

Tutorial de Modelagem Farmacocinética Baseada em Fisiologia (PBPK) em Programa de Acesso Livre

Tutorial on Physiology-based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling in an Open Access Program

Jackeline Marley Santos de Araújo¹ (ORCID: 0000-0001-7549-5704), Francine Johansson Azeredo² (ORCID: 0000-0003-3625-0186)

¹ Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

² University of Florida, Orlando, Flórida, Estados Unidos da América.

Autora correspondente:

Francine Johansson Azeredo. University of Florida. 6550 Sanger Road, Office 476, Lake Nona 32827 - Orlando, Estados Unidos.

Email: francinej@ufl.edu

Recebido em: 07/08/2023

Aceito para publicação em: 27/06/2024

RESUMO

Objetivo: Ampliar o estudo da modelagem PBPK (Farmacocinética Baseada em Fisiologia) para profissionais e estudantes falantes de português, ao desenvolver um tutorial básico de modelagem PBPK simples usando um programa de acesso livre. **Métodos:** Estudo descritivo para o desenvolvimento de um tutorial em português dedicado à utilização do software PK-Sim® (versão 11.2). **Resultados:** Foi desenvolvido um tutorial no PK-Sim®, todo em português, que viabiliza a pessoas interessadas em Farmacometria a possibilidade de realizar uma análise PBPK, a fim de estudar e prever a PK de medicamentos a partir das características fisiológicas e anatômicas de uma população de interesse, bem como das propriedades físicas e químicas de um determinado fármaco. **Conclusão:** Considerando a importância das tecnologias em saúde e sua posterior avaliação, este tutorial se prova como ferramenta relevante, tanto para pesquisa e desenvolvimento quanto para a prática clínica, além de alavancar a democratização do ensino e pesquisa das Ciências Farmacêuticas entre pessoas falantes de língua portuguesa.

Palavras-chave: Farmacocinética; Modelagem Farmacocinética Baseada em Fisiologia; Tecnologias em Saúde; Ensino em Farmácia; Tutorial

ABSTRACT

Objectives: To broaden the study of PBPK (Physiology-based Pharmacokinetic) modeling for Portuguese-speaking professionals and students by developing a basic simple PBPK modeling tutorial using free access software. **Methods:** Descriptive study for the development of a Portuguese tutorial dedicated to the use of the PK-Sim® software (version 11.2). **Results:** A tutorial was developed in PK-Sim®, entirely in Portuguese, which enables individuals interested in Pharmacometrics to perform a PBPK analysis in order to study and predict the pharmacokinetics of drugs based on the physiological and anatomical characteristics of a population of interest, as well as the physical and chemical properties of a specific drug. **Conclusions:** Considering the importance of health technologies and their subsequent assessment, this tutorial proves as a relevant tool, both for research and development and for clinical practice, as well as leveraging the democratization of the teaching and research of Pharmaceutical Sciences among Portuguese-speaking people.

Keywords: Pharmacokinetics; Physiology-Based Pharmacokinetic Modeling; Health Technology; Pharmacy Teaching; Tutorial

Introdução

De acordo com a Portaria nº 2.510/2012, aquelas que são consideradas tecnologias em saúde abarcam um conceito bastante amplo de produtos por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população. Estes podem ser “medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, os sistemas organizacionais, informacionais, educacionais e de suporte e os programas e protocolos assistenciais”.^{1,2} O inevitável avanço tecnológico corrobora exponencialmente para a pesquisa e desenvolvimento, além de promover vantagens salutaras à saúde.³

A farmacocinética clássica (PK) é um segmento da Farmacologia que costuma trabalhar com modelos compartimentais matemáticos para extrapolar e prever o comportamento da substância após administração através dos processos farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME). Contudo, vale ressaltar que fatores externos (como via de administração, doses múltiplas, PK não-linear etc.) podem afetar essas estimativas, logo, devem ser considerados também durante a avaliação PK em relação aos efeitos farmacológicos e toxicológicos em análise.^{4,5}

A modelagem Farmacocinética Baseada em Fisiologia (*Physiologically Based Pharmacokinetics*, ou PBPK) é uma abordagem de modelagem matemática na qual um modelo farmacocinético imita a fisiologia humana sendo capaz de prever perfis de tempo-concentração do ativo e, por isso, tem sido utilizada para diversos fins: desde a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos até a otimização do ajuste de dose.^{6,7} Nesse sentido, a PBPK demonstra ser uma ferramenta de suma importância para a previsão da exposição aos fármacos em vários outros cenários clinicamente relevantes, como a previsão de eficácia e toxicidade, visto que, ao viabilizar a possibilidade de combinar modelos farmacodinâmicos (PD), permite a relação entre a exposição em tecidos-alvo e os efeitos farmacológicos.⁸

Os modelos genéricos de modelagem e simulação PBPK de corpo inteiro (*whole-body* PBPK) visam simular os perfis de concentração-tempo de compostos administrados por qualquer outra via de interesse para qualquer espécie, integrando-se a uma estrutura fisiológica, medida ou calculada, e propriedades

físico-químicas (tais como logP e solubilidade, por exemplo).⁹ Também é possível dizer que a modelagem PBPK se propõe a criar conhecimento ao permitir realizar previsões do comportamento cinético de um fármaco em diferentes vias de administração, posologias e condições fisiológicas.¹⁰

Frente à PK clássica, a PBPK se propõe a estruturar, de forma mecanista e quantitativa, os parâmetros farmacológicos aliando as técnicas de extrapolação de *in vitro* e *in vivo* (IVIVE) e aplicá-las, de modo comparativo, aos dados de populações saudáveis e/ou com alguma diferença fisiológica.^{6,9,11} Isso possibilita uma previsão mais eficiente de ajuste de dose de um medicamento, tomando como base a dose usual em indivíduos saudáveis ou não-gestantes, por exemplo.

