

Introduction and Review of Modeling and Predicting Toxicity of Chemical Substances Based on Physiologically-Based Pharmacokinetic Models Using Computer Software

Sara Karimi-Zeverdegani¹, Seyed Mahdi Mousavi², Mojtaba Nakhaeipour², Hossein Ebrahimi²

Review Article

Abstract

Nowadays, the application of kinetic models based on physiology in modelling and predicting the level of toxicity of chemical substances is developing rapidly. The data extracted from these models are being used in environmental risk assessment. They are also widely being used in various industries and research sectors such as drug development, product safety evaluation, and clinical or pharmaceutical procedures. These models are also considered a suitable alternative to animal models. With the progress of computer science, many software programs have been designed to model and better understand these models. Each of these software programs has a range of specific user features and provides various modelling capabilities based on the user's needs. In this study, several software programs that perform modelling based on physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models are introduced, and the advantages and disadvantages of each are stated.

Keywords: Toxicology; Mathematical model; Pharmacokinetics; Software

Citation: Karimi-Zeverdegani S, Mousavi SM, Nakhaeipour M, Ebrahimi H. **Introduction and Review of Modeling and Predicting Toxicity of Chemical Substances Based on Physiologically-Based Pharmacokinetic Models Using Computer Software.** J Health Syst Res 2023; 19(3): 172-82.

1- Associate Professor, Department of Occupational Health Engineering, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- PhD Student, Student Research Committee AND Department of Occupational Health Engineering, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Seyed Mahdi Mousavi; PhD Student, Student Research Committee AND Department of Occupational Health Engineering, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: mahdi.mousavi90@yahoo.com

معرفی و مروری بر مدل سازی و پیش بینی میزان سمیت مواد شیمیایی بر اساس مدل های فارماکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی با استفاده از نرم افزارهای کامپیوتری

سارا کریمی زوردگانی^۱، سید مهدی موسوی^۲، مجتبی نخعی پور^۱، حسین ابراهیمی^۲

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: امروزه کاربرد مدل های کینتیک مبتنی بر فیزیولوژی در مدل سازی و پیش بینی میزان سمیت مواد شیمیایی به سرعت در حال توسعه است. داده های مستخرج از این مدل ها علاوه بر کاربرد در ارزیابی خطر زیست محیطی، به طور گسترده ای در صنایع مختلف و بخش های تحقیقاتی مانند توسعه دارویی، ارزیابی ایمنی محصول و اقدامات بالینی یا دارویی به کار گرفته می شوند. همچنین، این مدل ها جایگزین مناسبی برای مدل های حیوانی محسوب می گردند. با پیشرفت علوم کامپیوتر، نرم افزارهای متعددی به منظور مدل سازی و درک بهتر این مدل ها طراحی شده است. هر کدام از این نرم افزارها دارای ویژگی های کاربری خاص خود می باشند و بسته به نیاز کاربر، قابلیت هایی را در مدل سازی ارائه می کنند. در پژوهش حاضر، تعدادی نرم افزار که مدل سازی را بر اساس مدل های فارماکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی (Physiologically based pharmacokinetic یا PBPK) انجام می دهند، معرفی و مزایا و معایب هر کدام از آنها بیان گردید.

واژه های کلیدی: سم شناسی؛ مدل ریاضی؛ فارماکوکینتیک؛ نرم افزار

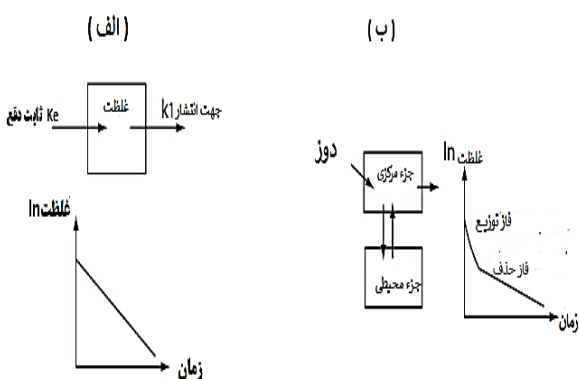
ارجاع: کریمی زوردگانی سارا، موسوی سید مهدی، نخعی پور مجتبی، ابراهیمی حسین. معرفی و مروری بر مدل سازی و پیش بینی میزان سمیت مواد شیمیایی بر اساس مدل های فارماکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی با استفاده از نرم افزارهای کامپیوتری. مجله تحقیقات نظام سلامت ۱۴۰۲؛ ۱۹ (۳): ۸۲-۱۷۲

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۹/۲۷

پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۲/۱۲

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۷/۱۵

و مدل های فارماکوکینتیک توصیفی یا کلاسیک (Descriptive pharmacokinetic models) می باشد (۱۰، ۱۱). مدل های کلاسیک توصیفی اغلب شامل مدل های یک جزیی (One-compartment) و دو جزیی (Two-compartment) می باشد که بیشتر در صنایع داروسازی مورد استفاده قرار می گیرند (۱۲، ۱۳). شکل ۱ این دو مدل را نمایش داده است.



شکل ۱. مدل انتشار کلاسیک تک جزیی (الف) و مدل انتشار کلاسیک دو جزیی (ب) (۱۴)

مقدمه

مواجهه با مواد شیمیایی، در اغلب موارد با عوارض جدی بر سلامت افراد در معرض مواجهه همراه می باشد (۱). سم شناسی علمی است که به بررسی مواد شیمیایی، سموم و داروها بر موجودات زنده می پردازد (۲). سم شناسی سنتیک به معنی بررسی چگونگی ورود ماده سمی به بدن موجود زنده است (۳). مراحل مختلفی که در سنتیک مواد سمی در نظر گرفته می شود شامل جذب، توزیع و متابولیسم تجمع و دفع است (۴). متابولیسم به معنی تغییر فاز مواد محلول در چربی به تبدیل شدن آنها به مواد محلول در آب است. این فرایند در بیشتر موارد به عنوان یک مکانیسم کاهش سمیت شناخته می شود، اما در برخی مواقع می تواند نتیجه عکس دهد و منجر به افزایش سمیت مواد سمی نیز گردد (۵، ۳). می توان تمام اطلاعات ضروری توزیع، متابولیسم و دفع یک ماده شیمیایی را به صورت یک مدل جمع بندی کرد (۶). چنین مدل هایی را می توان برای پیش بینی درباره رفتار یک ماده شیمیایی تحت شرایط مواجهه مختلف به کاربرد (۷). در صورتی که طراحی این مدل ها به درستی انجام گیرد و با داده های مربوط به عوارض ماده شیمیایی تطبیق داده شود، می توان از آنها برای پیش بینی سمیت و مکانیسم اثر مواد سمی نیز استفاده کرد (۸، ۹). این مدل ها امروزه به عنوان مدل های کینتیک شناخته می شوند که شامل مدل های فارماکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی (Physiologically based pharmacokinetic یا PBPK)

