



Физиологически обоснованное моделирование фармакокинетики: прошлое, настоящее, будущее (обзор)

Н. С. Багаева¹✉, Е. И. Евтюхина¹, Д. С. Щелгачева¹, М. О. Попова¹,
О. А. Арчакова¹, Т. Н. Комаров^{1,2}, А. Н. Марченко³, Е. А. Малашенко³, И. Е. Шохин^{1,4}

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики» (ООО «ЦФА»). 117638, Россия, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 8

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, литера А

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ). 115409, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 31

✉ Контактное лицо: Багаева Наталья Сергеевна. E-mail: n.bagaeva@cpha.ru

ORCID: Н. С. Багаева – <https://orcid.org/0000-0001-7496-8186>;
Е. И. Евтюхина – <https://orcid.org/0009-0007-3274-7845>;
Д. С. Щелгачева – <https://orcid.org/0000-0003-4894-7001>;
М. О. Попова – <https://orcid.org/0009-0008-1688-1902>;
О. А. Арчакова – <https://orcid.org/0000-0001-6621-1060>;
Т. Н. Комаров – <https://orcid.org/0000-0001-8354-7877>;
А. Н. Марченко – <https://orcid.org/0009-0008-6963-6919>;
Е. А. Малашенко – <http://orcid.org/0000-0002-4183-7822>;
И. Е. Шохин – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Статья поступила: 12.08.2025

Статья принята в печать: 24.09.2025

Статья опубликована: 24.09.2025

Резюме

Введение. Физиологически обоснованное моделирование фармакокинетики представляет собой метод, позволяющий предсказывать распределение лекарственных веществ в организме на основе анатомических и физиологических параметров. Данное направление получило широкое распространение лишь с развитием вычислительных технологий. Сегодня РВРК активно используется регуляторными агентствами для оптимизации клинических исследований и сокращения числа экспериментов на животных.

Текст. РВРК-модели представляют организм как систему взаимосвязанных компартментов, соответствующих органам и тканям. Описываются три основных типа моделей: полноценная (Full РВРК), обеспечивающая максимальную точность за счет детализации; усеченная (Reduced РВРК), снижающая вычислительную сложность; и гибридная (Hybrid РВРК), сочетающая оба подхода для баланса между точностью и эффективностью. Подробно рассмотрены ключевые параметры для построения моделей: физико-химические свойства веществ (LogP, pKa, растворимость), физиологические параметры (объемы органов, скорость кровотока, активность ферментов и мембранных транспортных белков) и фармакокинетические параметры (объем распределения, клиренс). Особое внимание уделяется модели всасывания и транзита Гордона Амидона (CAT/ACAT) и её интеграции в РВРК-моделирование. Приведены процедуры обеспечения надежности моделей: калибровка (настройка параметров), валидация (оценка предсказательной способности), квалификация (подтверждение пригодности для конкретной цели) и верификация (проверка математической корректности). Описаны статистические метрики для оценки точности. Представлен обзор популярного программного обеспечения для РВРК-моделирования, такого как GastroPlus, Simcyp, PK-Sim, SimBiology и Mrgsolve, с указанием их основных преимуществ и областей применения в фармацевтической индустрии и академических исследованиях.

Заключение. РВРК-моделирование находится на пороге новой эры, где его применение выйдет за рамки традиционной фармакокинетики, став неотъемлемой частью цифровой медицины, биотехнологий и прецизионной терапии. В перспективе такие технологии смогут не только предсказывать поведение лекарств в организме, но и стать основой для виртуальных клинических испытаний, что коренным образом изменит подход к разработке и применению лекарственных средств.

© Багаева Н. С., Евтюхина Е. И., Щелгачева Д. С., Попова М. О., Арчакова О. А., Комаров Т. Н., Марченко А. Н., Малашенко Е. А., Шохин И. Е., 2025

© Bagaeva N. S., Evtyukhina E. I., Shchegacheva D. S., Popova M. O., Archakova O. A., Komarov T. N., Marchenko A. N., Malashenko E. A., Shohin I. E., 2025

Ключевые слова: физиологически обоснованное моделирование фармакокинетики, PBPK, абсорбция, распределение

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Н. С. Багаева, Е. И. Евтюхина – сбор информации, ее анализ, написание текста статьи. Н. С. Багаева, Е. И. Евтюхина, Д. С. Щелгачева, М. О. Попова, О. А. Арчакова, Т. Н. Комаров, А. Н. Марченко, Е. А. Малашенко, И. Е. Шохин – участие в обсуждении текста статьи.

Для цитирования: Багаева Н. С., Евтюхина Е. И., Щелгачева Д. С., Попова М. О., Арчакова О. А., Комаров Т. Н., Марченко А. Н., Малашенко Е. А., Шохин И. Е. Физиологически обоснованное моделирование фармакокинетики: прошлое, настоящее, будущее. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(4). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2183>

Physiologically-based pharmacokinetic modeling: past, present and future (review)

Natalia S. Bagaeva¹✉, Elena I. Evtyukhina¹, Dana S. Shchelgacheva¹, Mariia O. Popova¹, Olga A. Archakova¹, Timofey N. Komarov^{1,2}, Anna N. Marchenko³, Evgeniya A. Malashenko³, Igor E. Shohin^{1,4}

¹ Limited Liability Company "Center of Pharmaceutical Analytics" (LLC "CPHA"). 8, Simferopolsky bulvar, Moscow, 117246, Russia

² Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

³ I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

⁴ National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute). 31, Kashirskoe shosse, Moscow, 115409, Russia

✉ **Corresponding author:** Natalia S. Bagaeva. **E-mail:** n.bagaeva@cpha.ru

ORCID: Natalia S. Bagaeva – <https://orcid.org/0000-0001-7496-8186>;
Elena I. Evtyukhina – <https://orcid.org/0009-0007-3274-7845>;
Dana S. Shchelgacheva – <https://orcid.org/0000-0003-4894-7001>;
Mariia O. Popova – <https://orcid.org/0009-0008-1688-1902>;
Olga A. Archakova – <https://orcid.org/0000-0001-6621-1060>;
Timofey N. Komarov – <https://orcid.org/0000-0001-8354-7877>;
Anna N. Marchenko – <https://orcid.org/0009-0008-6963-6919>;
Evgeniya A. Malashenko – <http://orcid.org/0000-0002-4183-7822>;
Igor E. Shohin – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Received: 12.08.2025

Accepted: 24.09.2025

Published: 24.09.2025

Abstract

Introduction. Physiologically-based pharmacokinetic modelling is a method that allows predicting the distribution of drugs in the body based on anatomical and physiological parameters. This approach has become widespread only with the development of computing technologies. Today PBPK is actively used by regulatory agencies to optimize clinical trials and reduce the number of animal experiments.