A modelagem PBPK pode ser aplicada, por exemplo, para a incorporação de dados relacionados à redução da expressão do complexo enzimático CYP450 em pacientes com doença hepática crônica ou para a realização de simulações em pessoas gestantes, considerando que este é um grupo sensível para participar de ensaios clínicos.^{12,13} Além disso, a modelagem PBPK também vem sendo amplamente utilizada na indústria e na academia para a previsão de interações medicamentosas (seja medicamento-medicamento ou medicamento-alimento).^{14,15} Em outras palavras, a modelagem PBPK é uma importante tecnologia em saúde em crescimento.

Sendo assim, constata-se que a modelagem PBPK apresenta muitas vantagens clínicas. Porém, também é sabido que ela apresenta limitações consideráveis: como a necessidade de inserir dados de maneira adequada ao programa, uma vez que uma organização pode não gerar esses dados da maneira correta ou desejada para o estudo, comprometendo a utilidade da modelagem;^{16,17} a compreensão de como fatores tais quais idade, doença ou disfunção orgânica afetam quantitativamente a enzimologia, podendo afetar a aplicação da modelagem;^{9,18} e a baixa usabilidade de certos programas utilizados para pessoas não-programadoras, algo que vem sendo modificado com o desenvolvimento de programas mais completos e específicos como o PK-Sim e o GastroPlus, exemplificativamente.^{19,20} Atualmente, muitos são os programas disponíveis no mercado para a realização da modelagem PBPK, conforme a

demanda do estudo e acessibilidade financeira do(a) pesquisador(a).

Sob outra perspectiva, outra desvantagem relevante de ser mencionada é a quantidade de artigos e outras publicações científicas abordando a modelagem PBPK em português, fato que corrobora com o baixo acesso de profissionais e estudantes da área farmacêutica do Brasil (e de outros países lusófonos) a essa ferramenta que, como constatado, é uma importante tecnologia em saúde já adotada na indústria e em alguns ambientes acadêmicos. A falta de materiais disponíveis neste idioma limita significativamente a capacidade desses indivíduos de compreender e aplicar efetivamente os princípios e técnicas dessa importante tecnologia.

Deste modo, ao compreender a urgente necessidade de democratizar e ampliar o ensino e aprendizado farmacêutico, em todas as suas nuances, considera-se imperativa a divulgação do conhecimento da modelagem PBPK para estudantes e profissionais do Brasil e outros países que adotam português como idioma principal.

O uso de softwares facilita a modelagem PBPK na indústria e na prática clínica, permitindo a simulação de cenários e a predição de resultados. Ter acesso a tutoriais detalhados é crucial para compreender e aplicar essas ferramentas de forma eficaz, promovendo boas práticas e padrões na criação e validação de modelos PBPK. Investir em materiais educacionais sobre softwares que realizam modelagem PBPK é essencial para capacitar os profissionais e promover seu uso adequado.

Objetivo

Este estudo objetivou descrever um tutorial básico de modelagem PBPK simples usando um programa de acesso livre para profissionais e estudantes falantes de português.

Métodos

O presente tutorial surgiu a partir da execução da dissertação de mestrado da primeira autora, sob orientação da segunda. Durante tal execução, foi necessário consultar diversos materiais, os quais estão dispostos em várias plataformas e organizados de acordo com a

plataforma na qual o material está disposto, o que torna o processo acadêmico menos eficiente. Portanto, procedeu-se com a execução das etapas descritas nos esquemas apresentados nos resultados concomitante à escrita em português usando as ferramentas gráficas do programa Microsoft® Word (2021).

Assim, um estudo descritivo acerca do desenvolvimento do tutorial utilizando o *software* PK-Sim®, versão 11.2 (Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen, Alemanha) foi desenvolvido. O PK-Sim® é uma ferramenta gratuita e de código aberto desenvolvida pela Open Systems Pharmacology (OSP) para a construção de modelos PBPK.

O programa pode ser utilizado para modelagem e simulação de diferentes espécies, baseado numa configuração de corpo inteiro (*whole-body*), a qual caracteriza o organismo biológico em 18 diferentes compartimentos, considerando fatores biológicos (a exemplo de volume, peso e pH de órgãos, bem como fluxo sanguíneo de entrada e saída destes para as diferentes espécies).^{21,22}