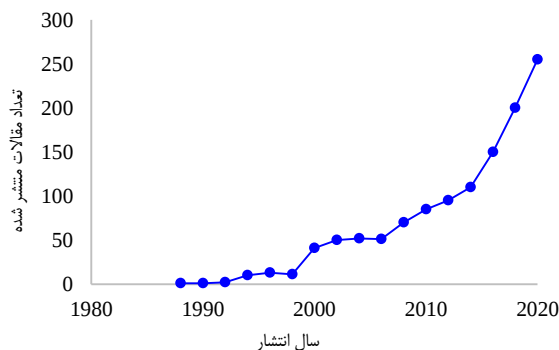
۱- دانشیار، گروه مهندسی بهداشت حرفه ای و ایمنی کار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی دکتری تخصصی، کمیته تحقیقات دانشجویی و گروه مهندسی بهداشت حرفه ای و ایمنی کار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده مسؤول: سید مهدی موسوی؛ دانشجوی دکتری تخصصی، کمیته تحقیقات دانشجویی و گروه مهندسی بهداشت حرفه ای و ایمنی کار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

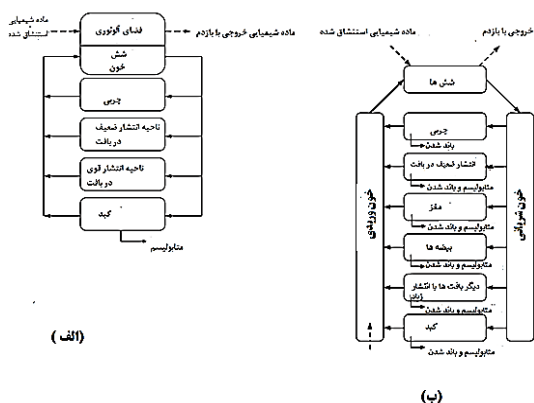
Email: mahdi.mousavi90@yahoo.com

شکل ۲ نیز روند انتشار مقالات مرتبط با این مدل‌ها از سال ۱۹۸۸ تا ابتدای سال ۲۰۲۰ را در پایگاه اطلاعاتی PubMed نشان می‌دهد (۳۵).



شکل ۲. روند انتشار تعداد مقالات مرتبط با مدل‌های Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) در پایگاه اطلاعاتی PubMed از سال ۱۹۸۸ تا ۲۰۲۰

لازم به ذکر است که مدل‌های PBPK، مدل‌های ساده و منطقی می‌باشند. پیچیدگی این مدل‌ها زمانی رخ می‌دهد که برای توضیح رفتار مواد شیمیایی در محیط بیولوژیک، از فرمول‌ها و روابط ریاضی استفاده شود (۳۶). در این مدل‌ها هر بافت یا ارگان هدف به صورت یک جزء (Compartment) مستقل در نظر گرفته می‌شود. میزان فعالیت آنزیم‌های متابولیزه‌کننده و میزان انحلال در چربی مواد شیمیایی در بافت یا ارگان، مهم‌ترین معیارهای انتخاب یک جزء مستقل در این مدل‌ها محسوب می‌شود (۳۷). در شکل ۳ مدل مفهومی PBPK برای دو ماده استاتین و اتیلین اکساید نشان داده شده است. اجزای مستقل در این مدل، حدود ۹۱ درصد حجم بدن را شامل می‌شود و ۱۰ درصد باقی‌مانده نیز نماینده سیستم اسکلتی-عضلانی بدن است (۳۸).



شکل ۳. مدل مفهومی Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) برای دو ماده شیمیایی استاتین (الف) و اتیلین اکساید (ب) (۳۸)

مدل‌های PBPK با مدل‌های کلاسیک در تضاد هستند. در مدل‌های توصیفی کلاسیک، قسمت‌های مختلف موجود در مدل الزاماً در ارتباط با حجم

در مدل یک جزیی فرض می‌گردد که ماده سمی بدون تأخیر مراحل جذب، توزیع یکنواخت را پس از ورود به بدن طی می‌کند و دفع آن با سرعتی انجام می‌گیرد که همواره متناسب با باقی‌مانده آن در بدن است. مواد شیمیایی کمی از این مدل تبعیت می‌کنند و به همین دلیل، این مدل بسیار محدود می‌باشد (۱۶، ۱۵). در مدل‌های دو جزیی فرض بر این است که مواد شیمیایی وارد خون می‌شوند و سپس به سرعت به طور یکنواخت در آن توزیع می‌شوند و سرانجام دفع خواهند شد (۱۸، ۱۷).

مدل‌های PBPK

در پژوهش حاضر، به منظور توصیف روش‌های مدل‌سازی در سم‌شناسی، از کلید واژه‌های «PBPK, Pharmacokinetic, Software, Toxicology» در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed, Scopus و Scientific information database (SID) استفاده گردید. تجمیع نتایج جستجو نشان داد که مدل‌های PBPK در سال‌های اخیر به سرعت گسترش یافته و در حیطه‌های مختلف سم‌شناسی استفاده شده‌اند. این مدل‌ها بر اساس خصوصیات فیزیولوژیک موجودات زنده و همچنین، خواص فیزیکی، شیمیایی و متابولیکی مواد شیمیایی طراحی شده‌اند (۲۰، ۱۹) و در واقع، یک توصیف کمی از دوره زمانی حضور ماده شیمیایی در یک ماتریکس بیولوژیک می‌باشند (۲۱). بررسی متون نشان می‌دهد که پژوهش‌های صورت گرفته توسط Haggard در سال ۱۹۲۴ (۲۲)، Cohen در سال ۱۹۷۳ (۲۳)، Mounter در سال ۱۹۵۱ (۲۴) و Holaday و همکاران در سال ۱۹۷۵ (۲۵) جزء اولین مطالعات انجام شده بر اساس این مدل‌ها می‌باشند که بر روی داروهای درمانی و بیپوشی انجام شدند. از اوایل دهه ۱۹۸۸، مدل‌های PBPK برای برخی از آلاینده‌های محیط زیست توسعه پیدا کردند و از این مدل‌ها برای تفسیر بهتر رابطه دز-پاسخ استفاده شد و به سرعت در سال‌های بعد مورد استقبال محققان حیطه‌های مختلف سم‌شناسی قرار گرفت (۲۶). این مدل‌ها تاکنون برای مدل‌سازی اثرات آلاینده‌های متنوعی مانند آکریل آمید، بنزن، بنزوالفایرن، اتانول، دی‌اکسین، نیکوتین و Polychlorinated biphenyls (PCBs) به کار گرفته شده‌اند (۲۷). همچنین، از این مدل‌ها برای بررسی مهار برگشت‌پذیر ناشی از اثرات توأم مواجهه با مواد شیمیایی استفاده شده است. جدول ۱ مروری بر پژوهش‌های انجام شده با استفاده از مدل‌های PBPK برای مدل‌سازی مهار آنزیم‌های بدن ناشی از مواجهه هم‌زمان با دو ماده شیمیایی را نشان می‌دهد.