Text. PBPK models represent the body as a system of interconnected compartments corresponding to organs and tissues. Three main types of models are described: Full PBPK, which maximizes accuracy at the expense of detail; Reduced PBPK, which reduces computational complexity; Hybrid PBPK, which combines both approaches to balance accuracy and efficiency. Key parameters for model building are discussed in detail: physicochemical properties of substances (LogP, pKa, solubility), physiological parameters (organ volumes, blood flow, enzyme activity and membrane transport proteins) and pharmacokinetic parameters (volume of distribution, clearance). Special attention is given to the Gordon Amidon absorption and transit model (CAT/ACAT) and its integration into PBPK modeling. Procedures for model reliability are given calibration (parameter tuning), validation (assessment of predictive ability), qualification (confirmation of fitness for purpose), and verification (verification of mathematical correctness). Statistical metrics for assessing accuracy are described. An overview of popular PBPK modeling software such as GastroPlus, Simcyp, PK-Sim, SimBiology, and Mrgsolve is presented, highlighting their main advantages and applications in the pharmaceutical industry and academic research.

Conclusion. PBPK modeling is on the threshold of a new era where its application will go beyond traditional pharmacokinetics, becoming an integral part of digital medicine, biotechnology and precision therapeutics. In the future, such technologies will not only be able to predict the behavior of drugs in the body, but also become the basis for virtual clinical trials, which will fundamentally change the approach to drug development and application.

Keywords: physiologically-based pharmacokinetic modeling, PBPK, absorption, distribution

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Natalia S. Bagaeva, Elena I. Evtyukhina – collection of information, its analysis, writing the text of the article. Natalia S. Bagaeva, Elena I. Evtyukhina, Dana S. Shchelgacheva, Mariia O. Popova, Olga A. Archakova, Timofey N. Komarov, Anna N. Marchenko, Evgeniya A. Malashenko, Igor E. Shohin participated in the discussion of the text of the article.

ВВЕДЕНИЕ

Физиологически обоснованное моделирование фармакокинетики (physiologically-based pharmacokinetic modeling, PBPK modeling) представляет собой метод, позволяющий предсказывать распределение лекарственных веществ в организме на основе анатомических и физиологических параметров. В отличие от классических фармакокинетических моделей, PBPK учитывает индивидуальные особенности изучаемой популяции, что делает его незаменимым в разработке новых препаратов, оценке лекарственных взаимодействий и персонализированной медицине.

Аббревиатура «PBPK modeling» в русскоязычной научной литературе зачастую интерпретируется как «физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование» [1]. Данная лингвистическая конструкция акцентирует методологический аспект, определяя вид моделирования (фармакокинетическое), базовые принципы которого основаны на физиологических данных.

Вместе с тем с точки зрения строгой лингвистической и терминологической точности более корректным представляется вариант перевода «физиологически обоснованное моделирование фармакокинетики». Данная формулировка семантически точнее передает исходный английский термин, поскольку объектом управления (моделирования) является фармакокинетика, а определение «физиологически обоснованное» характеризует используемый для этого метод, основанный на физиологических принципах и параметрах.

Первое упоминание о PBPK-модели появилось в 1937 году [2]. Она представляла собой простую пятикамерную модель, описывающую кровеносную систему, «депо» препарата, объем жидкости, выведение через почки и инактивацию в тканях [3]. В 1960-х годах Бишофф и Дедрик разработали ряд моделей PBPK, в частности для противораковых препаратов [4]. Физиологически обоснованное моделирование фармакокинетики применялось как в доклинических исследованиях, так и в области охраны окружающей среды [5–7].

Данное направление получило широкое распространение лишь с развитием вычислительных технологий. Сегодня PBPK активно используется регулятор-

ными агентствами^{1,2} для оптимизации клинических исследований и сокращения числа экспериментов на животных.

МЕТОДОЛОГИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

PBPK-модели представляют организм как систему взаимосвязанных компартментов (камер), соответствующих органам и тканям (печень, почки, желудочно-кишечный тракт, мозг). Каждый компартмент описывается объемом ткани, скоростью кровотока и коэффициентами распределения.

PBPK-модели можно разделить на три основные конфигурации (рисунок 1):

1. Полноценная модель (Full PBPK). Предполагает детальное математическое описание физиологии человека, включающее 12–15 анатомически и физиологически обоснованных компартментов (печень, почки, жировая ткань и др.). Такой подход учитывает специфику распределения, метаболизма и выведения веществ в каждой ткани, что повышает точность прогнозирования концентрации лекарственного препарата в целевых органах и зонах его действия, а также позволяет моделировать сложные фармакокинетические профили, включая нелинейное распределение, насыщаемый метаболизм и органоспецифическую токсичность. Углубленная детализация процессов фармакокинетики особенно важна на поздних этапах разработки лекарств, когда требуется оценить влияние патологий (например, печеночной или почечной недостаточности) на фармакокинетику, выбрать режим дозирования для особых групп пациентов, определить эффект лекарственных взаимодействий за счет учета тканеспецифичного метаболизма (например, CYP450 в печени) [8–13]. Применение Full PBPK целесообразно в задачах, где критична максимальная точность прогнозирования, так как она требует больших вычислительных ресурсов и обширных входных данных, не всегда доступных для исследователей.

¹ Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpbk-modelling-simulation-scientific-guideline>. Accessed: 30.07.2025.

² Guidance for Industry. Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses – Format and Content. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/physiologically-based-pharmacokinetic-analyses-format-and-content-guidance-industry>. Accessed: 29.07.2025.