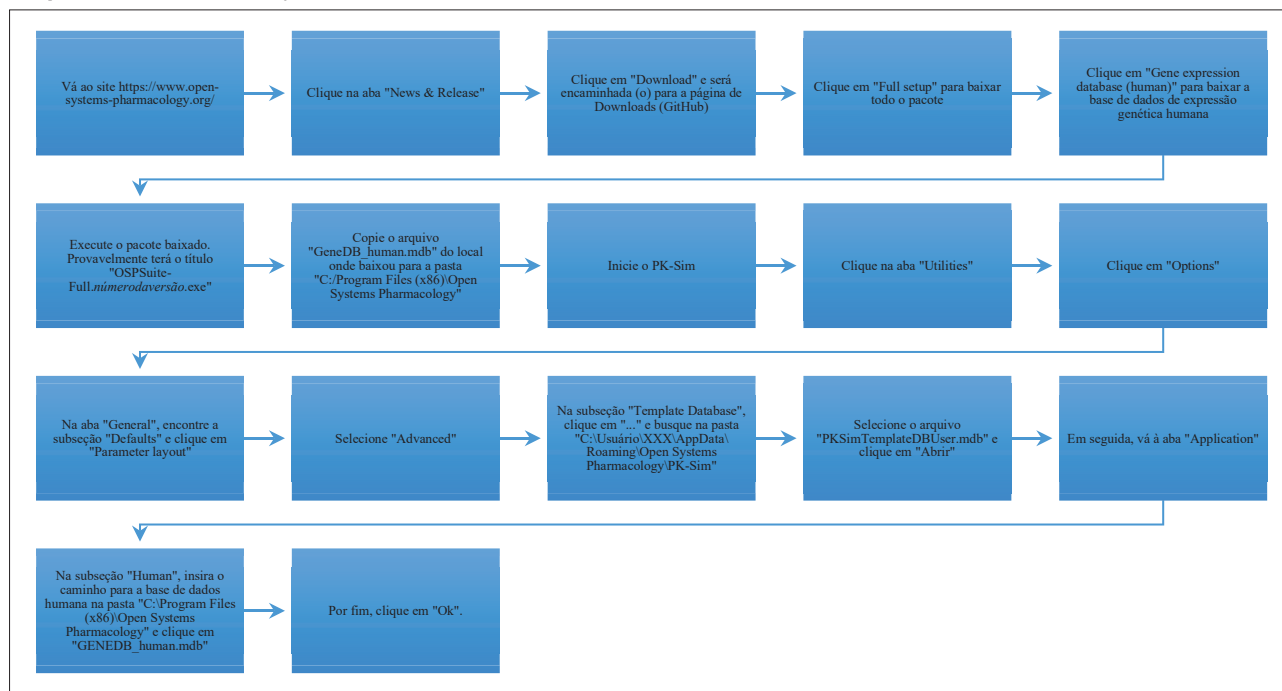
Para avaliar a efetividade das orientações dispostas neste tutorial, este fora apresentado para uma banca avaliadora durante avaliação parcial do mestrado, além de compartilhado com colegas do mesmo grupo de pesquisa que desejassem trabalhar com o *software*.

Resultados

O pacote de programas da OSP contém diferentes ferramentas de software e foi projetado usando um conceito modular para permitir modelagem e simulação eficientes em várias escalas. As ferramentas centrais de software PK-Sim® e MoBi® fazem uso de blocos de construção conforme essa estrutura modular, sendo que o PK-Sim® baseia-se no conceito de corpo inteiro e o foco do MoBi®, está no nível molecular.

Para instalar o referido pacote de programas, deve-se proceder conforme o **Esquema 1**.

O PK-Sim® apresenta duas funcionalidades interessantes para acompanhar a modelagem: *History* e *Journal*. Em *History* (Histórico, em tradução nossa) é possível perceber todas as etapas concretizadas (após clicar em “Ok”) no programa. Já em *Journal* (Diário, em tradução nossa) é possível escrever, colar figuras e outras funcionalidades que quem estiver trabalhando no software deseje inserir.

Esquema 1. Instalar o pacote da OSP e inserir a base de dados humanos.

De acordo com o curso do Academic Learning Center da esqLabs, as etapas para o desenvolvimento do modelo são:

1. Criação dos blocos de construção necessários (indivíduo, composto, formulação, protocolo de administração e dados observados);
2. Configurar e fazer uma simulação;
3. Refinar o modelo com análise de sensibilidade e identificação de parâmetros;
4. Integrar o conhecimento *in vitro* sobre metabolização;
5. Otimizar o final do modelo intravenoso.

Com isso, a construção de um modelo PBPK simples objetiva: utilizar *dados in vitro*; realizar análise de sensibilidade do modelo; otimizar o modelo com identificação de parâmetros; e comparar os resultados da simulação com os dados observados.

Para construir um indivíduo, deve-se definir os parâmetros (dimensões) deste indivíduo, deve-se modificar anatomia e fisiologia, adicionar enzimas metabolizadoras ou transportadoras. Se necessário, é possível também, clonar e escalonar indivíduos, conforme o **Esquema 2**.

Caso tenha dados individuais, é possível alterar nos parâmetros da aba “Biometrics”. Na aba “Anatomy & Physiology” pode-se inserir parâmetros

como taxa de filtração glomerular e inserir o valor, caso o possua.