جدول ۱. مدل‌های Physiologically based pharmacokinetic (PBPK)

به منظور بررسی اثر مواجهه هم‌زمان دو ماده شیمیایی

در مهار آنزیم‌های بدن

ماده A	ماده B	نوع مهار	رفرنس
وارفارین	بروموسولفونالین	رقابتی	۲۸
سولفانازول	سدیم تولیوتامید	غیر رقابتی	۲۹
بنزن	تولوئن	غیر رقابتی	۳۰
۱ و ۳- بوتادین	استارین	رقابتی	۳۱
تولوئن	زایلین	رقابتی	۳۲
تولوئن	ان‌هگزان	غیر رقابتی	۳۳
اتیل بنزن	زایلین	رقابتی	۳۴

سال ۲۰۳۵ کلیه آزمایش‌های حیوانی از فرایند چرخه تولید مواد آرایشی و بهداشتی حذف گردد (۴۳).

جدول ۳. روابط ریاضی کاربردی در مدل‌های
(PBPK) Physiologically based pharmacokinetic به منظور
توصیف مراحل مختلف کنتیک مواد شیمیایی در بدن

مراحل کنتیک	رابطه ریاضی
جذب	
تنفسی	$C_a = \frac{Q_p \times C_{inh} + Q_c + C_v}{Q_c + \left(\frac{Q_p}{P_b}\right)}$
پوستی	$\frac{dA_{sk}}{dt} = K_p \times S \left(C_{Air} - \frac{C_{sk}}{P_{s:a}} \right) + Q_{sk} \times \left(C_a - \frac{C_{sk}}{P_{s:a}} \right)$
دهانی	$\frac{dA_o}{dt} = K_o \times D_o \times e^{-k_o \times t}$
وریدی	$C_v = \frac{K_z + (\sum_t Q_t \times C_{vt})}{Q_c}$
توزیع	
اتصال به پروتئین	$C_b = \frac{n \times \beta \times K_d \times C_f}{(1 + K_d + C_f)}$
انتشار محدود به بافت	$\frac{dA_t}{dt} = P \times A_t \times \left(C_{vt} - \frac{C_t}{P_t} \right)$
متابولیسم	
فاز ۱	$\frac{dA_{met}}{dt} = K_f \times C_{vt} \times V_t = C \times L_{int} \times C_{vt}$
فاز ۲	$\frac{dA_{met}}{dt} = K_f \times C_{vt} \times V_t \times C_{cf}$
فرایند اشباع	$\frac{dA_{met}}{dt} = \frac{V_{max} \times C_{vt}}{K_m + C_{vt}}$
دفع	
از طریق ادرار	$\frac{dA_{rc}}{dt} = \left(GFR \times \frac{T_m}{K_t + C_p} \right) \times C_p$
از طریق تنفس	$C_x = \left(0.7 \times \frac{C_a}{P_b} \right) + (0.3 \times C_{inh})$

QC: برون‌ده قلبی (لیتر بر ساعت)، QP: میزان تهویه الونولی (لیتر بر ساعت)، QT: میزان دبی خون بافت (لیتر بر دقیقه)، Qf: میزان دبی خون چربی (لیتر بر ساعت)، QL: دبی خون کبد (لیتر بر ساعت)، Qp: دبی خون بافت با انتشار کم (لیتر بر دقیقه)، C: غلظت (میلی گرم بر لیتر)، (خون شریانی)، alv (هوای آلوئول‌ها)، b (باند شدن)، cf (کوفاکتور بافتی)، f (آزاد)، inh (هوای استنشاق شده)، p (پلازما)، pr (پروتئین باند شده)، sk (پوست)، t (بافت)، v (حداکثر جریان خون وریدی)، vf (خون وریدی خروجی از بافت چربی)، vl (خون وریدی خروجی از کبد)، vt (خون وریدی خروجی از بافت)، X (هوای استنشاق شده)، V (حجم)، A (تعداد)، rc (محفظه کلیه)، met (مقدار متابولیزه شده)، O (جذب دهانی)، GFR (سرعت فیلتراسیون)

مدل‌های PBPK به عنوان ابزار نوظهوری شناخته می‌شوند که در جهت تسهیل استفاده از روش‌های ایمن ارزیابی خطر مواد شیمیایی به منظور جایگزین شدن با آزمون‌های حیوانی در حال توسعه می‌باشند. به منظور تسهیل در درک و فهم این مدل‌ها و همچنین، آسان ساختن محاسبات کمی در این مدل‌ها، استفاده از نرم‌افزارهای کامپیوتری به منظور شبیه‌سازی مدل‌های PBPK و پیش‌بینی میزان سمیت مواد شیمیایی در حال گسترش و توسعه است (۴۴).

باقی نیست و میزان کلیرانس (Clearance) نیز به میزان حجم خون دریافتی مربوط نمی‌باشد و اندازه آن تنها بر اساس غلظت یافت شده در بافت در نظر گرفته می‌شود (۳۹). در مقابل، مدل‌های PBPK بر اساس خصوصیات فیزیولوژیک، آناتومی و فیزیولوژی-شیمیایی اجزای سازنده این مدل شکل گرفته‌اند. در صورتی که اساس تفاوت فیزیولوژیک و متابولیک گونه‌های مختلف جانوری به طور کامل شناخته شده در نظر گرفته شود، تعمیم گونه به گونه، دز به دز و راه مواجهه به راه مواجهه دیگری امکان‌پذیر است و این در حالی است که مدل‌های کلاسیک از این توانایی برخوردار نیستند (۴۰).