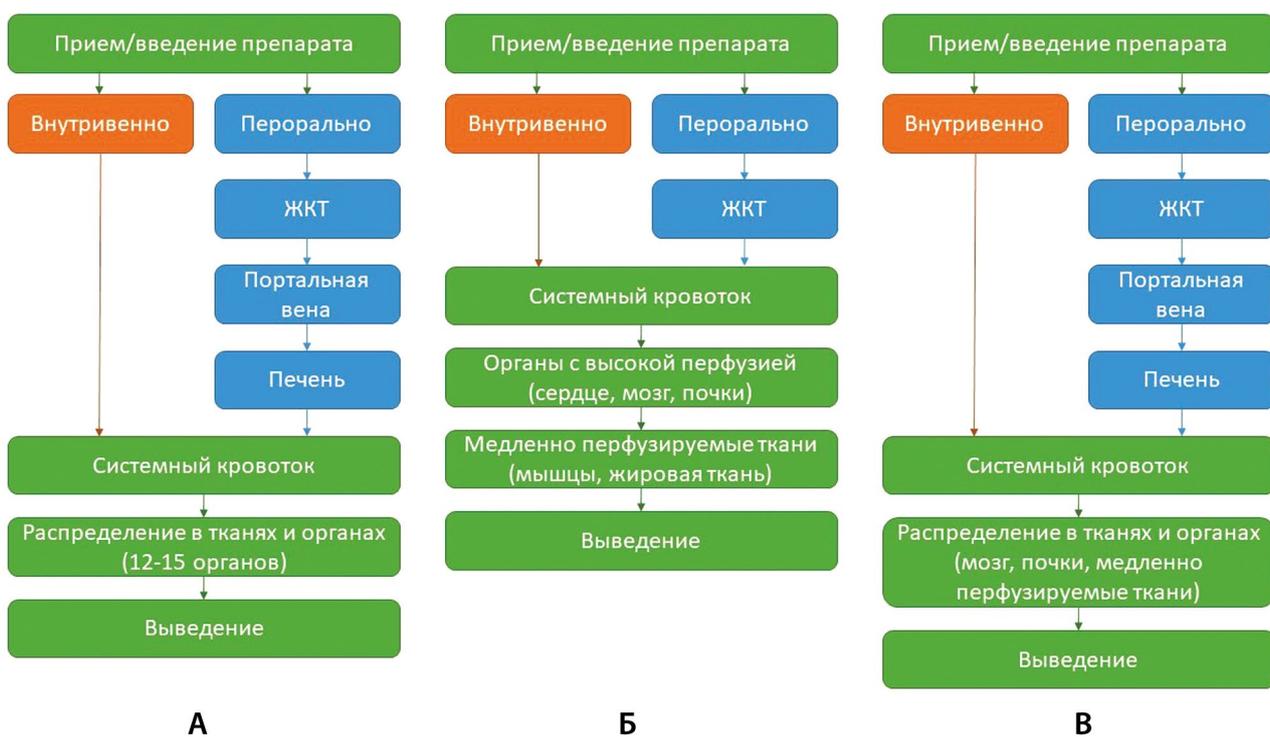


Рисунок 1. Блок-схемы полноценной (А), усеченной (Б) и гибридной (В) РВРК-моделей с указанием ключевых параметров

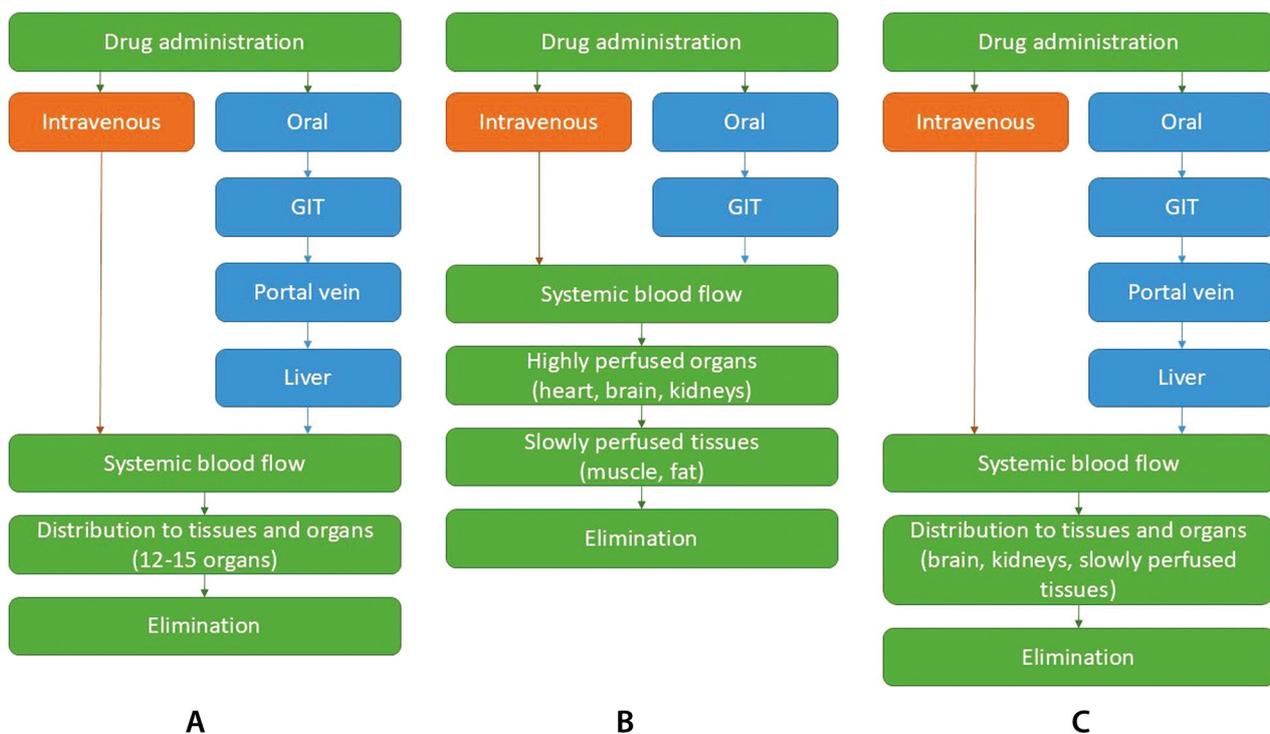


Figure 1. Block diagrams of full (A), reduced (B), and hybrid (C) PBPK models with key parameters indicated

2. Усеченная модель (Reduced PBPK). Отличительной особенностью данной модели является объединение ключевых органов со схожими физико-химическими и физиологическими свойствами в общие компартменты. Это позволяет значительно снизить вычислительную сложность модели, сохраняя при этом ключевые фармакокинетические закономерности. Такой подход особенно полезен в условиях ограниченных экспериментальных данных, когда детальное описание всех тканей невозможно или нецелесообразно. Несмотря на упрощение, усеченная модель сохраняет предиктивную способность полноценной модели, что делает ее эффективным инструментом для скрининга лекарственных препаратов при их разработке, оценки токсикологических рисков и других задач, где критически важна скорость выполнения расчетов [14–15].

