetics of valproate in man, dog, rat and mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 204:255-261.
112. Manitpisitkul P and Chiou WL (1993) Intravenous verapamil kinetics in rats: marked arteriovenous concentration difference and comparison with humans. *Biopharm Drug Dispos* 14:555-566.
113. Covell DG, Abbrecht PH, and Berman M (1983) The effect of hepatic uptake on the disappearance of warfarin from the plasma of rats: A kinetic analysis. *J Pharmacokinetic Biopharm* 11:127-145.

Abstract

Determination of the last sampling time for accurate estimation of AUMC in model independent pharmacokinetic analysis

Young-Jae Im

Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy

The Graduate School

Seoul National University

The most important parameters in pharmacokinetics are Clearance (CL) and Volume of distribution (V_{ss}). Since these values can be calculated by noncompartmental analysis of AUC and AUMC calculated from pharmacokinetic experiments, it is very important to obtain AUC and AUMC correctly. In the bioequivalence guideline of the FDA and the EMA, it is recommended to set the last sampling time when the ratio of AUC to the last sampling time ($AUC_{0-t_{last}}$) divided by the total AUC ($AUC_{0-\infty}$) is over 0.8. However, since there is no standard for the AUMC, we try to find

the last sampling time to obtain the pharmacokinetically meaningful AUMC value.

AUC and AUMC can be obtained by integrating the concentration equation over time of the compartmental model. The AUC_{ratio} value, which is the ratio of $AUC_{0-t_{last}}$ to AUC_{0-inf} , and the $AUMC_{ratio}$ value, which is the ratio of $AUMC_{0-t_{last}}$ and $AUMC_{0-inf}$, can be obtained and mathematically formulated for 1-compartment model and 2-compartment model, respectively. And the correlation of $AUMC_{ratio}$ value according to AUC_{ratio} value could be obtained. The relationship for the 1-compartment model was clear, but the formula for the 2-compartment model required data for the actual drug, requiring A, B, alpha, and beta values corresponding to the pharmacokinetic properties of each drug. The PK data for the drug were obtained from several papers and digitized through the time-concentration curve for IV injection. A, B, alpha, and beta values were obtained by 2-compartmental model analysis of the obtained data, and this value was substituted into the above equation to confirm the correlation of $AUMC_{ratio}$ value according to AUC_{ratio} value.

The parameters involved in the extrapolation equation of AUMC is the C_{last} value and the slope value (λ) at that part. Assuming that these two parameters have an error of $\pm 20\%$, the last sampling time, which makes the difference between the AUMC obtained by extrapolation and the theoretical AUMC calculated within 10%, is within 3.21 times of the half-life in the 1-compartment model, In the

2-compartment model using 12 drugs, the half-life time was 3.00 (\pm 0.190) times.

PBPK modeling of about 100 drugs was performed to reflect the characteristics of the real body, and thus the range of physiologically possible λ could be obtained. We simulated the change of AUMC value for each model drugs in these slope range.

According to the above simulation, the last sampling time varies depending on the model, but it should be about three to four times longer than the half-life. Also, for more accurate estimation, we can increase the number of model drugs in a multi-compartment model and simulate the change of $AUMC_{ratio}$ by assuming a situation when blood sample is actually sampled in clinical practice.

keywords : AUMC, Volume of Distribution, Clearance, PBPK modeling, Compartment model
Student Number : 2017-28870