

УДК 615.033/036.2



PreKinetix: веб-приложение для проведения фармакокинетического анализа в доклинических исследованиях лекарственных препаратов

П.М. Резванов¹, Н.Е. Москалева¹, К.М. Шестакова¹, В.В. Тарасов¹,
Е.А. Смолярчук¹, Д.А. Кудлай^{1, 2, 3}, С.А. Апполонова¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

³ Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

E-mail: rezvanov_p_m@staff.sechenov.ru

Получена 20.02.2025

После рецензирования 18.07.2025

Принята к печати 30.07.2025

Цель. Разработка и валидация отечественного программного обеспечения для некомпартментного анализа (НКА) фармакокинетических данных, сопоставимого по точности и функциональности с признанным зарубежным программным обеспечением Phoenix WinNonlin (США).

Материалы и методы. Веб-приложение PreKinetix реализовано на языке программирования Python с использованием фреймворка Streamlit. Алгоритмы расчёта фармакокинетических параметров (максимальная концентрация $[C_{\max}]$, площадь под фармакокинетической кривой [AUC], период полувыведения $[T_{1/2}]$, среднее время пребывания [MRT] и др.) основаны на методиках референсного программного обеспечения Phoenix WinNonlin (Certara, США), использованного для сравнения и широко применяемого в международной практике. Поддерживаются три модели однократного введения лекарственного средства: внутривенное болюсное, внутривенная инфузия и внесосудистое введение. Для верификации использованы литературные и экспериментальные данные, охватывающие более 450 фармакокинетических профилей.

Результаты. Расчёты, выполненные с помощью PreKinetix, показали полное совпадение с результатами Phoenix WinNonlin с относительной ошибкой менее 0,0001% по всем основным параметрам. Программа устойчиво обрабатывает нулевые и пропущенные значения, автоматически исключает некорректные записи, визуализирует фармакокинетические профили в линейной и полулогарифмической шкалах, формирует отчёты в форматах .xlsx* и .docx*. Интерфейс приложения позволяет использовать его не только специалистам, но и менее подготовленным пользователям.

Заключение. PreKinetix представляет собой отечественный инструмент для НКА, объединяющий точность, автоматизацию, доступность и удобство. Он может применяться в доклинических и ранних фазах клинических исследований, а также в образовательных целях для подготовки специалистов в области фармакокинетики и биофармацевтики.

Ключевые слова: фармакокинетический анализ; доклинические исследования; некомпартментный анализ; фармакокинетика; биофармацевтические исследования; программное обеспечение; фармацевтическая разработка

Список сокращений: adjusted R^2 — скорректированный коэффициент детерминации; ADME — абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция; AUC — площадь под кривой «концентрация–время»; AUMC — площадь под кривой первого момента времени; C_0 — начальная концентрация (только для болюсного введения); $C_{\max}$ — максимальная концентрация препарата в крови; $C_{\max}/D$ — отношение $C_{\max}$ к дозе; GLP — надлежащая лабораторная практика; GUI — графический пользовательский интерфейс; $K_{el/LZ}$ — терминальная константа скорости элиминации; MRT — среднее время пребывания препарата в организме; PBPK — физиологически обоснованная фармакокинетика; RE/REi — относительная ошибка; $T_{1/2}$ — период полувыведения; $T_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации; ЛС — лекарственное средство; НКА — некомпартментный анализ; ПО — программное обеспечение; ФК — фармакокинетика/фармакокинетический.

Для цитирования: П.М. Резванов, Н.Е. Москалева, К.М. Шестакова, В.В. Тарасов, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, С.А. Апполонова. PreKinetix: веб-приложение для проведения фармакокинетического анализа в доклинических исследованиях лекарственных препаратов. *Фармация и фармакология*. 2025;13(4):246–259. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-246-259

© П.М. Резванов, Н.Е. Москалева, К.М. Шестакова, В.В. Тарасов, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, С.А. Апполонова, 2025

For citation: P.M. Rezvanov, N.E. Moskaleva, K.M. Shestakova, V.V. Tarasov, E.A. Smolyarchuk, D.A. Kudlay, S.A. Apollonova. PreKinetix: web application for pharmacokinetic analysis in preclinical drug research. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(4):246–259. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-246-259

PreKinetix: web application for pharmacokinetic analysis in preclinical drug research

P.M. Rezvanov¹, N.E. Moskaleva¹, K.M. Shestakova¹, V.V. Tarasov¹,
E.A. Smolyarchuk¹, D.A. Kudlay^{1, 2, 3}, S.A. Apollonova¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

2 Trubetskaya Str., Bldg 8, Moscow, Russia, 119991

² Lomonosov Moscow State University,

1 Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119991

³ State Research Center Institute of Immunology,

24 Kashirskoe Hwy, Moscow, 115522, Russia

E-mail: rezvanov_p_m@staff.sechenov.ru

Received 20 Feb 2025

After peer review 18 July 2025

Accepted 30 July 2025

The aim. Development and validation of domestic software for non-compartmental analysis (NCA) of pharmacokinetic data, comparable in accuracy and functionality to the recognized foreign software Phoenix WinNonlin (USA).

Materials and methods. The PreKinetix web application is implemented in the Python programming language using the Streamlit framework. Algorithms for calculating pharmacokinetic parameters (maximum concentration [C_{max}], area under the pharmacokinetic curve [AUC], half-life [$T_{1/2}$], mean residence time [MRT], etc.) are based on the methods of the reference software Phoenix WinNonlin (Certara, USA), used for comparison and are widely used in international practice. Three models of single drug administration are supported: intravenous bolus, intravenous infusion, and extravascular administration. Literary and experimental data covering more than 450 pharmacokinetic profiles were used for verification.

Results. Calculations performed using PreKinetix showed complete agreement with the results of Phoenix WinNonlin with a relative error of less than 0.0001% for all main parameters. The program stably processes zero and missing values, automatically excludes incorrect records, visualizes pharmacokinetic profiles in linear and semi-logarithmic scales, and generates reports in .xlsx* and .docx* formats. The application interface allows it to be used not only by specialists but also by less trained users.

Conclusion. PreKinetix is a domestic tool for NCA that combines accuracy, automation, accessibility, and convenience. It can be used in preclinical and early phases of clinical trials, as well as in educational settings for training specialists in pharmacokinetics and biopharmaceutics.

Keywords: pharmacokinetic analysis; preclinical studies; non-compartmental analysis; pharmacokinetics; biopharmaceutical research; software; pharmaceutical development

List of abbreviations: adjusted R^2 — adjusted coefficient of determination; ADME — absorption, distribution, metabolism, excretion; AUC — area under the concentration–time curve; AUMC — area under the first moment curve; C_0 — initial concentration (for bolus administration only); C_{max} — maximum drug concentration in blood; C_{max}/D — C_{max} to dose ratio; GLP — Good Laboratory Practice; GUI — graphical user interface; $K_{el/lz}$ — terminal elimination rate constant; MRT — mean residence time of the drug in the body; PBPK — physiologically based pharmacokinetics; RE/REi — relative error; sparse sampling — sparse sampling; $T_{1/2}$ — half-life; T_{max} — time to reach maximum concentration; NCA — non-compartmental analysis; PK — pharmacokinetics/pharmacokinetic.

ВВЕДЕНИЕ

Основной целью фармакокинетических (ФК) исследований является изучение кинетических свойств лекарственных средств (ЛС), включая процессы абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME — absorption, distribution, metabolism, excretion) [1]. Одним из наиболее простых и эффективных методов изучения этих процессов является некомпартментный анализ (НКА). НКА включает различные подходы к расчёту площади под фармакокинетической кривой (AUC — area under the curve) — графиком зависимости концентрации ЛС в биологическом материале от времени отбора пробы [1–4]. Некомпартментный подход позволяет вычислять ключевые ФК параметры, такие как максимальная наблюдаемая концентрация

препарата (C_{max}), AUC, время достижения пиковой концентрации (T_{max}), период полувыведения ($T_{1/2}$), площадь под кривой первого момента времени (AUMC — area under the first moment curve) и другие¹ [1, 3].