3. Гибридная модель (Hybrid PBPK). Использование PBPK-модели с детализированным описанием критически важных органов (например, печень, почки, сердце и др.) в сочетании с упрощенным представлением процессов, происходящих в остальных тканях, позволяет эффективно сконцентрировать вычислительные ресурсы и научный интерес на конкретной физиологической системе. При исследовании гепатотоксичности можно детально смоделировать процессы метаболизма и распределения веществ в печени, в то время как остальные органы описываются агрегированными параметрами [16]. Такой подход обеспечивает баланс между точностью прогнозирования и вычислительной эффективностью, что осо-

бенно важно при оценке токсикологических рисков или фармакокинетики лекарственных средств. Существуют комбинации PBPK- и фармакодинамических моделей (PBPK-PD), а также модели количественной системной фармакологии (QSP) [17–21].

Подробные сравнительные характеристики типов PBPK-моделей приведены в таблице 1.

Основное уравнение, описывающее изменение концентрации вещества в i -м органе:

$$V_i \frac{dC_i}{dt} = Q_i(C_{in} - C_{out}) - CL_{int,i} \cdot C_{out} + T_{act} - T_{pass},$$

где V_i – объем органа; Q_i – скорость кровотока; C_{in} – концентрация на входе в орган; C_{out} – концентрация на выходе из органа; CL_{int} – внутренний клиренс; T_{act} – уравнение, описывающее активный транспорт вещества; T_{pass} – уравнение, описывающее пассивный транспорт вещества.

В неэлиминирующих тканях изменение количества лекарственного препарата описывается уравнением, где производная концентрации по времени равна разности между скоростью поступления и скоростью элиминации вещества [22]:

$$V_T \frac{dC_T}{dt} = Q_T \cdot C_A - Q_T \cdot C_{VT},$$

$$C_{VT} = \frac{C_T}{K_p / \left[\frac{C_B}{C_p} \right]},$$

Таблица 1. Сравнительные характеристики PBPK-моделей

Table 1. Comparative characteristics of PBPK models

Критерий Criteria	Полноценные модели Full PBPK models	Усеченные модели Reduced PBPK models	Гибридные модели Hybrid PBPK models
Сложность структуры Complexity of structure	12–15 компартментов (органы + ткани) 12–15 compartments (organs + tissues)	4–6 обобщенных компартментов 4–6 generalized compartments	Комбинация с фармакодинамическими/QSP-моделями Combination with pharmacodynamic/QSP models
Математический аппарат Mathematical framework	Система дифференциальных уравнений для каждого органа System of differential equations for each organ	Упрощенные уравнения баланса масс Simplified mass balance equations	Интеграция с фармакодинамическими уравнениями Integration with pharmacodynamic equations
Входные параметры Input parameters	<ul style="list-style-type: none"> Физико-химические свойства препарата. Физиологические данные по каждому органу Physicochemical properties of the drug. Physiological data for each organ 	<ul style="list-style-type: none"> Ключевые фармакокинетические параметры. Усредненные физиологические данные Main pharmacokinetic parameters. Averaged physiological data 	<ul style="list-style-type: none"> Данные <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i>. Биомаркеры фармакодинамики <i>In vitro</i>, <i>in vivo</i> data. Pharmacodynamic biomarkers
Вычислительная нагрузка Computational load	Высокая High	Низкая Low	Зависит от сложности связанных с моделью компонентов Depends on the complexity of the linked model components

Критерий Criteria	Полноценные модели Full PBPK models	Усеченные модели Reduced PBPK models	Гибридные модели Hybrid PBPK models
Точность прогноза Prediction accuracy	Высокая для тканеспецифичного распределения High for tissue-specific distribution	Ограничена для сложных сценариев Limited for complex scenarios	Оптимальна для ФК/ФД-анализа Optimal for PK/PD analysis
Примеры программного обеспечения Software examples	<ul style="list-style-type: none"> • PK-Sim®. • Simcyp® 	<ul style="list-style-type: none"> • Библиотеки R/Python. • MATLAB PBPK Toolbox • R/Python libraries. • MATLAB PBPK Toolbox 	<ul style="list-style-type: none"> • GastroPlus® • Certara QSP Platform
Время разработки Development time	2–4 недели за счет длительной параметризации 2–4 weeks due to long parameterization	До 1 недели Up to 1 week	1–3 недели 1–3 weeks
Регуляторное признание Regulatory acceptance	FDA/EMA (для сложных случаев лекарственного взаимодействия, педиатрии) FDA/EMA (for complex cases like drug-drug interactions, pediatrics)	Ограниченное (преимущественно для внутренних решений) Limited (primary for internal decision making)	Растет (особенно для QSP-интеграции) Growing (especially for QSP integration)
Ограничения Limits	<ul style="list-style-type: none"> • Длительная калибровка. • Необходимость большого объема входных данных • Long calibration. • Need for a large input data 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая вероятность неточных результатов при моделировании препаратов с нелинейной фармакокинетикой. • Неспособность предсказывать концентрации в отдельных органах • High probability of inaccurate results when modeling drugs with nonlinear pharmacokinetics. • Inability to predict concentrations in specific organs 	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие экспериментальных данных для калибровки всех компонентов • Перепараметризация • Сложность взаимной интеграции • Lack of experimental data for calibrating all components. • Over-parameterization. • Complexity of mutual integration

где V – объем; Q – скорость кровотока; C – концентрация; K_p – коэффициент тканевого распределения; T – ткани; A – артериальная кровь; B – кровь; P – плазма; v – венозная кровь.

В тканях, подверженных элиминации, изменение количества лекарственного препарата описывается уравнением [23]:

$$V_T \frac{dC_T}{dt} = Q_T \cdot C_A - Q_T \cdot C_{VT} - CL_{int,u} \cdot C_{VT,u}$$

где V – объем; Q – скорость кровотока; C – концентрация; CL_{int} – собственный клиренс соединения; T – ткани; A – артериальная кровь; v – венозная кровь; u – несвязанная.

Вышеописанные модели успешно описывают фармакокинетические профили концентраций в плазме и тканях при внутривенном введении. В случае перорального приема, требующего учета дополнительных факторов, мировое научное сообщество предлагает ряд моделей абсорбции различной степени сложности [24–26].

МОДЕЛЬ ГОРДОНА АМИДОНА ДЛЯ ВСАСЫВАНИЯ В КИШЕЧНИКЕ И ЕЕ ИНТЕГРАЦИЯ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

SAT-модель, разработанная Гордоном Амидоном [27], представляет собой механистический подход к прогнозированию всасывания пероральных лекарственных средств, учитывающий:

- анатомическую сегментацию ЖКТ. Модель разделяет желудочно-кишечный тракт на 7 компартментов (желудок + 6 кишечных сегментов);
- фиксированные геометрические параметры всех компартментов;
- усредненные значения pH среды.

Математический аппарат SAT-модели включает в себя линейные дифференциальные уравнения 1-го порядка, постоянные коэффициенты переноса между отделами с упрощенным описанием растворения (нулевой или первый порядок).