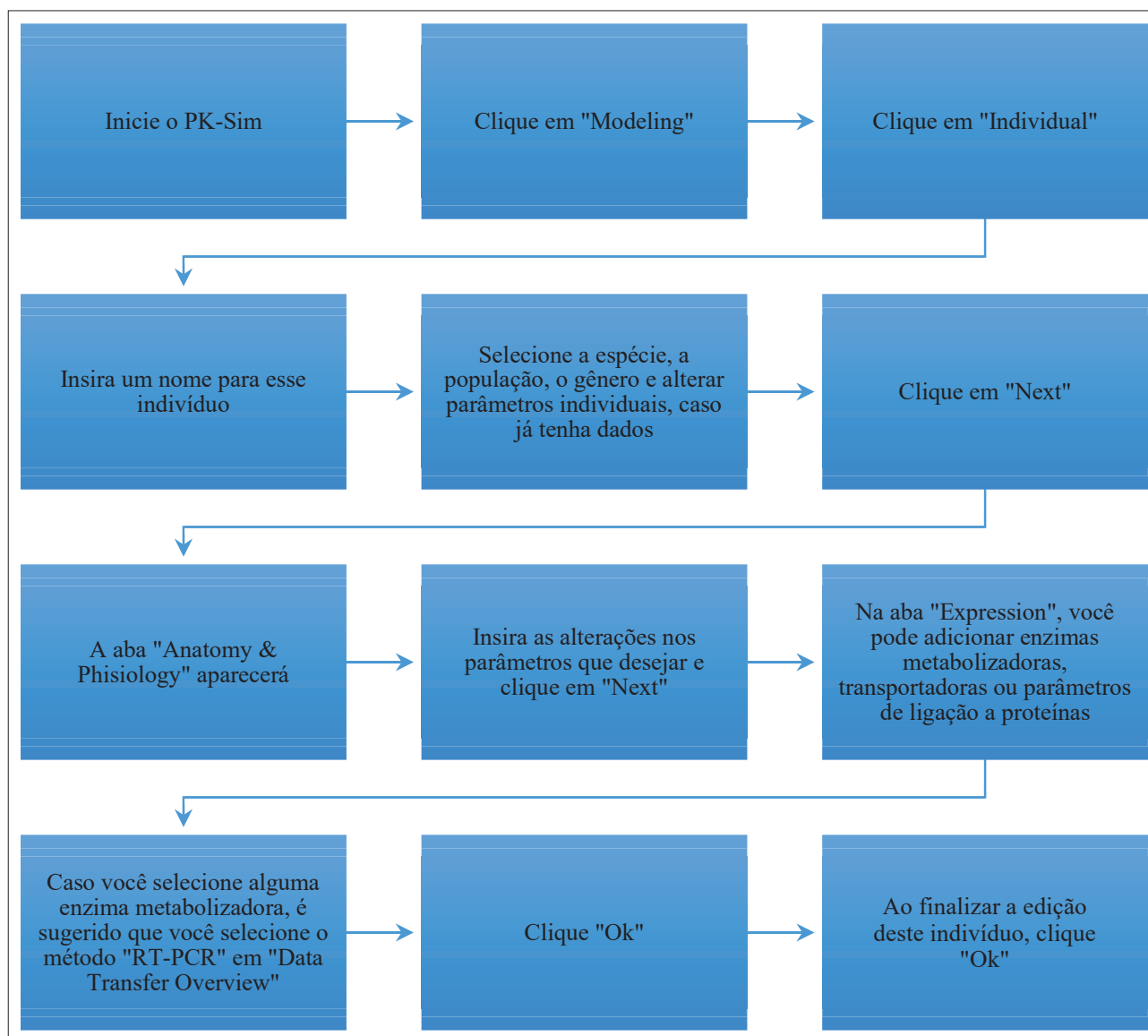
Em seguida, é possível construir o composto de interesse, conforme o **Esquema 3**.

Cabe a ressalva que é sugerido inserir “1.00” para a filtração glomerular porque, por se tratar de uma molécula pequena, acredita-se que ela seja livremente filtrada nos rins.

Posteriormente, deve-se criar uma formulação para o composto anteriormente inserido, conforme o **Esquema 4**, a seguir.

Caso o foco da sua modelagem não exija fielmente a delineação dos perfis de dissolução, que são solicitados em algumas formulações, sugere-se que seja utilizada a formulação tipo “Dissolved” para formas farmacêuticas de liberação imediata e, para formas farmacêuticas com diferentes liberações, propõe-se o uso da formulação do tipo “Weibull”.

Os protocolos de administração podem ser: intravenoso, oral ou avançado. Para cada um, o processo tem início igual (ao abrir o software, clicar em “Modeling” e em seguida clicar em “Administration Protocol”) e conclusão diferente, conforme o protocolo em estudo. O protocolo avançado deve ser selecionado quando há mais de um tipo de administração, por exemplo. No **Esquema 5**, consta o procedimento para inserção de um protocolo de administração simples.

Esquema 2. Construção de um indivíduo.

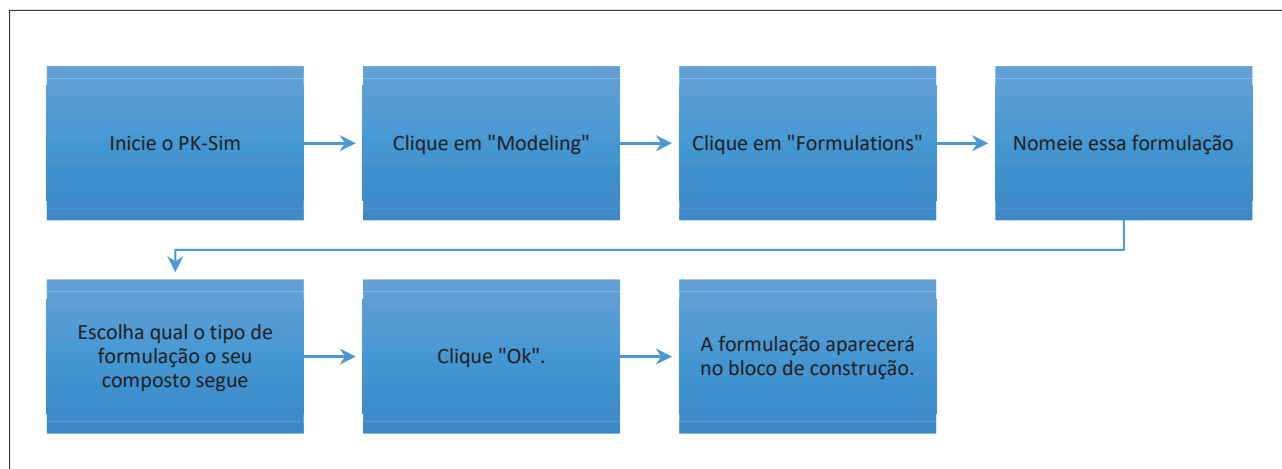
É importante ressaltar que caso a via “oral” seja selecionada, o volume de água por kg poderá ser inserido ou manter o padrão (*default*) do programa. Caso a via selecionada seja “infusão”, será necessário inserir o tempo de infusão. Ao selecionar o protocolo avançado, ao menos um esquema de administração deve ser selecionado.