ФК исследования всё чаще сталкиваются с необходимостью работы с разреженной выборкой (sparse sampling), особенно в доклинических и фазовых испытаниях, где многочисленные заборы проб могут быть этически и логистически затруднены. При низкой плотности временных точек классический НКА демонстрирует высокую погрешность в оценке ключевых параметров фармакокинетики, таких как $T_{1/2}$ и экспозиция AUC, что может негативно

¹ Certara. Phoenix WinNonlin User Guide — Noncompartmental Analysis. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://onlinehelp.certara.com/phoenix/8.2/topics/nca.htm>

сказаться на точности фармакотерапевтических решений [5]. Это обуславливает потребность в надёжных инструментах обработки разреженных данных, при этом сохраняя точность расчётов даже при ограниченных измерениях.

В то же время наблюдается заметный рост предпочтения открытого программного обеспечения (ПО) в фармакокинетике и физиологически-обоснованном моделировании (PBPK). Согласно работам A.J. Rajput и соавт. (2023) и H.K.A. Aldibani и соавт. (2023), доля публикаций, использующих платформы с открытым исходным кодом, существенно выросла благодаря их прозрачности, гибкости и возможности расширения исследовательскими группами [6, 7]. Однако большинство существующих инструментов сосредоточено на компартментном анализе или PBPK-моделировании, а доступные НКА-наборы остаются либо коммерческими, либо требуют значительных навыков программирования. Это подчёркивает важность разработки удобного, верифицируемого и ориентированного на пользователя отечественного ПО, такого как, например, PreKineticx, способного обеспечить независимость и воспроизводимость ФК исследований.

Современные программные решения для проведения ФК анализа методом НКА представлены как коммерческими (например, Phoenix WinNonlin, CPhaMAS, PKanalix), так и свободно распространяемыми инструментами (PKSolver, Pkweb, R-пакеты NonCompart и ncar). Однако бесплатные ПО имеют ряд ограничений. Например, у пакетов NonCompart и ncar отсутствует графический пользовательский интерфейс, что затрудняет их использование неспециалистами. Кроме того, некоторые алгоритмы PKSolver (в частности, оценка константы скорости элиминации — λ_z) работают нестабильно и дают расхождения в результатах по сравнению с коммерческими решениями. Более того, большинство бесплатных ПО не удовлетворяют требованиям валидации, устанавливаемым регуляторными органами [1, 2, 8]. Коммерческие же решения для НКА в настоящее время представлены в основном зарубежным ПО; на территории Российской Федерации аналогичных продуктов пока не предлагается^{2, 3} [9]. В этой связи актуальна разработка отечественного ПО, который обеспечил бы технологическую независимость исследовательских организаций в области ФК анализа.

В ответ на указанную потребность нами разработано веб-приложение PreKineticx,

ориентированное на проведение НКА в доклинических и фазе I клинических ФК исследованиях. В текущей версии поддерживается анализ одиночного введения дозы с моделированием трёх основных способов введения: внутривенного болюсного, внутривенного инфузионного и внесосудистого введения, с использованием данных о концентрации лекарственного препарата в крови. Также реализованы алгоритмы для расчёта и визуализации результатов исследований абсолютной и относительной биодоступности, распределения ЛС в органах и тканях лабораторных животных, линейности дозирования и др. Таким образом, **ЦЕЛЮ** настоящей работы стало создание и первоначальная валидация программы PreKineticx и представление его возможностей для ФК анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработка программного обеспечения

Для реализации веб-приложения был выбран язык программирования Python, поскольку он является одним из самых популярных языков в научных исследованиях благодаря своей простоте, гибкости и обширной экосистеме библиотек инструментов. Python широко применяется в различных областях — от анализа данных до моделирования и визуализации — что подтверждается множеством работ [10–12]. Для ускорения разработки веб-интерфейса и упрощения тестирования приложения с данными использован фреймворк Streamlit⁴ (Python-фреймворк с открытым исходным кодом).

Основная вычислительная логика PreKineticx реализована с использованием ряда Python-библиотек: pandas (версия 1.5.3) [13], numpy (1.24.2) [14], matplotlib (3.7.1) [15], seaborn (0.12.2) [16], SciPy (1.10.1) [17], scikit-learn (1.3.1) [18], statsmodels (0.14.0) [19], cycloper (0.11.0)⁵, python-docx (0.8.11)⁶, networkx (3.4.2) [20] и pyvis (0.3.2)⁷. В качестве среды разработки использовалась платформа Visual Studio Code (версия 1.99.3)⁸.

Для построения отдельных графиков и диаграмм при анализе данных применяли продукт Microsoft Excel 2016 (пакет Microsoft Office, Microsoft

⁴ Streamlit. Streamlit – The fastest way to build and share data apps. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://streamlit.io/>

⁵ Droettboom M. Cycloper: composable style cycles. GitHub repository. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://github.com/matplotlib/cycloper>

⁶ Canny S. python-docx: Create and update Microsoft Word .docx files. 2013. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://github.com/python-openxml/python-docx>

⁷ Rémy P. pyvis: Python library for interactive network visualization. 2019. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://github.com/WestHealth/pyvis>

⁸ Microsoft. Visual Studio Code. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://code.visualstudio.com/>

² Certara. Phoenix WinNonlin User Guide – Noncompartmental Analysis. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://onlinehelp.certara.com/phoenix/8.2/topics/nca.htm>

³ Lixoft. PKanalix. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pkanalix.lixoft.com/>

Corporation, США)⁹ для визуализации результатов сравнительного анализа, описанного далее.

Референтное программное обеспечение

В качестве эталонной системы для сравнения использовалась программа Phoenix WinNonlin (версия 8.3.4.295, Certara, США).

Наборы данных для сравнительного анализа

В рамках первичной научной апробации веб-приложения PreKinetix были проанализированы 450 ФК профилей. Для оценки корректности расчётов использовались три группы данных: открытые эталонные наборы ФК данных из дистрибутива ПО PKanalix (версия 2024R1, Lixoft, Франция¹⁰; данные PKanalix получали путём скачивания статистических сборников) и коллекции Rdatasets, подготовленной V. Arel-Bundock и соавт.^{11, 12}, экспериментальные данные, полученные в нашей научной организации, а также специально сконструированные примеры для верификации отдельных граничных случаев.

В качестве демонстрационных примеров были случайным образом выбраны следующие препараты M2000, цефамандол¹³ и индометацин¹⁴ для проведения расчётов статистических параметров, НКА, визуализации полученных результатов сравнения Prekinetix и Phoenix WinNonlin (табл. 1).

Алгоритм расчёта статистических параметров

Для реализации алгоритмов расчётов статистических параметров были использованы принципы аналогичные Phoenix WinNonlin согласно документации референтного ПО¹⁵.

Критерием соответствия служило относительное различие между значениями каждого статистического параметра, рассчитанного двумя системами, при котором максимальное отклонение не превышало 10^{-6} . Таким образом, во всех

протестированных случаях расчёты PreKinetix и Phoenix WinNonlin показали полное совпадение результатов, подтверждающее корректность алгоритмической реализации.

Алгоритм расчёта фармакокинетических параметров

Для реализации алгоритмов расчётов НКА были использованы принципы, аналогичные Phoenix WinNonlin согласно документации референтного ПО¹⁶.

PreKinetix вычисляет полный набор ФК параметров по результатам НКА, аналогичный Phoenix WinNonlin. Обозначения ключевых параметров, используемые в нашем ПО, и их соответствие обозначениям Phoenix WinNonlin приведены в таблице 2 с краткой характеристикой каждого показателя.