Появление Advanced CAT-модели (ACAT-модели) отразило переход от упрощенных фармакокинетических моделей к истинно физиологическому моделированию (таблица 2) [28–29]. Такие модели включают в себя нелинейные уравнения с обратными связями, переменные коэффициенты транзита [в зависимости от объема содержимого камеры, характера пищи, индивидуальных особенностей моторики (например, популяция с патологией)], а также модифицированную модель растворения Нойеса – Уитни с поправкой на истинную площадь поверхности частиц, локальную вязкость среды и наличие поверхностно-активных веществ [30]. Ключевое преимущество ACAT-модели – способность предсказывать не только «усредненное» всасывание, но и его вариабельность в различных популяциях, что критично для современных задач персонализированной медицины.

Г. Амидон заложил фундамент для механистического моделирования всасывания лекарственных средств, которое стало неотъемлемой частью РВРК. Разработанные им модели остаются «золотым стандартом» для перорального всасывания, но требуют адаптации к новым научным вызовам. Их преимущество заключается в механистической прозрачности, что делает их незаменимыми для разработки сложных препаратов-«дженериков»; также они продолжают влиять на регуляторные решения (использование биофармацевтической системы классификации в рамках процедуры «биовейвер»^{1, 2, 3, 4}).

Ключевые параметры для построения РВРК-моделей

1. Физико-химические параметры лекарственного средства, которые определяют поведение лекарственного препарата в биологических средах:

¹ ICH M13A Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms. Step 5. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpc-modelling-simulation-scientific-guideline>. Accessed: 25.07.2025.

² ICH M9 on biopharmaceutics classification system based biowaivers. Scientific guideline. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-scientific-guideline>. Accessed: 25.07.2025.

³ M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers. GUIDANCE DOCUMENT. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers>. Accessed: 29.07.2025.

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» (в редакциях решений Совета Евразийской экономической комиссии от 04.09.2020 № 67, от 15.02.2023 № 22, от 12.04.2024 № 30). Доступен по: <https://docs.cntd.ru/document/456026107>. Ссылка активна на 29.07.2025.

- коэффициент распределения октанол/вода (LogP), характеризует липофильность изучаемого вещества и его способность проникать через клеточные мембраны;
- отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации кислоты (pKa), определяет степень ионизации молекулы при разных значениях pH, что критически важно для моделирования всасывания в желудочно-кишечном тракте;
- растворимость, влияет на биодоступность, особенно для лекарственных средств класса II и IV в биофармацевтической классификационной системе (БКС);
- коэффициент связывания с белками плазмы (fu) – доля несвязанного вещества с компонентами плазмы.

2. Параметры, описывающие физиологические процессы организма:

- объемы органов и тканей – поиск стандартных значения в специальных базах данных (например, Международная комиссия по радиационной защите (ICRP), PK-Sim Ontology)^{5, 6};
- скорости кровотока, определяют доставку лекарственного препарата к различным органам;
- уровень экспрессии метаболических ферментов (CYP3A4, CYP2D6 и др.);
- активность транспортных белков [Р-гликопротеин, белок резистентности к раку молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP)], которая влияет на распределение и выведение лекарственного средства.

3. Фармакокинетические параметры:

- объем распределения (V_d);
- общий клиренс (Cl);
- период полувыведения ($t_{1/2}$).

ПРОЦЕДУРЫ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ПРИГОДНОСТИ РВРК-МОДЕЛИ

Для обеспечения точности и надежности моделей необходимо проводить их калибровку, валидацию, квалификацию и верификацию. Данные процессы взаимосвязаны, но решают разные задачи.

Калибровка РВРК-модели. Калибровка – это процесс настройки параметров модели для соответствия экспериментальным данным. Для нее характерны следующие шаги.

Сбор данных. Литературный обзор физико-химических свойств лекарственного средства, данные *in vitro* / *in vivo*.

⁵ International Commission on Radiological Protection. Available at: <https://www.icrp.org>. Accessed: 04.08.2025.

⁶ PK-Sim Ontogeny Database Version 7.3. Available at: <https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/OSPSuite>. Documentation/blob/master/PK-Sim%20Ontogeny%20Database%20Version%207.3.pdf. Accessed: 04.08.2025.

Таблица 2. Сравнительная таблица САТ-модели и АСАТ-модели

Table 2. Comparison table of the CAT model and the ACAT model

Критерий Criteria	САТ-модель Compartmental Absorption and Transit	АСАТ-модель Advanced Compartmental Absorption and Transit	Физиологическое/ техническое обоснование различий Physiological/technical rationale for differences
Структура ЖКТ GIT structure	7 компартментов 7 compartments	Более 9 компартментов More than 9 compartments	АСАТ учитывает дополнительные зоны всасывания и метаболизма ACAT accounts for additional absorption and metabolism zones
Геометрические параметры Geometric parameters	Фиксированные диаметр/длина для всех сегментов Fixed diameter/length for all segments	Динамически изменяемые параметры Dynamically adjustable parameters	Учет индивидуальных анатомических вариаций и растяжения стенок Accounts for individual anatomical variations and GIT wall stretching
pH-профиль pH-profile	Усредненные фиксированные значения Averaged fixed values	Градиентные изменения + влияние пищи / лекарственных веществ Gradient changes + food/drugs effects	Реалистичное моделирование для pH-зависимых препаратов Realistic modeling for pH-dependent drugs
Кинетика транзита Transit kinetics	Постоянные скорости для всех сегментов Constant rates for all segments	Переменные коэффициенты (зависят от объема, пищи, патологий) Variable coefficients (depending on volume, food, pathologies)	Отражает реальную перистальтику Reflects real peristalsis
Моделирование растворения Dissolution modeling	Упрощенное (нулевой/первый порядок) Simplified (zero/first-order)	Модифицированное уравнение растворения Нойеса – Уитни с поправками Modified Noyes – Whitney equation with adjustments	Точность для субстанций II и IV классов БКС Accuracy for BCS Class II and IV substances
Учет пищи Food effects	Бинарный фактор (да/нет) Binary (yes/no)	Количественное влияние (белки, жиры, углеводы) Quantitative influence (proteins, fats, carbohydrates)	Прогноз пищевых эффектов Prediction of food effects
Пресистемный метаболизм Presystemic metabolism	Не учитывается Not considered	Детальное описание (СYP3A4 в энтероцитах, транспортеры – P-gp, BCRP) Detailed description (CYP3A4 in enterocytes, transporters – P-gp, BCRP)	Важно для лекарственных препаратов, обладающих данным критерием Important for drugs with this characteristic
Лимфатический транспорт Lymphatic transport	Отсутствует Absent	Специальный модуль для липофильных веществ Special module for lipophilic substances	Критично для препаратов с LogP > 5 Critical for drugs with LogP > 5
Валидация Validation	Требует только данных по плазменным концентрациям Requires only plasma concentration data	Данные растворения <i>in vitro</i> , кишечная проницаемость, эффект пищи In vitro dissolution data, intestinal permeability, food effect	Соответствие требованиям регуляторных органов (FDA/EMA) Compliance with regulatory requirements (FDA/EMA)
Вычислительная сложность Computational complexity	~10 дифференциальных уравнений, время расчета <1 минуты ~10 differential equations, computation time < 1 minute	>50 дифференциальных уравнений, время расчета 5–15 минут >50 differential equations, computation time 5–15 minutes	Требуются высокопроизводительные вычисления для популяционных исследований Requires high-performance computing for population studies