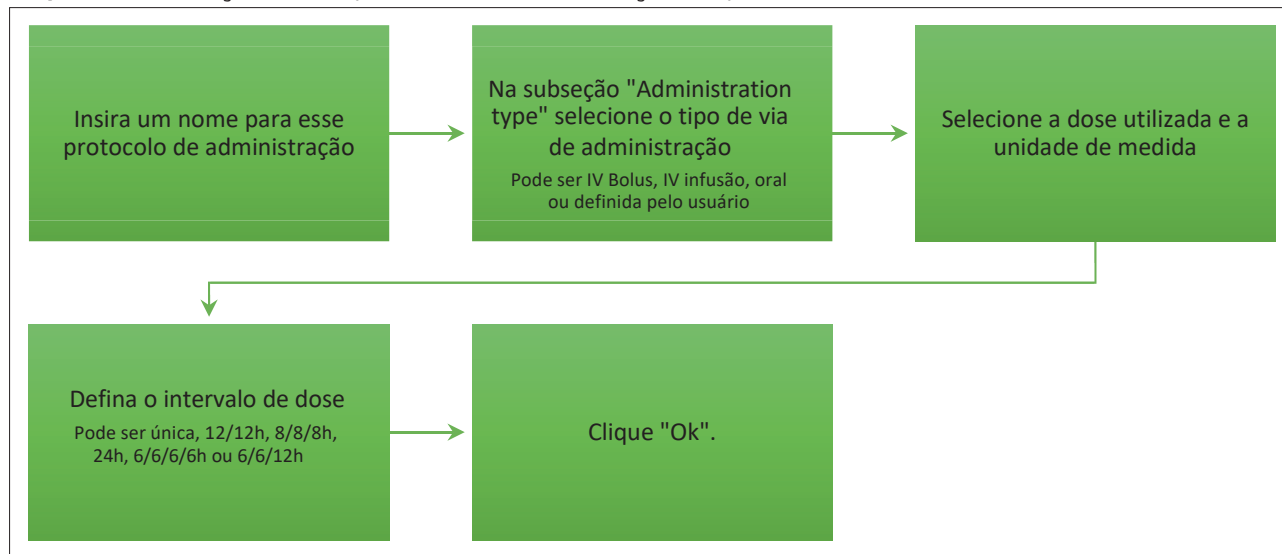
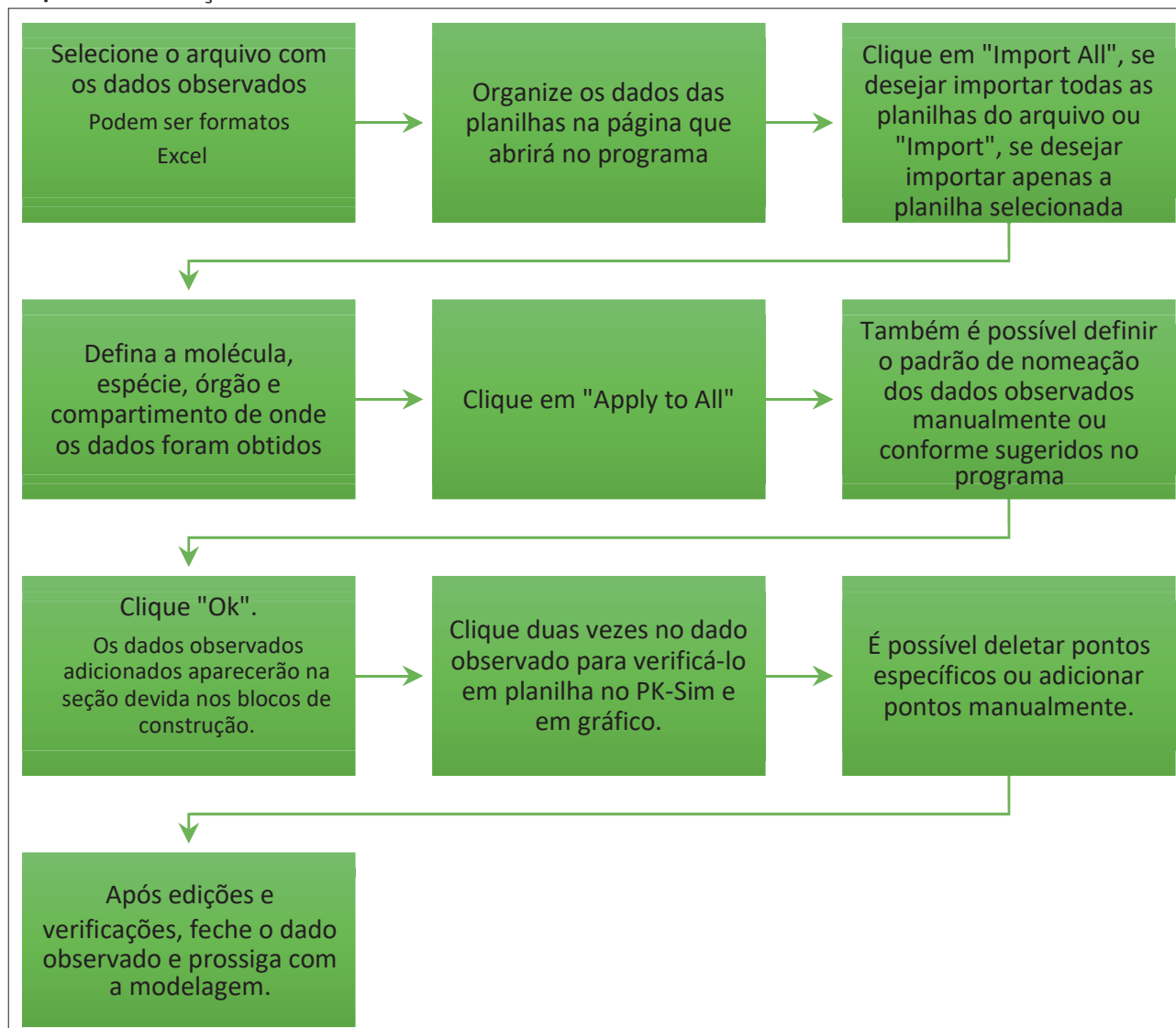
O último item do *Building Blocks* é *Observed Data* (ou Dados Observados). Nesta seção deve-se inserir os dados observados (em literatura ou em ensaios clínicos). Pode-se adicionar dados observados para o composto construído (em *Add Observed Data for*), inserir do template do pacote da OSP (em *Load from Template*), ou simplesmente adicionar, sem um composto específico (em *Add Observed Data*). Também é