روابط ریاضی در مدل‌های PBPK

در مدل‌های PBPK از روابط و فرمول‌های ریاضی برای بیان میزان جذب، دفع و انتشار مواد سمی در جزء مستقل استفاده می‌شود. در جدول ۲ برخی از متغیرها و واحد آن‌ها که در مدل‌های PBPK کاربرد دارند، ارائه شده است (۴۱).

جدول ۲. مهم‌ترین متغیرهای کاربردی در مدل‌های
(PBPK) Physiologically based pharmacokinetic

متغیر	واحد
مقدار (Quantity)	میکروگرم، میلی‌گرم، کیلوگرم
حجم (Volume)	میلی‌لیتر، لیتر
وزن (Weight)	گرم، کیلوگرم
مساحت (Area)	مترمربع، سانتی‌متر مربع
غلظت (Concentration)	میکروگرم/میلی‌لیتر، ppm
زمان (Time)	دقیقه، ساعت، روز
دز تجویز شده (Administered(Applied)dose)	کیلوگرم/میلی‌گرم
مساحت زیر نمودار (AUC)	ساعت × لیتر/میلی‌گرم

AUC: Area under curve

در جدول ۳ مهم‌ترین فرمول‌های کاربردی به منظور توصیف مراحل مختلف کنتیک مواد شیمیایی در بدن که در مدل‌های PBPK کاربرد دارند، نشان داده شده است (۴۱). این فرمول‌ها و روابط در مطالعات مختلف توسط پژوهشگران مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به طور کلی، توصیف کمی مراحل کنتیک از نقاط قوت این روابط محسوب می‌شود، اما طولانی شدن زمان محاسبه و تعدد فرمول‌ها در مراحل مختلف کنتیک، باعث ایجاد پیچیدگی در درک بهتر این مدل‌ها می‌گردد که به عنوان نقطه ضعف مدل‌های PBPK در مطالعات ذکر شده است (۳۷).

نرم‌افزارهای کاربردی مدل‌سازی PBPK

در سال ۲۰۱۳ اتحادیه اروپا ممنوعیت فروش محصولات آرایشی و بهداشتی حاوی مواد شیمیایی آزمون شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی را اعلام کرد (۴۲). همچنین، در ماه دسامبر سال ۲۰۱۹، آژانس حفاظت از محیط زیست آمریکا (USEPA یا United States Environmental Protection Agency) اعلام کرد که برنامه‌ای برای کاهش ۳۵ درصدی آزمون مواد شیمیایی روی حیوانات آزمایشگاهی تا سال ۲۰۲۵ دارد و در ادامه، هدف‌گذاری شد که تا

جدول ۴. نرم‌افزارهای کاربردی در حیطه مدل‌سازی و پیش‌بینی میزان سمیت مواد شیمیایی بر اساس مدل‌های Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) و معرفی قابلیت‌های آنان

نرم‌افزار	انعطاف‌پذیری در مدل‌سازی	دسترسی رایگان	بانک اطلاعات مواد شیمیایی	ارزیابی راه‌های مختلف مواجهه	پردازنده گرافیکی	نیاز به مهارت در کدنویسی	کاربرد عمومی برای مدل‌های PBPK	اطلاعات بیشتر	رفرنس
ADAPT 5	بله	بله	بله	بله	خیر	بله	خیر	کدنویسی آن با زبان برنامه‌نویسی FORTRAN می‌باشد.	۵۰
Berkeley Madonna	بله	بله	بله	بله	بله	خیر	بله	یک نرم‌افزار متداول به منظور توسعه اولیه مدل‌های PBPK است، مجموعه استانداردهای CSSL را پشتیبانی می‌کند.	۵۱
Web Biokmod	خیر	خیر	خیر	خیر	بله	خیر	خیر	در این نرم‌افزار روابط ریاضی مدل‌های توصیفی کدنویسی و تحلیل می‌گردد.	۵۲
Boomer MultiForte	بله	خیر	بله	بله	خیر	خیر	خیر	با استفاده از یک معادله رگرسیون غیر خطی، به بهینه‌سازی داده‌های مدل می‌پردازد.	۵۳
ChemPAK	خیر	خیر	خیر	بله	بله	خیر	خیر	خروجی آن فقط داده‌های مربوط به مدل‌های انسانی است. همچنین، راه ورود مواد شیمیایی باید دهانی یا وریدی باشد.	۵۴
Cyprotex Ltd	خیر	خیر	بله	بله	بله	خیر	خیر	فقط مناسب مدل‌های کلاسیک است که راه ورود مواد شیمیایی فقط دهانی یا وریدی باشد.	۵۵
Cloe Predict	خیر	خیر	بله	بله	بله	خیر	خیر	فقط مناسب مدل‌های کلاسیک است که راه ورود مواد شیمیایی فقط دهانی یا وریدی باشد.	۵۶
KNIME	بله	بله	بله	بله	بله	بله	خیر	جهت ایجاد و توسعه مدل‌های PBPK، به زبان برنامه‌نویسی R نیاز دارد.	۵۷
Cyber Patient	خیر	خیر	خیر	خیر	بله	خیر	خیر	فقط مناسب مدل‌های توصیفی کلاسیک یک جزیی یا دو جزیی است.	۵۸
Edsim++	بله	بله	خیر	خیر	بله	خیر	خیر	فقط بر اساس داده‌های انسانی است. MwPharm به عنوان یک افزونه در این نرم‌افزار به کار می‌رود و دارای یک بانک کامل از کینتیک مواد شیمیایی است.	۵۹
GastroPlus	بله	خیر	بله	بله	بله	خیر	بله	برای ارزیابی خطر مواد شیمیایی و مدل‌سازی آن‌ها در بدن با استفاده از مدل‌های PBPK به کار می‌رود.	۶۰

جدول ۴. نرم افزارهای کاربردی درحیطه مدل سازی و پیش بینی میزان سمیت مواد شیمیایی بر اساس مدل های (PBPK) Physiologically based pharmacokinetic و معرفی قابلیت های آنان (ادامه)