Построение базовой модели. Ввод необходимых компарментов, различных параметров в программное обеспечение.

Итеративная настройка параметров. Сравнение предсказаний модели с экспериментальными данными (например, концентрация в плазме). Корректировка параметров (например, клиренса, кажущегося объема распределения). Использование методов оптимизации (например, метод наименьших квадратов, байесовский анализ) [31, 32].

Проведение анализа чувствительности. Анализ влияния ключевых параметров на выходные данные (например, как изменение активности CYP3A4 влияет на площадь под фармакокинетической кривой). Выявление наиболее значимых параметров для дальнейшей валидации [33].

Валидация РВРК-модели. Для оценки адекватной предсказательной способности калиброванной ранее модели на данных, не участвовавших в процессе калибровки, требуется проведение внешней или внутренней валидации РВРК-модели.

К методам внутренней валидации относятся:

- кросс-валидация, предполагающая разделение исходного набора данных на обучающую и тестовую выборки;
- анализ остатков, направленный на выявление систематических отклонений в прогнозируемых значениях.

Внешняя валидация осуществляется с использованием независимых экспериментальных или клинических данных, включая сравнение с популяционными исследованиями (например, с учетом этнической принадлежности или возрастных различий), а также сравнение с альтернативными наборами данных, не связанных с исходной калибровкой. Такой подход позволяет оценить обобщающую способность модели и ее применимость в различных условиях.

Для количественной оценки точности РВРК-модели применяются графические и статистические методы. Среди графических подходов можно выделить сопоставление предсказанных и наблюдаемых концентраций (scatter plot), позволяющее визуально оценить степень согласованности данных, а также наложение предсказанных и экспериментальных фармакокинетических кривых, что дает возможность проверить соответствие динамики *in silico* и *in vivo*.

Количественная оценка включает расчет следующих статистических метрик:

- отношения площадей под фармакокинетическими кривыми (AUC ratio) – отношения предсказанного AUC к наблюдаемому, где допустимым считается диапазон 0,8–1,25, что соответствует общепринятым границам признания биоэквивалентности;
- среднеквадратической ошибки (Root Mean Square Error) – интегрального показателя общей ошибки модели;

- средней абсолютной ошибки (Mean Absolute Error) – более устойчивой к выбросам метрики, отражающей среднее отклонение предсказаний от реальных значений.

Для подтверждения надежности модели в клинически значимых подгруппах пациентов проводится дополнительная валидация с учетом специфических физиологических и патологических факторов. К таким группам относятся пациенты с нарушениями функции почек или печени, у которых изменены ключевые параметры элиминации, уязвимые, характеризующиеся возрастными или физиологическими особенностями фармакокинетики, и другие.

Нередко применяется частичная валидация на данных из публикаций или внутренних исследований для предварительной проверки (например, сравнение предсказанного профиля концентрации с данными здоровых добровольцев).

Проведение валидации в этих группах позволяет удостовериться в адекватности модели для прогнозирования фармакокинетики в реальных клинических условиях, включая пациентов с особыми характеристиками.

Квалификация РВРК-модели. На данном этапе необходимо продемонстрировать пригодность модели для конкретной цели (например, предсказания лекарственных взаимодействий или дозирования у особых популяций). Данный процесс является наиболее важным при включении физиологически обоснованного моделирования фармакокинетики в регистрационное досье для соответствия его требованиям зарубежных регуляторных органов.

При формировании отчетной документации РВРК следует четко описать применение разработанной модели (например, оценка лекарственных взаимодействий через CYP3A4) и установить критерии приемлемости.

При документировании структуры модели и параметров следует обратить внимание на описание всех уравнений, физиологических параметров, источников данных для параметров (опубликованные *in vitro*-эксперименты, клинические данные), а также обоснование упрощений (например, игнорирование метаболизма в кишечнике, если он минимален).

Верификация РВРК-модели. Данный процесс является частью квалификации и посвящен корректности структуры математической модели.

На данном этапе необходимо представить подробную информацию об используемых дифференциальных уравнениях и параметризации модели РВРК с соблюдением баланса массы и кровотока.

Для проверки корректности связей между компартаментами необходимо проводить тестирование на предельных случаях (edge-case testing). Такой подход помогает выявить скрытые ошибки модели и оценить ее надежность за пределами стандартных сценариев. Например, необходимо проверить, как модель предсказывает фармакокинетику у пациен-

тов с почти отсутствующим (например, при тяжелой сердечной недостаточности) или чрезмерно высоким (физическая нагрузка, гипердинамическое состояние) печеночным кровотоком.

К методам верификации можно отнести сравнение с независимыми алгоритмами (например, запуск аналогичной модели в другом программном обеспечении для сравнения результатов) и использование эталонных данных регуляторных агентств (например, верификация на модели мидазолама как зондового субстрата CYP3A4)¹.

ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЛЯ РВРК-МОДЕЛИРОВАНИЯ

В настоящее время существует несколько ведущих программных платформ, каждая из которых обладает уникальными характеристиками и областями применения.

1. GastroPlus® (Simulations Plus, США) – одна из наиболее популярных коммерческих программ, разработанная компанией Simulations Plus. Она включает модули для моделирования всасывания, распределения, метаболизма и выведения (ADME) лекарственных средств. Программное обеспечение поддерживает интеграцию с данными *in vitro* и *in vivo*, что делает его востребованным в фармацевтической промышленности и регистрационных исследованиях.

2. Simcyp® PBPK Modeling & Simulation (Certara, США) – платформа, входящая в состав Certara PBPK Suite, широко используемая для прогнозирования фармакокинетики у различных популяций, включая особые группы пациентов (дети, беременные, лица с нарушениями функции печени и почек). Она отличается развитыми возможностями моделирования лекарственных взаимодействий и вариабельности ответа у разных пациентов.