Как видно, большинство параметров имеют идентичные обозначения в обоих ПО, а некоторые незначительно отличаются (например, $AUC_{0 \rightarrow t}$ как AUC_{last} и т.п.).

Критерием соответствия служило относительное различие между значениями каждого ФК параметра, рассчитанного двумя системами, при котором максимальное отклонение не превышало 10^{-6} . Таким образом, во всех протестированных случаях расчёты PreKinetix и Phoenix WinNonlin показали полное совпадение результатов, подтверждающее корректность алгоритмической реализации.

Визуализация результатов сравнительного анализа

Для наглядной оценки точности совпадения результатов PreKinetix с референтным ПО мы воспользовались подходом, аналогичным описанному в работе [9]. Введена относительная ошибка определения i -го параметра (RE_i — Relative Error, %), рассчитываемой по формуле:

$$RE_i = \left(\frac{P_i - R_i}{R_i} \right) \times 100\%$$

где P_i — значение параметра, полученное тестируемым алгоритмом; а R_i — соответствующее значение, рассчитанное с помощью Phoenix WinNonlin.

Данный показатель позволяет количественно оценить точность разработанного алгоритма и выявить возможное систематическое смещение при расчёте того или иного фармакокинетического показателя. Отрицательные значения RE свидетельствуют о небольшом занижении результата PreKinetix относительно Phoenix, положительные — о завышении. Критерием приемлемости считалась относительная ошибка менее 0,0001% для большинства параметров.

¹⁶ Там же.

⁹ Microsoft. Microsoft Office. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.microsoft.com/en-us/download/details.aspx?id=49164>

¹⁰ Lixoft. PKanalix. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pkanalix.lixoft.com/>

¹¹ Arel-Bundock V. Cefamandole // Rdatasets: A collection of datasets originally distributed with R and some of its packages. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://vincentarelbundock.github.io/Rdatasets/doc/nlme/Cefamandole.html>

¹² Arel-Bundock V. Indometh // Rdatasets: A collection of datasets originally distributed with R and some of its packages. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://vincentarelbundock.github.io/Rdatasets/doc/medicaldata/indometh.html>

¹³ Arel-Bundock V. Cefamandole // Rdatasets: A collection of datasets originally distributed with R and some of its packages. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://vincentarelbundock.github.io/Rdatasets/doc/nlme/Cefamandole.html>

¹⁴ Arel-Bundock V. Indometh // Rdatasets: A collection of datasets originally distributed with R and some of its packages.

¹⁵ Certara. Phoenix WinNonlin User Guide — Noncompartmental Analysis. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://onlinehelp.certara.com/phoenix/8.2/topics/nca.htm>

Визуализация фармакокинетических профилей

Помимо вычисления результатов, PreKinetix предоставляет удобные средства для визуализации ФК профилей. Пользовательский интерфейс приложения позволяет настраивать отображение графиков: изменять масштаб осей, шаг деления, расположение легенды и другие параметры.

Для построения графиков ФК профилей с помощью разработанного ПО были использованы данные субъекта № 271 препарата M2000¹⁷ (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты программной реализации

Разработано веб-приложение PreKinetix, предназначенное для проведения НКА в рамках доклинических исследований и исследований I фазы клинических испытаний. Текущая версия поддерживает анализ ФК данных после однократного введения ЛС при трёх основных способах введения: внутривенном болюсном, внутривенной инфузии и внесосудистом введении, на основе измерений концентрации препарата в крови. Помимо расчёта стандартных параметров НКА, в системе реализованы алгоритмы для оценки и визуализации результатов исследований абсолютной и относительной биодоступности, распределения ЛС в органах и тканях лабораторных животных, проверки линейности дозирования и других задач ФК анализа.

Скрипты на Python с открытым исходным кодом доступны по адресу <https://github.com/FimaLab/prekinetix>.

Расчёт фармакокинетических параметров

Общие принципы и последовательность расчёта статистических показателей и ФК параметров в разработанном ПО базировались на алгоритмах коммерчески доступного валидированного ПО Phoenix WinNonlin (версия 8.3.4.295), которое считается «золотым стандартом» на международном рынке ФК анализа¹⁸. В частности, в PreKinetix реализованы стандартные методы вычисления AUC и AUMC. Существует несколько основных методов расчёта AUC/AUMC: метод линейной трапеции, лог-линейный метод трапеций, а также комбинированный метод, предполагающий линейную интерполяцию на этапе повышения концентрации и логарифмическую — на этапе снижения¹⁹ [3, 21]. В PreKinetix включены два наиболее востребованных подхода: линейный

трапецеидальный и комбинированный методы вычисления площади под кривой [21, 22].

Оценка терминальной константы элиминации (λ_z)

Терминальная константа элиминации λ_z (K_{el}) оценивается с помощью линейной регрессии на финальном участке ФК-профиля, соответствующего моноэкспоненциальному снижению концентрации [21]. В PreKinetix реализован автоматический алгоритм оценки λ_z согласно подходу, используемому в Phoenix WinNonlin. Автоматическая оценка K_{el} в Phoenix выполняется методом наилучшего соответствия, последовательно перебирая различные по размеру наборы точек на терминальном участке кривой. В нашем ПО данный алгоритм реализован следующим образом:

1. Выполняется линейная регрессия зависимости логарифма концентрации от времени, начиная с 3 последних положительных точек (с 2 точек для болюсной модели).
2. Постепенно увеличивается число точек, используемых в регрессии, до 4, 5 и т.д., исключая при каждом таком анализе данные до времени достижения C_{max} , саму точку C_{max} (для неболюсных моделей), а также точки с C_0 .
3. Для модели внутривенной инфузии дополнительно исключаются точки до момента окончания введения препарата, если C_{max} наблюдается раньше окончания инфузии.
4. Для каждой выполненной регрессии рассчитывается скорректированный коэффициент детерминации ($adjusted\ R^2$). Выбирается вариант с максимальным значением этого показателя. Если несколько вариантов дают близкие значения (разница $\leq 0,0001$), предпочтение отдаётся варианту с большим числом точек.
5. Минимальное количество точек для расчёта λ_z составляет 3 для неболюсных моделей и 2 для болюсного введения. Условием корректности результата является отрицательное значение углового коэффициента (т.е. отрицательный наклон регрессионной прямой)²⁰.

Коррекция начальной концентрации

Расчёт начальной концентрации C_0 проводится только для модели внутривенного болюсного введения. Начальная концентрация принимается равной первому наблюдаемому значению

¹⁷ Lixoft. PKanalix. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pkanalix.lixoft.com/>

¹⁸ Certara. Phoenix WinNonlin User Guide – Noncompartmental Analysis. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://onlinehelp.certara.com/phoenix/8.2/topics/nca.htm>

¹⁹ Там же.

²⁰ Там же.

концентрации, если оно измерено в момент введения препарата; в противном случае C_0 вычисляется путём обратной экстраполяции с помощью линейной регрессии. Этот показатель влияет на расчёт ряда ФК параметров (AUC и AUMC) в модели болюсного введения, поэтому пользователю предоставлена возможность при необходимости включать алгоритм обратной экстраполяции для корректного учёта C_0 в расчётах²¹.

Особенности расчёта при инфузионном введении

Для модели внутривенной инфузии необходимо учитывать время введения инфузии при расчёте некоторых параметров. Например, при расчёте среднего времени пребывания препарата в организме (MRT — mean residence time) длительность инфузии влияет на результат²² [23]. Значение времени инфузии вводится пользователем через соответствующее поле интерфейса, и оно используется программой при вычислении MRT и связанных параметров.