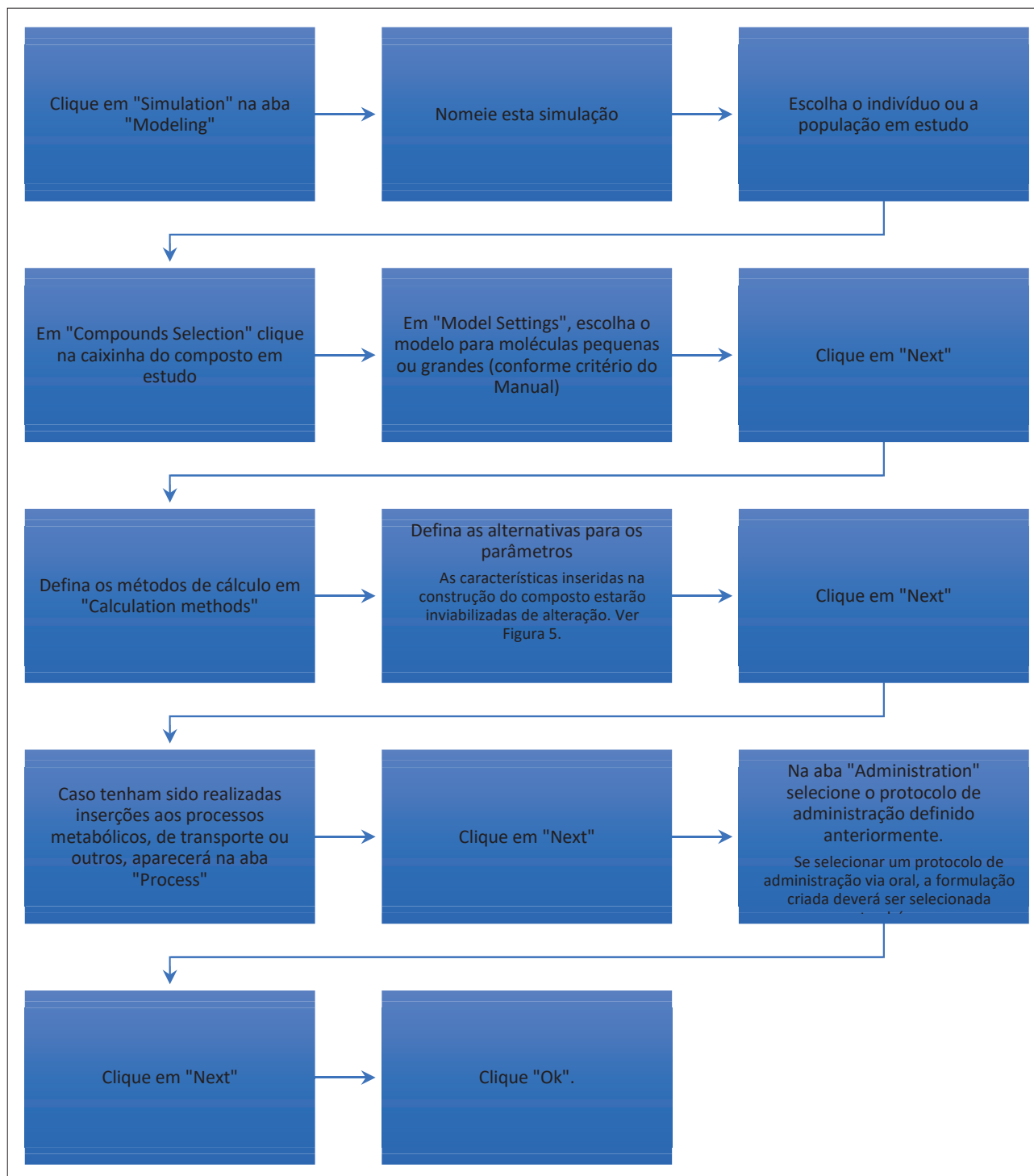
possível criar subpastas ou deletar esses dados. No **Esquema 6**, os passos para inserção de dados observados.

Finalmente, deve-se criar uma simulação para, de fato, simular os dados farmacocinéticos clínicos com base nos dados inseridos (**Esquema 7**).

A simulação aparecerá no lado esquerdo, na seção “Simulations”. É possível explorar as abas abertas após a realização da simulação. A aba “Parameters” pode ser usada para mudar parâmetros específicos somente na simulação, para testar sem alterar os blocos de construção, e a aba “Reaction Diagram” se propõe a mostrar os processos especificados anteriormente (pode ser de *clearance*, se esse parâmetro foi afetado pela inserção de dados).

Esquema 3. Construção de um composto.**Esquema 4.** Criação de uma formulação.

Esquema 5. Inserção de um protocolo de administração simples.**Esquema 6.** Inserção de dados observados.

Esquema 7. Criando uma simulação.