نرم افزار	انعطاف پذیری در مدل سازی	دسترسی رایگان	بانک اطلاعات مواد شیمیایی	ارزیابی راه های مختلف مواجهه	پردازنده گرافیکی	نیاز به مهارت در کدنویسی	کاربرد عمومی برای مدل های PBPK	اطلاعات بیشتر	رفرنس
HTTK	خیر	بله	بله	خیر	خیر	بله	خیر	برای توصیف بهتر مدل PBPK با جزئیات بیشتر، نیازمند مدل سازی R است.	۶۱
IndusChemFate	خیر	بله	بله	بله	خیر	خیر	خیر	در نرم افزار Excel کدنویسی شده است و کاربری راحت تری دارد.	۶۲
INTEGRA	بله	خیر	خیر	بله	بله	خیر	بله	برای مدل سازی مواجهه مداوم انسانی با مواد شیمیایی با استفاده از مدل های PBPK.	۲۸
Ivivc	خیر	بله	خیر	بله	خیر	بله	خیر	نیازمند زبان برنامه نویسی R به منظور ایجاد ارتباط بین داده های In-vivo و In-vitro در مراحل انحلال و جذب داروها است.	۶۳
Magnolia	بله	بله	بله	بله	بله	خیر	بله	نرم افزاری عمومی برای مدل سازی PBPK است	۳۵
MathWorks	بله	خیر	بله	بله	بله	خیر	بله	نرم افزاری عمومی و داری خروجی گرافیکی است.	۶۴
MATLAB	بله	بله	بله	بله	خیر	بله	خیر	نرم افزاری عمومی برای مدل سازی PBPK است	۵۱
Maxsim2	خیر	خیر	بله	بله	بله	خیر	خیر	مناسب مدل سازی توصیفی شش جزیی در مواجهه های وریدی و دهانی.	۶۵
MCSim	بله	بله	بله	بله	خیر	بله	خیر	یک نرم افزار آماری در مدل سازی PBPK است. مناسب مدل سازی با روش های MCMC است.	۶۶
MEGen/RVis	بله	بله	بله	بله	بله	خیر	خیر	توانایی نمایش گرافیکی انواع مدل های PBPK را دارد. خروجی نرم افزار در فرمت های مختلف مانند R vis است.	۳۵
MERLIN-Expo	خیر	بله	خیر	بله	بله	خیر	خیر	این نرم افزار توانایی ارائه مدل های مختلف PBPK و مدل سازی مواجهه مداوم، قابلیت آنالیز حساسیت و محاسبه عدم اطمینان را دارد.	۶۷
Mlxplore	خیر	بله	خیر	بله	بله	خیر	بله	این نرم افزار قابلیت مدل سازی PK/PD را دارد و بیشتر در صنایع داروسازی به کار می رود.	۶۸
ModelMaker	خیر	بله	خیر	خیر	بله	خیر	خیر	این نرم افزار کاربرد عمومی دارد و خروجی گرافیکی از مدل سازی را ارائه می دهد.	۶۹

جدول ۴. نرم‌افزارهای کاربردی در حیطه مدل‌سازی و پیش‌بینی میزان سمیت مواد شیمیایی بر اساس مدل‌های (PBPK) Physiologically based pharmacokinetic و معرفی قابلیت‌های آنان (ادامه)

نرم‌افزار	انعطاف‌پذیری در مدل‌سازی	دسترسی رایگان	بانک اطلاعات مواد شیمیایی	ارزیابی راه‌های مختلف مواجهه	پردازنده گرافیکی	نیاز به مهارت در کدنویسی	کاربرد عمومی برای مدل‌های PBPK	اطلاعات بیشتر	رفرنس
MONOLIX	خیر	بله	خیر	بله	بله	خیر	خیر	این نرم‌افزار با استفاده از مدل‌سازی غیر خطی مواجهه هم‌زمان با چند ترکیب را تحلیل می‌کند.	۷۰
NONMEM	بله	بله	خیر	خیر	خیر	بله	خیر	یک برنامه آماری به منظور مدل‌سازی اثرات مواجهه هم‌زمان با چند ماده شیمیایی است.	۷۱
PBPK Model	خیر	بله	خیر	بله	بله	خیر	خیر	ارایه مدل‌های PBPK ساده در مواجهه با مواد شیمیایی در انسان از طریق پوست، گوارشی و استنشاقی	۷۲
PCModfit	خیر	بله	خیر	بله	بله	خیر	خیر	بر اساس نرم‌افزار اکسل است و فقط جهت مدل‌های کلاسیک به کار می‌رود و مناسب PBPK نیست.	۷۳
PKMP	خیر	خیر	خیر	بله	بله	خیر	خیر	فقط جهت مدل‌های کلاسیک به کار می‌روند و مناسب PBPK نیست.	۷۴
Phoenix 8	بله	بله	بله	بله	بله	خیر	خیر	مناسب برای مدل‌های کلاسیک و PBPK است.	۳۵
Pkfit	خیر	بله	خیر	خیر	خیر	بله	خیر	نیازمند زبان برنامه‌نویسی R است.	۷۵

PBPK: Physiologically based pharmacokinetic; MCMC: Markov Chain Monte Carlo

نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر، نرم‌افزارهای موجود در زمینه پیش‌بینی و مدل‌سازی سمیت مواد شیمیایی بر مبنای مدل‌های PBPK معرفی گردید. به طور کلی، ملاحظات زیادی در انتخاب یک نرم‌افزار مدل‌سازی PBPK وجود دارد و هدف مدل، تصمیم‌گیری را هدایت می‌کند. برای افراد تازه وارد به PBPK، پیچیدگی زبان‌های برنامه‌نویسی و رابط کاربری و هزینه اغلب عواملی هستند که تصمیم می‌گیرند از کدام نرم‌افزار استفاده کنند. نرم‌افزارهایی که برای یادگیری PBPK و به دست آوردن درک کاملی از مفاهیم PBPK مفید می‌باشند، اغلب نرم‌افزارهای رایگان می‌باشند که نیاز به آشنایی با زبان برنامه‌نویسی کمتری دارند. همچنین، این نرم‌افزارها رابط کاربری ساده‌تر و قابلیت استفاده عمومی‌تری دارند. روند مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر به سمتی حرکت می‌کند که نرم‌افزارهای مدل‌سازی و پیش‌بینی میزان سمیت مواد شیمیایی، در آینده نزدیک جایگزین مدل‌های حیوانی خواهند شد. از این‌رو، بیش از پیش ضرورت آشنایی با اصول و مفاهیم پایه در مدل‌های PBPK و همچنین، آشنایی با مزایا و معایب نرم‌افزارهای موجود که کار مدل‌سازی و پیش‌بینی سمیت مواد شیمیایی را انجام می‌دهند، آشکار می‌گردد. بنابراین پیشنهاد می‌گردد که محققان و علاقمندان به علم سم‌شناسی، دانش و آگاهی خود در زمینه مدل‌سازی و پیش‌بینی اثرات سمیت مواد شیمیایی با استفاده از نرم‌افزارهای کامپیوتری را ارتقا دهند.