Разработанные алгоритмы расчётов статистических показателей и ФК параметров устойчиво обрабатывают нулевые значения концентраций, которые могут присутствовать в исходном массиве данных. Записи с отсутствующими значениями времени или концентрации автоматически исключаются из анализа²³. Это обеспечивает корректность результатов даже при наличии пропущенных или нулевых точек в фармакокинетическом профиле.

Статистические параметры

Вначале была проведена проверка правильности вычисления базовых статистических показателей. При сравнении значений статистических параметров, рассчитываемых PreKinetix, с соответствующими результатами Phoenix WinNonlin было показано, что различия составляли менее 10^{-6} . В таблице 3 приведены данные по ряду таких показателей на примере расчёта константы элиминации λ_z препаратов M2000²⁴, цефамандол, индометацин.

Как видно, оба программных продукта выдают идентичные значения для всех статистических параметров (число наблюдений, среднее, стандартное отклонение и др.).

Фармакокинетические параметры

Для оценки корректности расчёта ФК параметров в целом, а также проверки

отсутствия систематических отклонений была проведена серия сравнительных вычислений на различных наборах данных. В качестве иллюстрации в таблице 4 приведены результаты расчёта основных ФК параметров для некоторых из таких наборов данных (на примере препарата M2000, цефамандол и индометацин)²⁵.

В данном примере анализ проведён для модели внутривенного болюсного введения (однократная доза). Как и в случае статистических показателей, разница значений всех ФК параметров, рассчитанных PreKinetix, по сравнению с Phoenix WinNonlin составляет менее 10^{-6} .

Результаты сравнительного анализа ФК параметров были визуализированы с помощью расчёта относительной ошибки и построения соответствующих графиков. На рисунке 1 приведены графики относительной ошибки (RE_r , %) для основных рассчитываемых ФК параметров (по данным табл. 4).

Все обнаруженные расхождения между программами носили случайный характер и были крайне малы по величине (менее 0,0001% для большинства параметров). Это указывает на то, что разработанный инструмент не вносит систематических ошибок в расчёты и может воспроизводить результаты на уровне точности эталонного ПО. Результаты сравнения расчётов НКА с использованием способов внутривенного инфузионного введения и внутрисосудистого введения также были удовлетворительными.

Визуализация фармакокинетических профилей

На рисунках 2 и 3 показан пример графического отображения индивидуального ФК профиля в крови, построенного с помощью PreKinetix на примере препарата M2000: в линейных координатах (Рис. 2) и в полулогарифмических координатах (Рис. 3).

Такие графики генерируются автоматически и могут быть включены в отчёт .docx*, что облегчает представление данных и их интерпретацию.

Отметим, что все графические материалы, создаваемые программой, могут быть сохранены пользователем для последующего использования в отчётах или научных публикациях и способствует повышению наглядности результатов, а также удобству их анализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка и валидация программы PreKinetix были направлены на подтверждение ее эквивалентности общепринятым средствам НКА ФК данных. Phoenix WinNonlin (Phoenix 64,

²¹ Там же.

²² Там же.

²³ Там же.

²⁴ Lixoft. PKanalix. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pkanalix.lixoft.com/>

²⁵ Там же.

версия 8.3.4.295) исторически является «золотым стандартом» для НКА и широко используется в научных и регуляторных целях. Расчёты PreKinetix для 3 экспериментальных препаратов (M2000, цефамандол, индометацин) показали практически полное совпадение с результатами, полученными с помощью Phoenix WinNonlin. Все основные фармакокинетические параметры — максимальная концентрация ($C_{\max}$), время достижения максимума ($T_{\max}$), площадь под кривой (AUC), период полувыведения ($T_{1/2}$), константа элиминации (λ_z) и др. — были идентичны при использовании обоих программных инструментов, с относительным расхождением менее 0,0001%. Так, например, для болюсного внутривенного введения M2000 PreKinetix и Phoenix выдают одинаковое отсутствие задержки времени на достижение $C_{\max}$ ($T_{\max}=0$ ч) при высокой начальной концентрации ($C_{\max} \approx 2950$ нг/мл), тогда как для внесосудистого введения индометацина

оба инструмента показывают ожидаемую задержку достижения пика ($T_{\max} \approx 0,25$ ч) при сравнительно меньшем значении $C_{\max}$ ($\approx 1,5$ мкг/мл). Полное совпадение параметров на протяжении всего профиля (включая, например, $AUC_{0-t} = 4126,36$ для M2000, 3740,5 для цефамандола и 1,741 для индометацина; $T_{1/2} = 6,40, 56,04$ и 4,38 ч соответственно) указывает на корректность алгоритмов PreKinetix и отсутствие систематической погрешности при расчётах. Как видно на рисунке 1, графический анализ относительных ошибок не выявил систематического смещения, что подтверждает корректность реализованных в PreKinetix алгоритмов. Таким образом, PreKinetix обеспечивает точность вычислений на уровне эталонного ПО, что подтверждает успешную верификацию разработанного инструмента на примере различных по ФК свойствам ЛС.

Таблица 1 — Часть исходных данных препаратов M2000, цефамандол и индометацин с информацией о ID (субъекта), дозе, времени и концентрации

M2000				Цефамандол				Индометацин			
ID	Доза (мг)	Время (ч)	Концентрация (нг/мл)	ID	Доза (мг)	Время (мин)	Концентрация (мкг/мл)	ID	Доза (мг)	Время (ч)	Концентрация (мкг/мл)
271	100	0	2950	1	15	0	0	1	50	0	0
271	100	0,17	2164	1	15	10	127	1	50	0,25	1,5
271	100	0,25	1884	1	15	15	80	1	50	0,5	0,94
271	100	0,5	1366	1	15	20	47,4	1	50	0,75	0,78
271	100	1	844	1	15	30	39,9	1	50	1	0,48
271	100	1,5	625	1	15	45	24,8	1	50	1,25	0,37
271	100	2	478	1	15	60	17,9	1	50	2	0,19
271	100	4	256	1	15	75	11,7	1	50	3	0,12
271	100	6	147	1	15	90	10,9	1	50	4	0,11
271	100	8	88	1	15	120	5,7	1	50	5	0,08
271	100	10	58	1	15	150	2,55	1	50	6	0,07
271	100	12	48	1	15	180	1,84	1	50	8	0,05
271	100	16	26	1	15	240	1,5	—	—	—	—
271	100	24	13	1	15	300	0,7	—	—	—	—
—	—	—	—	1	15	360	0,34	—	—	—	—

Таблица 2 — Ключевые фармакокинетические параметры: соответствие обозначений в PreKinetix и Phoenix WinNonlin

PreKinetix	WinNonlin	Описание
$C_{\max}$	$C_{\max}$	Максимальная наблюдаемая концентрация
$T_{\max}$	$T_{\max}$	Время достижения $C_{\max}$
AUC_{0-t}	AUC_{last}	Площадь под ФК кривой от времени дозирования до последней измеряемой концентрации (T_{last})
K_{el}	λ_{obs}	Терминальная константа элиминации, оцениваемая по финальной части ФК-профиля
$T_{1/2}$	$HL_{\lambda_{\text{obs}}}$	Период полураспада в терминальной фазе
Cl (Cl/F)	Cl_obs (Cl_F_obs)	Общий клиренс препарата
Vz (Vz/F)	Vz_obs (Vz_F_obs)	Объём распределения на терминальной фазе (для нестационарных данных)
$AUMC_{0-t}$	$AUMC_{\text{last}}$	Площадь под кривой концентрация×время до T_{last}
MRT_{0-t}	MRT_{last}	Среднее время пребывания препарата в организме до T_{last}
Vss	Vss_obs	Объём распределения в стационарном состоянии (при нестационарных данных)