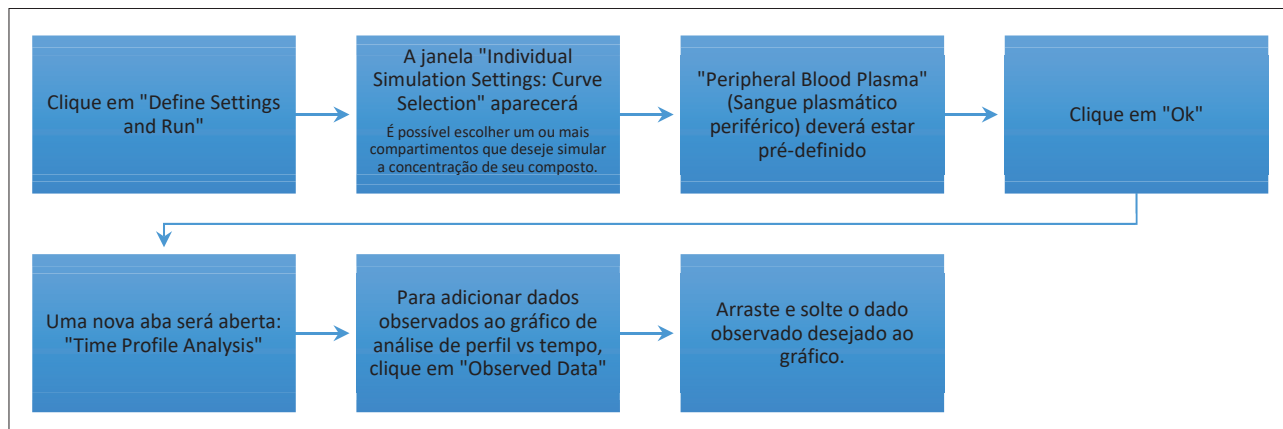
Para simular as concentrações plasmáticas vs tempo do composto após determinada administração, clique duas vezes na simulação desejada e proceda de acordo com o **Esquema 8**.

O próximo passo é verificar visualmente se os dados observados estão de acordo com a simulação proposta pelos cálculos do programa. Caso não este-

jam, deve-se realizar a otimização dos parâmetros do modelo para se obter dados simulados que se assemelham aos observados.

É possível exportar o modelo completo do PK-Sim para o MoBi para diversas finalidades, tais como a modelagem PD ou identificação automática de parâmetros.

Esquema 8. Simulação de concentração plasmática versus tempo de determinado composto após administração e verificação de dados observados.



Discussão

Os principais objetivos de escrever um tutorial são educar: resolver problemas, promover a compreensão, capacitar os leitores, aumentar a eficiência, definir procedimentos padrão, construir uma comunidade, impulsionar o envolvimento, mostrar experiência e documentação de suporte. Os tutoriais visam ensinar os leitores passo a passo, fornecer experiência prática e oferecer soluções para desafios específicos, ajudando os indivíduos a aprender e aplicar novas habilidades ou conhecimentos de forma eficaz.²³

Em 2016, Kuepfer e colaboradores publicaram um tutorial (em inglês) visando apresentar conceitos básicos da modelagem PBPK associada à farmacodinâmica, (PBPK/PD) focando a implementação prática de trabalho típico de modelo PBPK, usando a ciprofloxacina (fármaco antibacteriano) como exemplo, também no PK-Sim.²⁴

Cinco anos mais tarde, Ezurike e colaboradores, descreveram os diferentes parâmetros de entrada necessários, bem como as considerações necessárias ao desenvolver um modelo PBPK dentro do Simcyp Simulador, um software pago. Um estudo de caso mostrando o desenvolvimento e aplicação de um modelo PBPK para ondansetrona foi usado para auxiliar o entendimento de diferentes conceitos de desenvolvimento de modelo PBPK.²⁵

Para desenvolver um modelo PBPK simples usando o pacote de programas da OSP, é possível encontrar dicas e informações no próprio site da OSP (através do manual disponibilizado e do curso *onli-*

ne oferecido pela esqLabs – cujo acesso é limitado), em fóruns e em plataformas de vídeos. Contudo, todas essas informações não estão organizadas didaticamente e são disponibilizadas em inglês, como a maioria dos materiais encontrados nos bancos de dados internacionais.

Entretanto, assim como a pesquisa brasileira, a pesquisa produzida por outras nações falantes de português precisam ser enaltecidas e ter seus produtos científicos disseminados. Nesse sentido, o presente tutorial delineia um passo a passo, desde o momento de baixar o pacote de programas da OSP (PK-Sim e MoBi) até o desenvolvimento de um modelo PBPK simples utilizando, exemplificativamente, um fármaco vastamente utilizado atualmente, com o intuito de que a modelagem PBPK se popularize, enquanto tecnologia em saúde, entre profissionais e estudantes das Ciências Farmacêuticas.

Conclusão

Assim, considerando a importância das tecnologias em saúde e sua posterior avaliação, este tutorial se prova como ferramenta relevante tanto para o desenvolvimento de novos fármacos e melhorias das formas farmacêuticas já disponíveis quanto para a prática clínica, a exemplo do ajuste de dose e melhor avaliação de interações medicamentosas. Adicionalmente, este tutorial também serve para alavancar a democratização do ensino e pesquisa das Ciências Farmacêuticas entre pessoas falantes de língua portuguesa.

Pensando nas fases posteriores à criação de uma simulação individual utilizando o PK-Sim, é importante ressaltar que é necessário cumprir algumas etapas para avaliar o desempenho populacional do modelo construído. Colocamos as etapas deste modelo como Material Suplementar deste tutorial.

Contribuições dos autores

JMSA: conceitualização do trabalho e realização da escrita; FJA: revisão e correção.

Conflitos de interesse

As autoras declaram não possuir conflitos de interesse.

Financiamento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil – (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Revisores responsáveis

Lindemberg Assunção Costa e Juliana Ferreira Fernandes Machado.