3. PK-Sim® (разработчики – Open Systems Pharmacology) – открытая платформа, предоставляет инструменты для создания РВРК-моделей с возможностью учета индивидуальных физиологических параметров. PK-Sim активно используется в академических исследованиях благодаря своей гибкости и открытому исходному коду.

4. SimBiology (MathWorks, США) – приложение платформы для программирования MATLAB, которое позволяет создавать пользовательские РВРК-модели с использованием математического моделирования. Этот инструмент особенно полезен для исследователей, разрабатывающих сложные нестандартные модели, требующие программирования и глубокой настройки.

5. Mrgsolve (разработчики Kyle T Baron, США) – пакет в рамках свободной программной среды «R»

(разработчики – R Core Team). Он предоставляет гибкую среду для построения, калибровки и симуляции механистических моделей, включая РВРК-моделирование. Является мощным инструментом для академических исследований и ранней разработки моделей, особенно когда нужна кастомизация. Незаменим для R-ориентированных проектов.

Помимо специализированных РВРК-платформ, модели физиологически обоснованного моделирования фармакокинетики могут быть реализованы с помощью универсального программного обеспечения для математического и фармакокинетического моделирования [например, SAAM II (Nanomath LLC, США), ADAPT (разработчики – David Z. D’Argenio, Alan Schumitzky, Xiaoning Wang, США) и др.]. Эти инструменты обеспечивают гибкость в построении сложных моделей, но требуют ручного кодирования дифференциальных уравнений и параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия РВРК-моделирование превратилось из узкоспециализированного инструмента исследований в ключевую технологию, применяемую в доклинической и клинической разработке лекарств, регуляторной оценке и решении иных фармацевтических задач. Однако его эволюция далека от завершения. Будущее РВРК-моделирования связано с несколькими ключевыми направлениями, которые определяют его роль в науке и медицине.

Современные методы искусственного интеллекта и машинного обучения смогут значительно расширить возможности РВРК-моделей. В будущем гибридные подходы, сочетающие классические механистические РВРК-модели с искусственным интеллектом, позволят создавать более точные и адаптивные системы для предсказания фармакокинетики у отдельных пациентов. РВРК-моделирование станет основой для создания «цифровых двойников» пациентов – виртуальных моделей, учитывающих индивидуальные анатомо-физиологические, генетические и патологические особенности. Это откроет новые возможности для персонализированного подбора доз, прогнозирования эффективности и токсичности терапии, особенно у уязвимых групп (дети, беременные, пациенты с полиморфизмами ферментов).

С развитием биологических препаратов, генной и клеточной терапии РВРК-модели будут адаптироваться для описания сложных процессов, таких как доставка мРНК, распределение моноклональных антител или поведение CAR-T-клеток. Это потребует интеграции новых модулей (например, иммунофармакокинетики) и учета дополнительных факторов (взаимодействие с иммунной системой, внутриклеточная динамика).

Упрощение процесса моделирования за счет автоматизированных платформ и облачных решений сделает РВРК-технологии доступными для более широкого круга исследователей. Это ускорит раз-

¹ European Medicines Agency. Compound Name: Midazolam. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/annex-3-simcyp-compound-summaries-midazolam_en.pdf. Accessed: 12.08.2025.

работку лекарств, снизит затраты на клинические испытания и позволит использовать РВРК-модели в реальном времени для поддержки врачебных решений.

По мере накопления опыта регуляторные органы будут расширять рекомендации по использованию РВРК-моделей. Критически важным станет развитие стандартов валидации, открытых баз данных и межлабораторных протоколов для обеспечения воспроизводимости результатов.