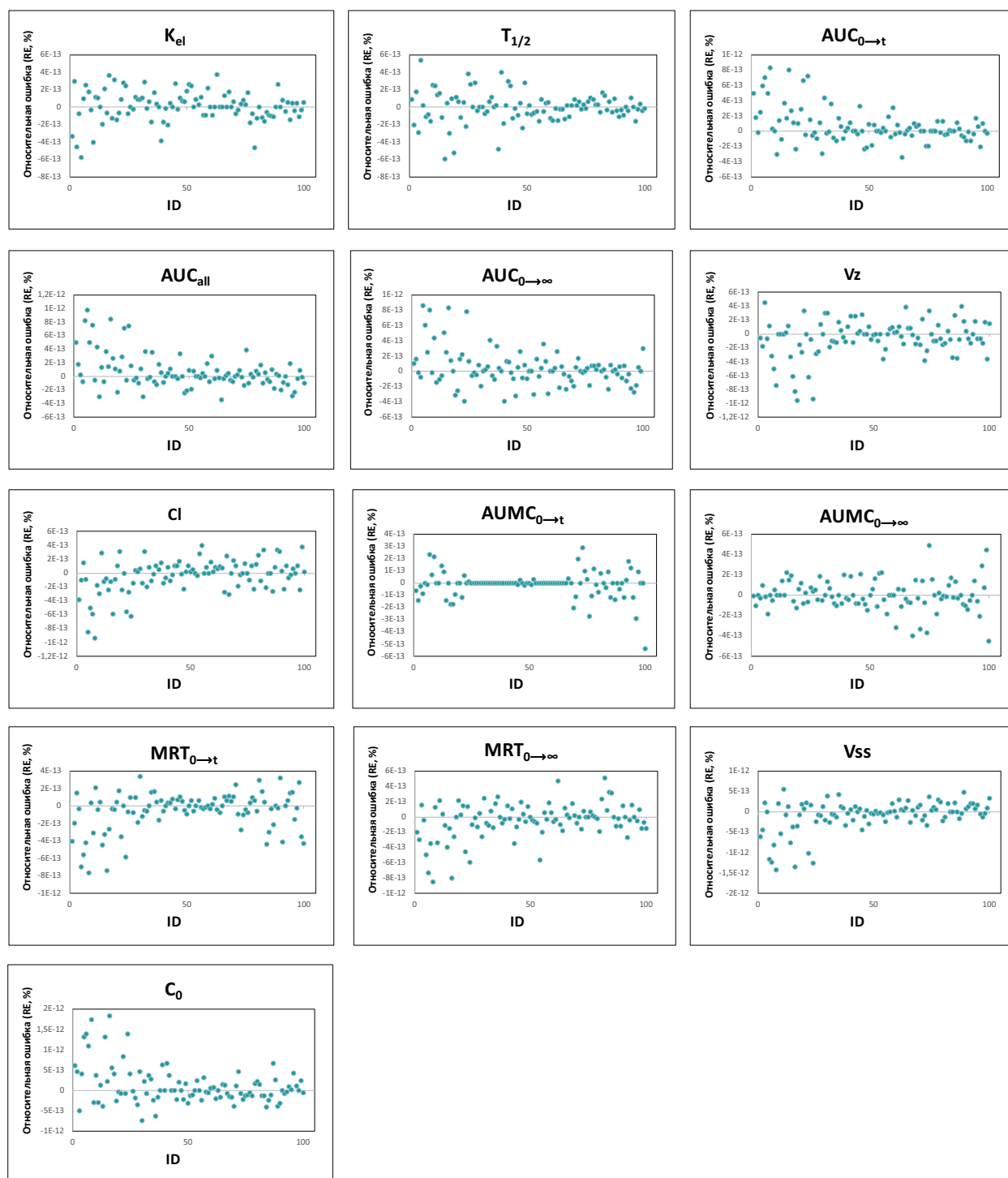


Рисунок 1 — Относительная ошибка (RE, %) для ряда ключевых фармакокинетических параметров, рассчитанных с помощью алгоритмов PreKinetix (модель внутривенного болюсного введения, однократная доза, линейный метод трапеций, без экстраполяции начальной концентрации) по сравнению с результатами Phoenix WinNonlin.

Таблица 3 — Сравнение результатов расчёта статистических параметров (на примере параметров M2000, цефамандол, индометацин)

Препарат	М2000	Цефамандол	Индометацин
Параметр	WinNonlin PreKinetic	WinNonlin PreKinetic	WinNonlin PreKinetic
N	12	12	6
NMiss	0	0	0
NObs	12	12	6
Mean	0,1188	0,011296	0,324034
SD	0,016801	0,00083	0,11021
SE	0,00485	0,000339	0,044993
Variance	0,000282	0,000001	0,012146
CVPercent	14,132647	7,34997	34,011658
Min	0,10525	0,01004	0,15832
Median	0,110571	0,011238	0,3279
Max	0,156808	0,012369	0,455445
Range	0,051558	0,002329	0,297125
MeanLog	-2,13801	-4,485572	-1,184033
SDLog	0,132149	0,074198	0,388093
GeometricMean	0,117889	0,01127	0,306042
GeometricSD	1,141278	1,07702	1,474167
GeometricCVPercent	13,272787	7,430046	40,31756
CI95PercentLower	0,081901	0,009162	0,040732
CI95PercentUpper	0,155858	0,01343	0,607337
CI95PercentLowerMean	0,108205	0,010425	0,208377
CI95PercentUpperMean	0,129555	0,012167	0,439692
CI95PercentLowerVar	0,000142	0	0,004733
CI95PercentUpperVar	0,000814	0,000004	0,073063
CI95PercentLower	0,088137	0,009313	0,112854
CI95PercentUpper	0,157686	0,013639	0,829936
CI95PercentLowerGEOMean	0,108395	0,010426	0,203658
CI95PercentUpperGEOMean	0,128215	0,012183	0,459897
P1	0,10525	0,01004	0,15832
P2.5	0,10525	0,01004	0,15832
P5	0,10525	0,01004	0,15832
P10	0,105356	0,01004	0,15832
P25	0,107117	0,010662	0,229141
P50	0,110571	0,011238	0,3279
P75	0,130099	0,012109	0,430281
P90	0,152636	0,012369	0,455445
P95	0,156808	0,012369	0,455445
P97.5	0,156808	0,012369	0,455445
P99	0,156808	0,012369	0,455445
IQR	0,022982	0,001448	0,20114

Таблица 4 — Сравнение результатов некомпартментного анализа для модели внутривенного болюсного введения (однократная доза, метод линейной трапеции, без экстраполяции начальной концентрации) на примере препаратов M2000, цефамандол и индометацин