تشکر و قدردانی

طیغف گسترده‌ای از نرم‌افزارهای مناسب برای پیش‌بینی خواص فیزیکوشیمیایی، نقاط پایانی سم‌شناسی و سایر اثرات بیولوژیک و همچنین، سرنوشت در محیط زیست و موجودات زنده طراحی شده‌اند. به طور معمول، یک بسته نرم‌افزاری مشخص، ویژگی‌ها و نقاط پایانی متعددی را پیش‌بینی می‌کند و برخی از آن‌ها قابل توسعه هستند که به کاربر اجازه می‌دهد مدل‌های جدید را توسعه دهد. برخی از این نرم‌افزارها به صورت رایگان (Open access) در دسترس می‌باشد، اما انواع دیگر از این نرم‌افزار به صورت تجاری عرضه می‌گردند و کاربران برای استفاده از تمام امکانات و قابلیت‌های آن‌ها، نیازمند تهیه اشتراک ویژه می‌باشند (۴۵).

نرم‌افزارهایی مانند Toxicity Estimation Software Tool (T.E.S.T) Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)، EPI suite و Lazar از جمله نرم‌افزارهای رایگان و نرم‌افزارهایی همچون Derek و Q-TOX، TOPKAT از جمله نرم‌افزارهای تجاری موجود در بازار هستند (۴۶، ۴۷). نرم‌افزار T.E.S.T توسط EPA طراحی شده و به صورت رایگان در اختیار کاربران قرار گرفته است. از قابلیت‌های این نرم‌افزار می‌توان به توانایی پیش‌بینی LD₅₀ در رت، سمیت حاد در ماهی، اثرات ترانژنومی و آزمون Ames اشاره کرد (۴۸). نرم‌افزار PASS نیز توسط مؤسسه شیمی زیست پزشکی روسیه طراحی شده است که قابلیت پیش‌بینی اثرات مواد شیمیایی جدید از جمله جهش‌زایی، سرطان‌زایی و ترانژنسیسته را دارد (۴۹). در جدول ۴ مهم‌ترین نرم‌افزارهای موجود در زمینه مدل‌سازی PBPK به همراه توضیح مختصر برخی از ویژگی‌ها و قابلیت‌های آن‌ها نمایش داده شده است.

References

- Yilmaz B, Terekci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: Exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2020; 21(1): 127-47.
- Timbrell J, Barile FA. Introduction to toxicology. Boca Raton, FL: CRC Press; 2023.
- Ettlinger R, Lachelt U, Gref R, Horcajada P, Lammers T, Serre C, et al. Toxicity of meta-organic framework nanoparticles: From essential analyses to potential applications. *Chem Soc Rev* 2022; 51(2): 464-84.
- Wu P, Lin S, Cao G, Wu J, Jin H, Wang C, et al. Absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity of microplastics in the human body and health implications. *J Hazard Mater* 2022; 437: 129361.
- Zhao Y, Zhang L, Shen J, Ma L, Wang L. Effects of nutrients/nutrition on toxicants/toxicity. In: Zhang l, editor. *Nutritional toxicology*. Singapore: Springer Nature Singapore; 2022. p. 1-28.
- Stanfield Z, Setzer RW, Hull V, Sayre RR, Isaacs KK, Wambaugh JF. Bayesian inference of chemical exposures from NHANES urine biomonitoring data. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2022; 32(6): 833-46.
- Deepika D, Kumar V. The role of "Physiologically Based Pharmacokinetic Model (PBPK)" New Approach Methodology (NAM) in pharmaceuticals and environmental chemical risk assessment. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20(4): 3473.
- Pantic I, Paunovic J, Cumic J, Valjarevic S, Petroianu GA, Corridon PR. Artificial neural networks in contemporary toxicology research. *Chem Biol Interact* 2023; 369: 110269.
- Ciallrella HL, Russo DP, Sharma S, Li Y, Slotter E, Sweet L, et al. Predicting prenatal developmental toxicity based on the combination of chemical structures and biological data. *Environ Sci Technol* 2022; 56(9): 5984-98.
- Edginton AN, Theil FP, Schmitt W, Willmann S. Whole body physiologically-based pharmacokinetic models: their use in clinical drug development. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4(9): 1143-52.
- El-Khateeb E, Burkhill S, Murby S, Amirat H, Rostami-Hodjegan A, Ahmad A. Physiological-based pharmacokinetic modeling trends in pharmaceutical drug development over the last 20-years; in-depth analysis of applications, organizations, and platforms. *Biopharm Drug Dispos* 2021; 42(4): 107-17.
- East A, Dawson DE, Brady S, Vallero DA, Tornero-Velez R. A scoping assessment of implemented toxicokinetic