РВРК-моделирование находится на пороге новой эры, где его применение выйдет за рамки традиционной фармакокинетики, став неотъемлемой частью цифровой медицины, биотехнологий и прецизионной терапии. Дальнейший прогресс будет зависеть от междисциплинарного взаимодействия математиков, биоинформатиков, клиницистов и регуляторных органов. В перспективе такие технологии смогут не только предсказывать поведение лекарств в организме, но и стать основой для виртуальных клинических испытаний, что коренным образом изменит подход к разработке и применению лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Колбин А.С., Радаева К.С. Дозирование лекарственных средств в педиатрии: возможные подходы. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(4):289–297. DOI: 10.15690/vsp.v22i4.2593. [Kolbin A.S., Radaeva K.S. Drug Dosing in Pediatrics: Possible Approaches. *Current Pediatrics*. 2023;22(4):289–297. (In Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v22i4.2593.]
2. Teorell T. Kinetics of distribution of substances administered to the body. *Arch Intern Pharmacodyn*. 1937;57:205–240.
3. Himmelstein K. J., Lutz R. J. A review of the applications of physiologically based pharmacokinetic modeling. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1979;7(2):127–145. DOI: 10.1007/BF01059734.
4. Bischoff K. B., Dedrick R. L., Zaharko D. S., Longstreth J. A. Methotrexate pharmacokinetics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1971;60(8):1128–1133. DOI: 10.1002/jps.2600600803.
5. Andersen M. E., Clewell H. J. 3rd, Gargas M. L., Smith F. A., Reitz R. H. Physiologically based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1987;87(2):185–205. DOI: 10.1016/0041-008x(87)90281-x.
6. Davis N. R., Mapleson W. W. A physiological model for the distribution of injected agents, with special reference to pethidine. *British Journal of Anaesthesia*. 1993;70(3):248–258. DOI: 10.1093/bja/70.3.248.
7. Benowitz N., Forsyth R. P., Melmon K. L., Rowland M. Lidocaine disposition kinetics in monkey and man; I. Prediction by a perfusion model. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1974;16(1):87–98. DOI: 10.1002/cpt.1974161part187.
8. Liu F., Zhuang X., Yang C., Li Z., Xiong S., Zhang Z., Li J., Lu C., Zhang Z. Characterization of preclinical *in vitro* and *in vivo* ADME properties and prediction of human PK using a physiologically based pharmacokinetic model for YQA-14, a new dopamine D₃ receptor antagonist candidate for treatment of drug addiction. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2014;35(5):296–307. DOI: 10.1002/bdd.1897.
9. Mörk A.-K., Johanson G. Chemical-specific adjustment factors for intraspecies variability of acetone toxicokinetics using a probabilistic approach. *Toxicological Sciences*. 2010;116(2):336–348. DOI: 10.1093/toxsci/kfq116.
10. Chetty M., Johnson T. N., Polak S., Salem F., Doki K., Rostami-Hodjegan A. Physiologically based pharmacokinetic modelling to guide drug delivery in older people. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018;135:85–96. DOI: 10.1016/j.addr.2018.08.013.
11. Small B. G., Hatley O., Jamei M., Gardner I., Johnson T. N. Incorporation and performance verification of hepatic portal blood flow shunting in minimal and full PBPK models of liver cirrhosis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2023;114(6):1264–1273. DOI: 10.1002/cpt.3032.
12. Heimbach T., Chen Y., Chen J., Dixit V., Parrott N., Peters S. A., Poggesi I., Sharma P., Snoeys J., Shebley M., Tai G., Tse S., Upreti V. V., Wang Y. H., Tsai A., Xia B., Zheng M., Zhu A. Z. X., Hall S. Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling in Renal and Hepatic Impairment Populations: A Pharmaceutical Industry Perspective. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;110(2):297–310. DOI: 10.1002/cpt.2125.
13. Yang C.-G., Chen T., Si W.-T., Wang A.-H., Ren H.-C., Wang L. High-performance PBPK model for predicting CYP3A4 induction-mediated drug interactions: a refined and validated approach. *Frontiers in Pharmacology*. 2025;16:1521068. DOI: 10.3389/fphar.2025.1521068.
14. Lang J., Vincent L., Chenel M., Ogungbenro K., Galetin A. Reduced physiologically-based pharmacokinetic model of dabigatran etexilate-dabigatran and its application for prediction of intestinal P-gp-mediated drug-drug interactions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;165:105932. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105932.
15. Zhuang X., Lu C. PBPK modeling and simulation in drug research and development. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2016;6(5):430–440. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.04.004.
16. Scotcher D., Melillo N., Tadimalla S., Darwich A. S., Ziemian S., Ogungbenro K., Schütz G., Sourbron S., Galetin A. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Transporter-Mediated Hepatic Disposition of Imaging Biomarker Gadoxetate in Rats. *Molecular Pharmaceutics*. 2021;18(8):2997–3009. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00206.
17. Mu R.-J., Liu T.-L., Liu X.-D., Liu L. PBPK-PD model for predicting morphine pharmacokinetics, CNS effects and naloxone antagonism in humans. *Acta Pharmaceutica Sinica*. 2024;45(8):1752–1764. DOI: 10.1038/s41401-024-01255-2.
18. Bloomingdale P., Bumbaca-Yadav D., Sugam J., Grauer S., Smith B., Antonenko S., Judo M., Azadi G., Yee K. L. PBPK-PD modeling for the preclinical development and clinical translation of tau antibodies for Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:867457. DOI: 10.3389/fphar.2022.867457.
19. Liu X., Wang W., Chen J., Chen D., Tao Y., Ouyang D. PBPK/PD modeling of nifedipine for precision medicine in pregnant women: enhancing clinical decision-making for optimal drug therapy. *Pharmaceutical Research*. 2024;41(1):63–75. DOI: 10.1007/s11095-023-03638-2.
20. Toshimoto K. Beyond the basics: A deep dive into parameter estimation for advanced PBPK and QSP models. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2024;56:101011. DOI: 10.1016/j.dmpk.2024.101011.
21. Geerts H., Walker M., Rose R., Bergeler S., van der Graaf P. H., Schuck E., Koyama A., Yasuda S., Hussein Z., Reyderman L., Swanson C., Cabal A. A combined physiologically-based pharmacokinetic and quantitative systems pharmacology

- gy model for modeling amyloid aggregation in Alzheimer's disease. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2023;12(4):444–461. DOI: 10.1002/psp4.12912.
22. Jones H. M., Gardner I. B., Collard W. T., Stanley P. J., Oxley P., Hosea N. A., Plowchalk D., Gernhardt S., Lin J., Dickins M., Rahavendran S. R., Jones B. C., Watson K. J., Pertinez H., Kumar V., Cole S. Simulation of human intravenous and oral pharmacokinetics of 21 diverse compounds using physiologically based pharmacokinetic modelling. *Clinical Pharmacokinetics*. 2011;50(5):331–347. DOI: 10.2165/11539680-000000000-00000.
 23. Jones H. M., Rowland-Yeo K. Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2013;2(8):1–12. DOI: 10.1038/psp.2013.41.
 24. Maza D. D.-A, Olukotun S. F., Akinlade G. O. A Human Physiologically-based Bio-kinetic Model for Cadmium. *American Journal of Mathematical and Computer Modelling*. 2021;6(1):9–13. DOI: 10.11648/j.ajmcm.20210601.12.
 25. Jamei M., Turner D., Yang J., Neuhoff S., Polak S., Rostami-Hodjegan A., Tucker G. Population-based mechanistic prediction of oral drug absorption. *The AAPS Journal*. 2009;11(2):225–237. DOI: 10.1208/s12248-009-9099-y.
 26. Willmann S., Schmitt W., Keldenich J., Lippert J., Dresman J. B. A physiological model for the estimation of the fraction dose absorbed in humans. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004;47(16):4022–4031. DOI: 10.1021/jm030999b.
 27. Amidon G. L., Lennernäs H., Shah V. P., Crison J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*. 1995;12(3):413–420. DOI: 10.1023/a:1016212804288.
 28. Lawrence X. Y., Lipka E., Crison J. R., Amidon G. L. Transport approaches to the biopharmaceutical design of oral drug delivery systems: prediction of intestinal absorption. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1996;19(3):359–376. DOI: 10.1016/0169-409x(96)00009-9.
 29. Lawrence X. Y., Amidon G. L. A compartmental absorption and transit model for estimating oral drug absorption. *International Journal of Pharmaceutics*. 1999;186(2):119–125. DOI: 10.1016/s0378-5173(99)00147-7.
 30. Noyes A. A., Whitney W. R. The rate of solution of solid substances in their own solutions. *Journal of the American Chemical Society*. 1897;19(12):930–934. DOI: 10.1021/ja02086a003.
 31. Elmokadem A., Zhang Y., Knab T., Jordie E., Gillespie W. R. Bayesian PBPK modeling using r/stan/torsten and julia/sciml/turing.jl. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2023;12(3):300–310. DOI: 10.1002/psp4.12926.
 32. Dadashova K., Smith R. C., Haider M. A., Reich B. J. Bayesian inference informed by parameter subset selection for a minimal PBPK brain model. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2025;383(2292):20240219. DOI: 10.1098/rsta.2024.0219.
 33. Najjar A., Hamadeh A., Krause S., Schepky A., Edgington A. Global sensitivity analysis of Open Systems Pharmacology Suite physiologically based pharmacokinetic models. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2024;13(12):2052–2067. DOI: 10.1002/psp4.13256.