Препарат	M2000		Цефамандол		Индометацин	
Параметр	WinNonlin	PreKinetix	WinNonlin	PreKinetix	WinNonlin	PreKinetix
N_Samples	14	14	15	15	12	12
Dose	100000000	100000000	15000	15000	50000	50000
Rsqr	0,984143	0,984143	0,999758	0,999758	0,997067	0,997067
Rsqr_adjusted	0,976215	0,976215	0,999516	0,999516	0,994133	0,994133
Corr_XY	-0,99204	-0,99204	-0,999879	-0,999879	-0,998532	-0,998532
No_points_lambda_z	4	4	3	3	3	3
K _{el}	0,108265	0,108265	0,012369	0,012369	0,15832	0,15832
Lambda_z_intercept	5,116786	5,116786	3,367347	3,367347	-1,724211	-1,724211
Lambda_z_lower	10	10	240	240	5	5
Lambda_z_upper	24	24	360	360	8	8
T _{1/2}	6,402296	6,402296	56,039261	56,039261	4,378127	4,378127
Span	2,186716	2,186716	2,141356	2,141356	0,685225	0,685225
T _{max}	0	0	10	10	0,25	0,25
C _{max}	2950	2950	127	127	1,5	1,5
C _{max} /D	0,00003	0,00003	0,008467	0,008467	0,00003	0,00003
C ₀	2950	2950	0	0	0	0
T _{last}	24	24	360	360	8	8
C _{last}	13	13	0,34	0,34	0,05	0,05
AUC _{0-t}	4126,36	4126,36	3740,5	3740,5	1,74125	1,74125
AUC _{0-t} /D	0,000041	0,000041	0,249367	0,249367	0,000035	0,000035
AUC _{all}	4126,36	4126,36	3740,5	3740,5	1,74125	1,74125
AUC _{0→∞}	4246,435284	4246,435284	3767,988172	3767,988172	2,057065	2,057065
AUC _{0→∞} /D	0,000042	0,000042	0,251199	0,251199	0,000041	0,000041
AUC_%Extrap	2,827673	2,827673	0,729519	0,729519	15,352703	15,352703
AUC_%Back_Ext	0	0	0	0	0	0
Vz	217513,271517	217513,271517	321,84641	321,84641	153527,034923	153527,034923
Cl	23549,163784	23549,163784	3,980904	3,980904	24306,47423	24306,47423
AUMC _{0-t}	14317,575	14317,575	190453,5	190453,5	3,27125	3,27125
AUMC _{0→∞}	18308,464419	18308,464419	202571,593629	202571,593629	7,792554	7,792554
AUMC_%Extrap	21,798057	21,798057	5,982129	5,982129	58,020826	58,020826
MRT _{0→t}	3,469783	3,469783	50,916589	50,916589	1,878679	1,878679
MRT _{0→∞}	4,31149	4,31149	53,761207	53,761207	3,78819	3,78819
Vss	101531,990574	101531,990574	214,018217	214,018217	92077,554608	92077,554608

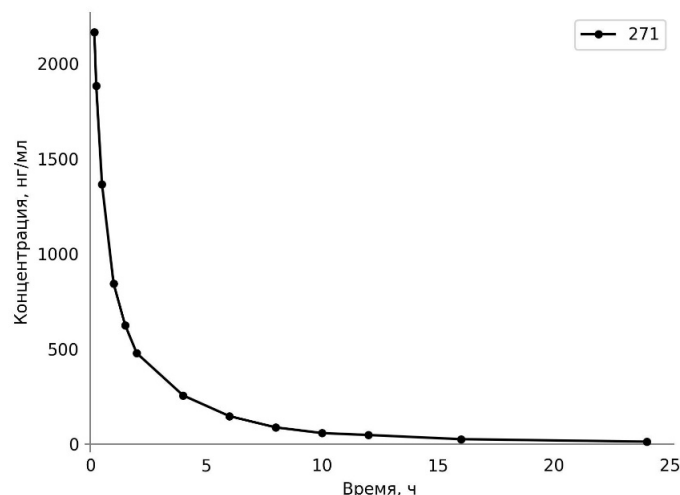


Рисунок 2 — График индивидуального фармакокинетического профиля в крови (в линейном масштабе), после внутривенного болюсного введения препарата M2000.

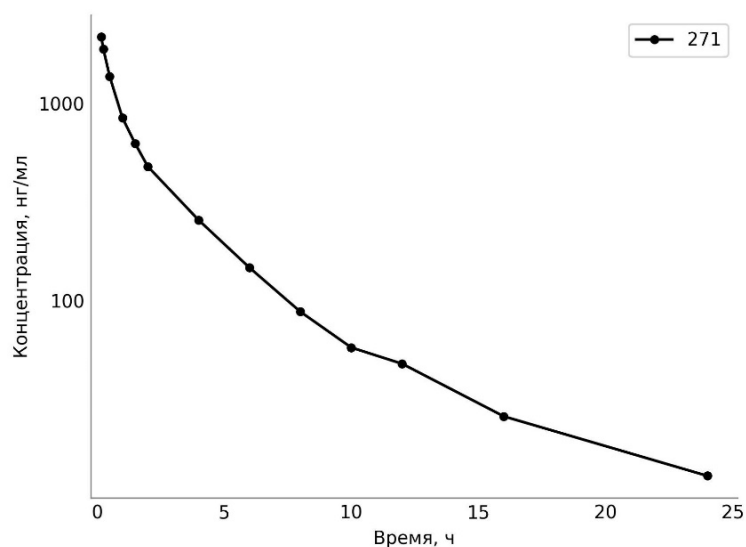


Рисунок 3 — График индивидуального фармакокинетического профиля в крови (в полулогарифмическом масштабе) после внутривенного болюсного введения препарата M2000.

Полученные результаты согласуются с аналогичными публикациями последних лет, посвящёнными валидации различных инструментов НКА. Например, в недавнем исследовании, проведённом Y. Zang и соавт. (2010) была представлена надстройка PKSolver для Microsoft Excel, результаты расчёта ключевых ФК параметров которой показали удовлетворительную степень соответствия результатам Phoenix WinNonlin [2]. В работе H. Kim и соавт. (2018) проведено сопоставление расчётов между Phoenix и R-пакетом NonCompart, лежащим в основе онлайн-инструмента PKWeb, что также подтвердило идентичность выходных параметров [1]. Кроме того, в недавней статье U. Kuang и соавт. (2024) представлена облачная платформа CPhaMAS, рассчитанная на анализ ФК данных, включая НКА и биоэквивалентность; авторы показали, что расчёты CPhaMAS находятся в тесном соответствии с результатами Phoenix WinNonlin при моделировании и анализе параметров *in vivo* [9]. Совокупность этих независимых валидаций подтверждает, что при использовании одинаковых алгоритмических подходов различные программные средства НКА дают практически неотличимые результаты.

Следует отметить, что фундаментальные алгоритмы расчёта ФК параметров, реализованные в PreKinetix, соответствуют принятым в отрасли подходам, аналогичным Phoenix WinNonlin. В частности, площадь под кривой (AUC) рассчитывается методом трапеции, при необходимости в комбинированном режиме — с линейной интерполяцией на этапе возрастания концентрации и логарифмической на этапе снижения. Оценка константы элиминации λ_z и связанного $T_{1/2}$ в PreKinetix производится путём автоматического выбора точек терминальной фазы на основе

максимизации коэффициента детерминации R^2 (как правило, по последним последовательным точкам с убывающей концентрацией), что аналогично встроенному алгоритму Phoenix WinNonlin. В наших расчётах все программы (PreKinetix, Phoenix и др.) показали одинаковые значения $T_{1/2}$ при высоком статистическом качестве аппроксимации терминального участка, что подтверждает эквивалентность методов. Что касается пропущенных точек или концентраций ниже порога количественного определения, PreKinetix обрабатывает их согласно общепринятой практике: такие значения исключаются из расчёта AUC (т.е. не вносят вклад в площадь под кривой) или при необходимости заменяются условными нулями — аналогично настройкам по умолчанию в Phoenix WinNonlin. Таким образом, выбор алгоритмов интегрирования профиля «концентрация–время» и оценки λ_z в PreKinetix согласуется с подходами, реализованными в признанных инструментах НКА, что обеспечивает сопоставимость результатов даже в нестандартных случаях.

В многочисленных исследованиях Phoenix WinNonlin используется как надёжный инструмент для выполнения НКА расчетов на данных *in vivo*. Так, в анализе ФК моноклонального антитела WBP216 авторы сообщают, что все ФК параметры были рассчитаны с помощью Phoenix WinNonlin и использованы при установлении дозы и оценке экспозиции [24]. Использование Phoenix на данных ранних фаз клинических испытаний подтверждает его практическое значение и соответствие регуляторным стандартам. Кроме того, ряд других публикаций описывает применение Phoenix для НКА при анализе влияния пищи на ФК различных ЛС [25].

Таким образом, использование Phoenix WinNonlin в настоящем исследовании в качестве эталона для сопоставления результатов, полученных с помощью PreKinetix, методологически оправдано и согласуется с международной практикой валидации фармакокинетического ПО.