- models of per- and polyfluoro-alkyl substances, with a focus on one-compartment models. *Toxics* 2023; 11(2): 163.
13. Savva, M. On the origin of the apparent volume of distribution and its significance in pharmacokinetics. *J Biosci Med* 2022; 10(1): 78-98.
 14. Sung JH, Srinivasan B, Esch MB, McLamb WT, Bernabini C, Shuler ML, et al. Using physiologically-based pharmacokinetic-guided "body-on-a-chip" systems to predict mammalian response to drug and chemical exposure. *Exp Biol Med* (Maywood) 2014; 239(9): 1225-39.
 15. Di Toro DM, McGrath JA, Stubblefield WA. Predicting the toxicity of neat and weathered crude oil: toxic potential and the toxicity of saturated mixtures. *Environ Toxicol Chem* 2007; 26(1): 24-36.
 16. Martin O, Scholze M, Ermler S, McPhie J, Bopp SK, Kienzler A, et al. Ten years of research on synergisms and antagonisms in chemical mixtures: A systematic review and quantitative reappraisal of mixture studies. *Environ Int* 2021; 146: 106206.
 17. Barber MC. Dietary uptake models used for modeling the bioaccumulation of organic contaminants in fish. *Environ Toxicol Chem* 2008; 27(4): 755-77.
 18. Schlattmann P. Medical applications of finite mixture models. Berlin Heidelberg, Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
 19. Li M, Al-Jamal KT, Kostarelos K, Reineke J. Physiologically based pharmacokinetic modeling of nanoparticles. *ACS Nano* 2010; 4(11): 6303-17.
 20. Andersen ME. Toxicokinetic modeling and its applications in chemical risk assessment. *Toxicol Lett* 2003; 138(1-2): 9-27.
 21. Kolli AR, Kuczaj AK, Martin F, Hayes AW, Peitsch MC, Hoeng J. Bridging inhaled aerosol dosimetry to physiologically based pharmacokinetic modeling for toxicological assessment: nicotine delivery systems and beyond. *Crit Rev Toxicol* 2019; 49(9): 725-41.
 22. Haggard HW. The absorption, distribution, and elimination of ethyl ether: II. Analysis of the mechanism of absorption and elimination of such a gas or vapor as ethyl ether. *J Biol Chem* 1924; 59(3): 753-70.
 23. Cohen YVES. Radionuclide-labelled compounds in the approach of pharmacokinetics related to drug toxicology. *Proceedings of the European Society for the Study of Drug Toxicity* 1973; 14: 20.
 24. Mounter LA. The specificity of cobra-venom cholinesterase. *Biochem J* 1951; 50(1): 122-8.
 25. Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Latto IP, Zumbiel MA. Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 1975; 43(3): 325-32.
 26. Ramoju S, Andersen ME, Nong A, Karyakina N, Shilnikova N, Krishnan K, et al. Derivation of whole blood biomonitoring equivalents for titanium for the interpretation of biomonitoring data. *Regul Toxicol Pharmacol* 2020; 114: 104671.
 27. Valcke M, Krishnan K. Physiologically based pharmacokinetic modeling in the risk assessment of developmental toxicants. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008. p. 263-94.
 28. Valcke M, Krishnan K. Physiologically based pharmacokinetic modeling in the risk assessment of developmental toxicants. In: Hanson DK, Abbott BD, editors. *Developmental toxicology*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008. p. 263-94.
 29. Sugita O, Sawada Y, Sugiyama Y, Iga T, Hanano M. Physiologically based pharmacokinetics of drug-drug interaction: A study of tolbutamide-sulfonamide interaction in rats. *J Pharmacokinet Biopharm* 1982; 10(3): 297-316.
 30. Purcell KJ, Cason GH, Gargas ML, Andersen ME, Travis CC. In vivo metabolic interactions of benzene and toluene. *Toxicol Lett* 1990; 52(2): 141-52.
 31. Himmelstein MW, Turner MJ, Asgharian B, Bond JA. Comparison of blood concentrations of 1,3-butadiene and butadiene epoxides in mice and rats exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Carcinogenesis* 1994; 15(8): 1479-86.
 32. Tardif R, Lapare S, Krishnan K, Brodeur J. Physiologically based modeling of the toxicokinetic interaction between toluene and m-xylene in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 120(2): 266-73.
 33. Yu X, Johanson G, Ichihara G, Shibata E, Kamijima M, Ono Y, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of metabolic interactions between n-hexane and toluene in humans. *J Occup Health* 1998; 40(4): 293-301.
 34. Draper WM. Biological monitoring: exquisite research probes, risk assessment, and routine exposure measurement. *Anal Chem* 2001; 73(12): 2745-60.
 35. Hack CE, Efremenko AY, Pendse SN, Ellison CA, Najjar A, Hewitt N, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling software. In: Fisher JW, Gearhart JM, Lin Z, editors. *Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling*. Cambridge, UK: Academic Press; 2020. p. 81-126.

36. Chiu WA, Barton HA, DeWoskin RS, Schlosser P, Thompson CM, Sonawane B, et al. Evaluation of physiologically based pharmacokinetic models for use in risk assessment. *J Appl Toxicol* 2007; 27(3): 218-37.
37. Lin Z, Gehring R, Mochel JP, Lave T, Riviere JE. Mathematical modeling and simulation in animal health - Part II: Principles, methods, applications, and value of physiologically based pharmacokinetic modeling in veterinary medicine and food safety assessment. *J Vet Pharmacol Ther* 2016; 39(5): 421-38.
38. Andersen ME, Yang RSH, Clewell HJ 3rd, Reddy MB. Introduction: a historical perspective of the development and applications of PBPK Models. In: Reddy MB, Yang RSH, Clewell HJ, Andersen ME, editors. *Physiologically based pharmacokinetic modeling*. Hoboken, NJ: Wiley; 2005. p. 1-18.
39. Rostami-Hodjegan A. Physiologically based pharmacokinetics joined with in vitro-in vivo extrapolation of ADME: A marriage under the arch of systems pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92(1): 50-61.
40. Caldwell JC, Evans MV, Krishnan K. Cutting edge PBPK models and analyses: Providing the basis for future modeling efforts and bridges to emerging toxicology paradigms. *J Toxicol* 2012; 2012: 852384.
41. Krishnan K, Loizou GD, Spendiff M, Lipscomb JC, Andersen ME. PBPK modeling: A primer. In: Krishnan K, Andersen ME, editors. *Quantitative modeloint in toxicology*. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2010. pp. P21-P58.
42. Sreedhar D, N. M, Pise A, Pise S, Ligade V. Ban of cosmetic testing on animals: A brief overview. *Int J Cur Res Rev* 2020; 12(4): 113-6.
43. Fentem J, Malcomber I, Maxwell G, Westmoreland C. Upholding the EU's Commitment to 'Animal Testing as a Last Resort' Under REACH Requires a Paradigm Shift in How We Assess Chemical Safety to Close the Gap between Regulatory Testing and Modern Safety Science. *Altern Lab Anim* 2021; 49(4): 122-32.
44. Verner MA, Charbonneau M, Lopez-Carrillo L, Haddad S. Physiologically based pharmacokinetic modeling of persistent organic pollutants for lifetime exposure assessment: a new tool in breast cancer epidemiologic studies. *Environ Health Perspect* 2008; 116(7): 886-92.
45. Lo Piparo E, Worth A. Review of QSAR Models and Software Tools for Predicting Developmental and Reproductive Toxicity. EUR 24522. Luxembourg, Luxembourg: Publications office of the European Union; 2010.
46. Sanderson DM, Earnshaw CG. Computer prediction of possible toxic action from chemical structure; the DEREK system. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10(4): 261-73.
47. Venkatapathy R, Moudgal CJ, Bruce RM. Assessment of the oral rat chronic lowest observed adverse effect level model in TOPKAT, a QSAR software package for toxicity prediction. *J Chem Inf Comput Sci* 2004; 44(5): 1623-9.
48. Lagunin A, Zakharov A, Filimonov D, Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. *Mol Inform* 2011; 30(2-3): 241-50.
49. Lagunin A, Stepanchikova A, Filimonov D, Poroikov V. PASS: Prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics* 2000; 16(8): 747-8.
50. Uddayasankar U, Lee C, Oleschuk C, Eschun G, Ariano RE. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of carfentanil after recreational exposure: A case report. *Pharmacotherapy* 2018; 38(6): e41-e45.
51. Lin Z, Jaber-Douraki M, He C, Jin S, Yang RSH, Fisher JW, et al. Performance assessment and translation of physiologically based pharmacokinetic models from acsIX to Berkeley Madonna, MATLAB, and R Language: Oxytetracycline and gold nanoparticles as case examples. *Toxicol Sci* 2017; 158(1): 23-35.
52. Sánchez G. Biokmod Applied To Evaluate Bioassay Data. *Proceedings of the 11th International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA 11)*; 2004 May 23-28; Madrid, Spain.
53. Bourne DW. BOOMER, a simulation and modeling program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 1989; 29(3): 191-5.
54. Chernykh I, Stoyanovskaya O, Zasyapkina O. ChemPAK software package as an environment for kinetics scheme evaluation. *Chem Prod Process Model* 2009; 4(4). <https://doi.org/10.2202/1934-2659.1288>
55. Atari M, Thomas S. An in silico model to predict renal clearance of xenobiotics in humans. *Toxicol Lett* 2015; 2(238): S165-S166.
56. Vanjari S, Chimandare N, Gandhi S. A review on in silico approach in pharmacology. *Adv Res Pharm Biol* 2012; 2(2): 129-41.
57. Steinmetz FP, Mellor CL, Meinel T, Cronin MT. Screening chemicals for receptor-mediated toxicological and pharmacological endpoints: Using public data to build screening tools within a KNIME workflow. *Mol Inform* 2015; 34(2-3): 171-8.
58. Bolger MB. Cyber Patient (TM): A multimedia pharmacokinetic simulation program for case study generation in a problem-solving curriculum. *Am J Pharm Educ* 1995; 59(4): 409-16.
59. Born B. Development of a new population pharmacokinetic model for voriconazole in Edsim++ [Thesis].