С практической точки зрения, PreKinetix объединяет в себе ряд преимуществ. Во-первых, приложение имеет интуитивно понятный веб-интерфейс, что выгодно отличает его от некоторых существующих свободно распространяемых решений (например, R-пакетов без GUI) и облегчает его применение широким кругом пользователей. Во-вторых, в программу интегрирован полный цикл анализа ФК данных — от загрузки и статистической обработки сырых данных до расчёта ФК параметров и визуализации профилей. Результаты автоматически оформляются в виде удобочитаемых отчётов (Excel-таблицы и Word-документы с графиками), что сокращает трудозатраты исследователя на оформление данных. Наконец, PreKinetix базируется на открытых технологиях (Python, Streamlit и др.), что обеспечивает гибкость в доработке и расширении функциональных возможностей в будущем. В то же время, существующие на сегодняшний день аналоги ПО PreKinetix использующие схожую методологию расчётов ФК все же обладают рядом недостатков.

Сравнение PreKinetix с другими доступными решениями показывает, что наше приложение успешно преодолевает ряд ограничений, присущих им. В отличие от инструментов без графического интерфейса [1], наше веб-приложение обеспечивает интерактивность и наглядность. По набору реализованных моделей и параметров PreKinetix находится на уровне современных коммерческих пакетов (Phoenix, PKanalix и др.), при этом является более доступным. Таким образом, PreKinetix может быть использован в качестве надёжной альтернативы коммерческому ПО для задач НКА в доклинических исследованиях, а также закрывает существенный пробел на рынке программных средств для фармакокинетического анализа в России и может способствовать укреплению технологического суверенитета в данной области.

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования можно отнести ориентированность текущей версии PreKinetix преимущественно на анализ ФК данных при однократном введении ЛС. Поддержка многократного дозирования, а также возможность проведения популяционного ФК анализа пока не реализованы. Кроме того, валидация алгоритмов проводилась в основном на литературных и локальных экспериментальных данных, без привлечения внешних независимых центров, что может потребовать дополнительного

подтверждения воспроизводимости в условиях мультицентровых исследований. Также на момент подготовки статьи приложение не проходило официальную сертификацию или регистрацию как программное средство для использования в условиях, регулируемых стандартами надлежащей лабораторной практики (GLP). Визуализация и экспорт графиков реализованы с ограниченной гибкостью, что может потребовать доработки при использовании в сложных отчётных форматах.

Дальнейшие перспективы

Современные исследования демонстрируют растущий интерес к гибридным подходам, сочетающим традиционный НКА и методы машинного обучения. Так, в работе J.N. Hughes и соавт. (2024) [26] было показано, что МАР-байесовские методы могут существенно повысить точность дозирования бусульфана по сравнению с классическим НКА, несмотря на близкие значения AUC. Кроме того, модель Deep-NCA [3], основанная на алгоритмах глубокого обучения, продемонстрировала улучшение точности предсказаний $C_{\max}$ и AUC по сравнению с классическими методами.

Это подчёркивает перспективность расширения PreKinetix в будущем при добавлении модулей машинного обучения для повышения точности алгоритмов и адаптации к большим и сложным данным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы создано и протестировано новое веб-приложение PreKinetix для проведения статистического и НКА ФК данных. Программа поддерживает основные виды экспериментов доклинической ФК (болюсное внутривенное введение, внутривенная инфузия, внесосудистое введение однократной дозы) и рассчитывает широкий спектр ФК параметров, полностью соответствующий международным стандартам. Результаты сравнительного анализа показали, что PreKinetix обеспечивает высокую точность расчётов, не уступая в этом отношении признанному коммерческому ПО Phoenix WinNonlin. Внедрение PreKinetix в практику позволит российским исследовательским организациям сократить временные и финансовые затраты на анализ ФК данных, автоматизировать рутинные вычисления и визуализировать результаты с высоким качеством. Таким образом, PreKinetix представляет собой эффективный и доступный инструмент, который обладает большим потенциалом применения в доклинических и клинических ФК исследованиях, а также в образовательном процессе для подготовки специалистов в области биофармацевтического анализа.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания № Государственной регистрации 124031100079-6, Тема НИОКР (ПНИЭР): «Разработка цифровых моделей прогнозирования органотоксичности лекарственных средств на основе данных метаболомного анализа с использованием альтернативной биологической модели».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

П.М. Резванов – разработка программного обеспечения, статистическая обработка полученных результатов, подготовка предварительного варианта рукописи; Н.Е. Москалева – проведение экспериментальной части работы, статистическая обработка полученных результатов; К.М. Шестакова – создание архитектуры программного обеспечения, статистическая обработка полученных результатов; В.В. Тарасов – анализ результатов работы с их интерпретацией и выводами, утверждение окончательного варианта рукописи; Е.А. Смолярчук – анализ литературных данных по теме исследования и анализ результатов, полученных в работе; Кудлай Д.А. – анализ результатов работы с их интерпретацией и выводами, утверждение окончательного варианта рукописи; С.А. Апполонова – разработка концепции исследования, утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kim H., Han S., Cho Y.S., Yoon S.K., Bae K.S. Development of R packages: 'NonCompart' and 'ncar' for noncompartmental analysis (NCA) // *Transl Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 26, No. 1. – P. 10-1. DOI: 10.12793/tcp.2018.26.1.10. Erratum in: *Transl Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 26, No. 3. – P. 141. DOI: 10.12793/tcp.2018.26.3.141
2. Zhang Y., Huo M., Zhou J., Xie S. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed* // 2010. – Vol. 99, No. 3. – P. 306–314. DOI: 10.1016/j.cmpb.2010.01.007
3. Liu G., Brooks L., Canty J., Lu D., Jin J.Y., Lu J. Deep-NCA: A deep learning methodology for performing noncompartmental analysis of pharmacokinetic data // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* – 2024. – Vol. 13, No. 5. – P. 870–879. DOI: 10.1002/psp4.13124
4. Benet L.Z. Benet L. Z. and Galeazzi R L: noncompartmental determination of the steady-state volume of distribution, *J Pharm Sci* 68, 1071-1074, 1979--the backstory // *AAPS J.* – 2012. – Vol. 14, No. 2. – P. 164–167. DOI: 10.1208/s12248-012-9326-9
5. Yu Y.P., Yan X.Y., Yao C., Xia J.L. Bioequivalence Assessment of Topical Ophthalmic Drugs Using Sparse Sampling Pharmacokinetics Data // *Biomed Environ Sci.* – 2019. – Vol. 32, No. 10. – P. 788–792. DOI: 10.3967/bes2019.099
6. Rajput A.J., Aldibani H.K.A., Rostami-Hodjegan A. In-depth analysis of patterns in selection of different physiologically based pharmacokinetic modeling tools: Part I – Applications and rationale behind the use of open source-code software // *Biopharm Drug Dispos.* – 2023. – Vol. 44, No. 3. – P. 274–285. DOI: 10.1002/bdd.2357
7. Aldibani H.K.A., Rajput A.J., Rostami-Hodjegan A. In-depth analysis of patterns in selection of different physiologically-based pharmacokinetic modeling tools: Part II – Assessment of model reusability and comparison between open and non-open source-code software // *Biopharm Drug Dispos.* – 2023. – Vol. 44, No. 4. – P. 292–300. DOI: 10.1002/bdd.2360
8. Dong Z., Fan X., Fan W., Chang H., Xu Yi., Li T., Su M. Pkweb: An online application for pharmacokinetic data analysis // *Environmental Technology & Innovation.* – 2020. – Vol. 19. – P. 100838. DOI: 10.1016/j.eti.2020.100838
9. Kuang Y., Cao D., Zuo Y., Yuan J., Lu F., Zou Y., Wang H., Jiang D., Pei Q., Yang G. CPhaMAS: An online platform for pharmacokinetic data analysis based on optimized parameter fitting algorithm // *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* – 2024. – Vol. 248. – P. 108137. DOI: 10.1016/j.cmpb.2024.108137
10. Хай Н.Ф. Анализ данных на Python с применением Pandas и Matplotlib // *Экономика и управление: проблемы, решения.* – 2024. – Т. 8, № 12. – С. 91–97. DOI: 10.36871/ek.up.p.r.2024.12.08.011
11. Тайырбекова Р., Кочконбаева Б.О., Калбаева Д.И. Анализ данных с использованием языка программирования Python // *Бюллетень науки и практики.* – 2025. – Т. 11, № 5. – С. 139-144. DOI: 10.33619/2414-2948/114/20
12. Kumar A., Sharma P.K., Tyagi M.K. The High Demanding Programming Language for Data Science-Python // *International Journal of Scientific Research in Engineering and Management.* – 2024. – Vol. 8, No. 6. – P. 1–6. DOI: 10.55041/IJSREM34913
13. McKinney W. Data Structures for Statistical Computing in Python // *Proc. of the 9th Python in science conf. (SCIPY 2010).* – 2010. – P. 56–61. DOI: 10.25080/Majora-92bf1922-00a
14. Harris C.R., Millman K.J., van der Walt S.J., Gommers R., Virtanen P., Cournapeau D., Wieser E., Taylor J., Berg S., Smith N.J., Kern R., Picus M., Hoyer S., van Kerkwijk M.H., Brett M., Haldane A., Del Rio J.F., Wiebe M., Peterson P., Gérard-Marchant P., Sheppard K., Reddy T., Weckesser W., Abbasi H., Gohlke C., Oliphant T.E. Array programming with NumPy // *Nature.* – 2020. – Vol. 585, No. 7825. – P. 357–362. DOI: 10.1038/s41586-020-2649-2
15. Hunter J.D. Matplotlib: A 2D Graphics Environment // *Computing in Science & Engineering.* – 2007. – Vol. 9, No. 3. – P. 90–95. DOI: 10.1109/MCSE.2007.55
16. Waskom M.L. Seaborn: statistical data visualization // *Journal of Open Source Software.* – 2021. – Vol. 6, No. 60. – P. 3021. DOI: 10.21105/joss.03021
17. Virtanen P., Gommers R., Oliphant T.E., Haberland M., Reddy T., Cournapeau D., Burovski E., Peterson P., Weckesser W., Bright J., van der Walt S.J., Brett M., Wilson J., Millman K.J., Mayorov N., Nelson A.R.J., Jones E., Kern R., Larson E., Carey C.J., Polat İ., Feng Y., Moore E.W., VanderPlas J., Laxalde D., Perktold J., Cimrman R., Henriksen I., Quintero E.A., Harris C.R., Archibald A.M.,

- Ribeiro A.H., Pedregosa F., van Mulbregt P. SciPy 1.0 Contributors. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python // *Nat Methods*. – 2020. – Vol. 17, No. 3. – P. 261–272. DOI: 10.1038/s41592-019-0686-2 Erratum in: *Nat Methods*. – 2020. – Vol. 17, No. 3. – P. 352. DOI: 10.1038/s41592-020-0772-5
18. Pedregosa F., Varoquaux G., Gramfort A., Michel V., Thirion B., Grisel O., Blondel M., Prettenhofer P., Weiss R., Dubourg V., Vanderplas J., Passos A., Cournapeau D., Brucher M., Perrot M., Duchesnay É. Scikit-learn: Machine Learning in Python // *J Mach Learn Res*. – 2011. – Vol. 12, No. 85. – P. 2825–2830.
 19. Seabold S., Perktold J. Statsmodels: Econometric and Statistical Modeling with Python // *Proc. of the 9th Python in science conf. (SCIPY 2010)*. – 2010. – P. 92–96. DOI: 10.25080/Majors-92bf1922-011
 20. Hagberg A.A., Schult D.A., Swart P.J. Exploring network structure, dynamics, and function using NetworkX // *Proceedings of the 7th Python in Science Conference (SciPy 2008)*. – 2008. – P. 11–16. DOI: 10.25080/TCWV9851
 21. Платова А.И. Популяционный фармакокинетический анализ в программе Lixoft Monolix // *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. – 2021. – №. 3. – С. 36–51. DOI: 10.37489/2587-7836-2021-3-36-51
 22. Арчакова О.А., Багаева Н.С., Комаров Т.Н., Порог А.В., Щелгачева Д.С., Суворова А.В., Карнакова П.К., Карпова П.А., Шохин И.Е. Изучение фармакокинетики пролонгированного антиаритмического препарата лаппаконитина гидробромида (Аллафорте®, АО «Фармцентр ВИЛАР», Россия) // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 140–147. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-1-140-147
 23. Yamaoka K., Nakagawa T., Uno T. Statistical moments in pharmacokinetics // *J Pharmacokinetic Biopharm*. – 1978. – Vol. 6, No. 6. – P. 547–558. DOI: 10.1007/BF01062109
 24. Leng X., Tang X., Hu P., Guan X., Li Q., Huang C., Zhang Q., Chen R., Zeng X. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of WBP216, a novel IL-6 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis: A phase Ia randomized placebo-controlled study // *Front Immunol*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1110992. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1110992
 25. Cheng Y., Lin B.J., Guo J.H., Huang B.L., Fang L.P., Que W.C., Liu M.B., Chen X.F., Qiu H.Q. The Effect Of Food On The Pharmacokinetic Properties And Bioequivalence Of Two Formulations Of Levocetirizine Dihydrochloride In Healthy Chinese Volunteers // *Drug Des Devel Ther*. – 2019. – Vol. 13. – P. 3625–3634. DOI: 10.2147/DDDT.S215316 Erratum in: *Drug Des Devel Ther*. – 2019. – Vol. 13. – P. 3835. DOI: 10.2147/DDDT.S236661
 26. Hughes J.H., Long-Boyle J., Keizer R.J. Maximum a posteriori Bayesian methods out-perform non-compartmental analysis for busulfan precision dosing // *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. – 2024. – Vol. 51, No. 3. – P. 279–288. DOI: 10.1007/s10928-024-09915-w

АВТОРЫ

Резванов Павел Марсельевич — аспирант, младший научный сотрудник лаборатории биоинформатики и фармакологического моделирования Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований, Институт трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0009-0006-8806-6902. E-mail: rezvanov_p_m@staff.sechenov.ru

Москалева Наталья Евгеньевна — кандидат биологических наук, заместитель руководителя Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований, Институт трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0002-7309-8913. E-mail: moskaleva_n_e@staff.sechenov.ru

Шестакова Ксения Михайловна — кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией биоинформатики и фармакологического моделирования Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований, Институт трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0001-6554-3936. E-mail: shestakova_k_m@staff.sechenov.ru

Тарасов Вадим Владимирович — доктор фармацевтических наук, доцент по специальности «Фармакология, клиническая фармакология», директор Института трансляционной медицины и биотехнологии, проректор по научно-

технологическому развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0002-9394-7994. E-mail: tarasov_v_v_2@staff.sechenov.ru

Смолярчук Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии Института Фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-2615-7167. E-mail: smolyarchuk_e_a@staff.sechenov.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор кафедры фармакологии Института Фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); заместитель декана по научно-технологическому развитию факультета биоинженерии и биоинформатики, старший научный сотрудник факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В. Ломоносова; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. ORCID ID: 0000-0003-1878-4467. E-mail: kudlay_d_a@staff.sechenov.ru

Апполонова Светлана Александровна — кандидат химических наук, руководитель Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований, Институт трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0002-9032-1558. E-mail: appolonova_s_a@staff.sechenov.ru