- Groningen, Netherlands: University of Groningen (Rijksuniversiteit Groningen); 2023.
60. Arafat M, Sarfraz M, AbuRuz S. Development and in vitro evaluation of controlled release Viagra® Containing Poloxamer-188 using Gastroplus™ PBPK modeling software for in vivo predictions and pharmacokinetic assessments. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14(5).
 61. Pearce RG, Setzer RW, Strobe CL, Wambaugh JF, Sipes NS. HHTK: R Package for High-Throughput Toxicokinetics. *J Stat Softw* 2017; 79(4): 1-26.
 62. Fragki S, Piersma AH, Westerhout J, Kienhuis A, Kramer NI, Zeilmaker MJ. Applicability of generic PBK modelling in chemical hazard assessment: A case study with IndusChemFate. *Regul Toxicol Pharmacol* 2022; 136: 105267.
 63. Sakore S, Chakraborty B (2011) In Vitro-In Vivo Correlation (IVIVC): A Strategic Tool in Drug Development. *J Bioequiv Availab* S3: 1-12.
 64. Cheng YH, Chou WC, Yang YF, Huang CW, How CM, Chen SC, et al. PBPK/PD assessment for Parkinson's disease risk posed by airborne pesticide paraquat exposure. *Environ Sci Pollut Res Int* 2018; 25(6): 5359-68.
 65. Gabrielsson J, Andersson K, Tobin G, Ingvast-Larsson C, Jirstrand M. Maxsim2 - Real-time interactive simulations for computer-assisted teaching of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Comput Methods Programs Biomed* 2014; 113(3): 815-29.
 66. Tsiros P, Bois FY, Dokoumetzidis A, Tsiliki G, Sarimveis H. Population pharmacokinetic reanalysis of a Diazepam PBPK model: A comparison of Stan and GNU MCSim. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2019; 46(2): 173-92.
 67. Ciffroy P, Alfonso B, Altenpohl A, Banjac Z, Bierkens J, Brochot C, et al. Modelling the exposure to chemicals for risk assessment: A comprehensive library of multimedia and PBPK models for integration, prediction, uncertainty and sensitivity analysis - the MERLIN-Expo tool. *Sci Total Environ* 2016; 568: 770-84.
 68. Henningsson Br. Preclinical PK/PD Models of tumor response in oncological drug development [Online]. [cited 2014]; Available from: URL: <https://www.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2:737735>
 69. Luttringer O, Theil FP, Poulin P, Schmitt-Hoffmann AH, Guentert TW, Lave T. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of disposition of epiroprim in humans. *J Pharm Sci* 2003; 92(10): 1990-2007.
 70. Foissac F, Treluyer JM, Souberbielle JC, Rostane H, Urien S, Viard JP. Vitamin D3 supplementation scheme in HIV-infected patients based upon pharmacokinetic modelling of 25-hydroxycholecalciferol. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75(5): 1312-20.
 71. Rousseau A, Leger F, Le MY, Saint-Marcoux F, Paintaud G, Buchler M, et al. Population pharmacokinetic modeling of oral cyclosporin using NONMEM: Comparison of absorption pharmacokinetic models and design of a Bayesian estimator. *Ther Drug Monit* 2004; 26(1): 23-30.
 72. Abouir K, Samer CF, Gloor Y, Desmeules JA, Daali Y. Reviewing data integrated for pbpk model development to predict metabolic drug-drug interactions: Shifting perspectives and emerging trends. *Front Pharmacol* 2021; 12: 708299.
 73. Mukherjee B. Pharmacokinetic software and tools. In: Mukherjee B, editor. *Pharmacokinetics: Basics to applications*. Singapore: Springer Singapore; 2022. p. 227-32.
 74. Shah A. Pharmacokinetic Modeling Program (PKMP): A software for PK/PD Data Analysis. In: Patel JK, Pathak YV, editors. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nanoparticulate Drug Delivery Systems*. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2022. p. 101-39.
 75. Farenc C, Fabreguette JR, Bressolle F. Pk-fit: A pharmacokinetic/pharmacodynamic and statistical data analysis software. *Comput Biomed Res* 2000; 33(5): 315-29.