Referências

1. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria GM/MS nº 2.510/2005. Institui Comissão para Elaboração da Política de Gestão Tecnológica no âmbito do Sistema Único de Saúde - CPGT. Diário Oficial União n.º 243 [data de acesso] (Seção 1): 77. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt2510_19_12_2005.html
2. Amorim FF, Ferreira Júnior PN, Faria ER et al. Avaliação de tecnologias em saúde: contexto histórico e perspectivas. *Comun. ciênc. saúde* 2011; 21(4):343-348.
3. Capucho HC, Salomon FCR, Vidal AT et al. Incorporação de tecnologias em saúde no Brasil: novo modelo para o Sistema Único de Saúde. *BIS* 2012; 13(3):215-222. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/bis/article/view/33704/32520>. doi: 10.52753/bis.2012.v13.33704.
4. Fisher JW, Gearhart JM, Lin Z. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling: Methods and Applications in Toxicology and Risk Assessment. 1 ed. Academic Press, 2020. 330 p.
5. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. 1267 p.
6. Jones HM, Rowland-Yeo K. Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013; 2(8):1-12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828005/>. doi: 10.1038/psp.2013.41.
7. Saeheng T, Na-Bangchang K, Karbwang J. Utility of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling in oncology drug development and its accuracy: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74(11):1365-1376. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29978293/>. doi: 10.1007/s00228-018-2513-6.
8. Yuan D, He H, Wu Y, Fan J, Cao Y. Physiologically based pharmacokinetic modeling of nanoparticles. *J Pharm Sci.* 2019; 108(1):58-72. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30385282/>. doi: 10.1016/j.xphs.2018.10.037.
9. Ette EI, Williams PJ. Pharmacometrics: the science of quantitative pharmacology. (edição) Hoboken: John Wiley & Sons, 2007. 1195 p.
10. Peters SA. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulations: principles, methods, and applications in the pharmaceutical industry. (edição) Hoboken: John Wiley & Sons, 2012. 450 p.
11. Sager JE, Yu J, Ragueneau-Majlessi I, Nina I. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation approaches: a systematic review of published models, applications, and model verification. *Drug Metab Dispos.* 2015; 43(11):1823-37. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26296709/>. doi: 10.1124/dmd.115.065920.
12. Jones HM, Mayawala K, Poulin P. Dose selection based on physiologically based pharmacokinetic (PBPK) approaches. *The AAPS journal* 2013; 15(2):377-387. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3675752/>. doi: 10.1208/s12248-012-9446-2.
13. Perry C, Davis G, Conner TM et al. Utilization of physiologically based pharmacokinetic modeling in clinical pharmacology and therapeutics: an overview. *Current Pharmacology Reports* 2020; 6(3):71-84. Disponível em: <https://pub->

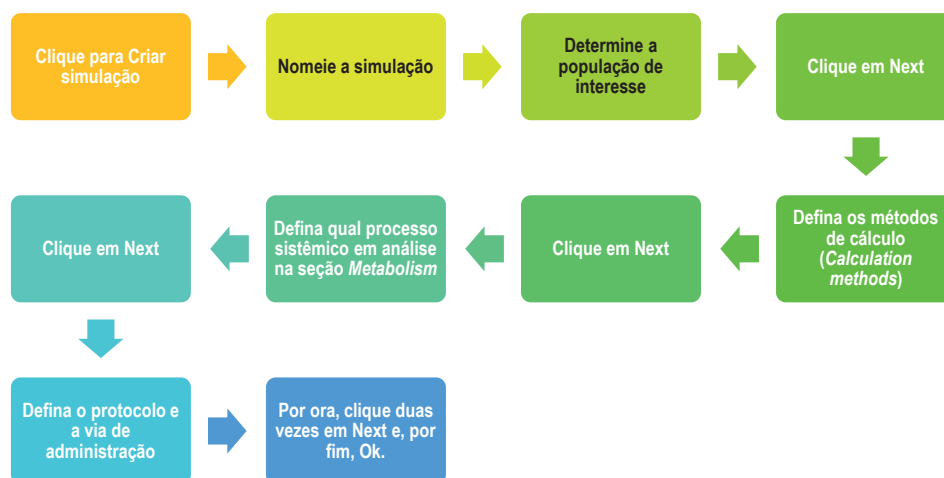
- med.ncbi.nlm.nih.gov/32399388/ doi: 10.1007/s40495-020-00212-x.
14. Riedmaier AE, DeMent K, Huckle J, Bransford P, Stillhart C et al. Use of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for predicting drug-food interactions: an industry perspective. *The AAPS journal* 2020; 22(6):1-15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32981010/>. doi: 10.1208/s12248-020-00508-2.
 15. Moreira APL. Estudo da adulteração com fármacos de suplementos alimentares para emagrecimento e avaliação *in silico* da interação fármaco-alimento entre sibutramina e grapefruit. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria; 2016. 157 p.
 16. Reddy MB, Clewell III HJ, Lave T, Andersen ME. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling: a tool for understanding ADMET properties and extrapolating to humans. Ebook na internet. In: Gowder, S.J.T. (ed.). *New Insights into Toxicity and Drug Testing*, Londres: IntechOpen; 2013.[Acesso em: ...] p. 197-217. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/42073>. ISBN: 978-953-51-7068-6. doi: 10.5772/54965
 17. Shebley M, Sandhu P, Riedmaier AE, Jamei M, Narayanan R et al. Physiologically based pharmacokinetic model qualification and reporting procedures for regulatory submissions: a consortium perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 104(1):88-110. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29315504/>. doi: 10.1002/cpt.1013.
 18. Kimko HHC, Peck CC. *Clinical Trial Simulations: Applications and Trends*. Nova Iorque: Springer, 2011. 555 p. (AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series 1.) Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4419-7415-0>
 19. Khalil F, Läer S. Physiologically based pharmacokinetic modeling: methodology, applications, and limitations with a focus on its role in pediatric drug development. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011:907461. 14 p. doi: 10.1155/2011/907461. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2011/907461/>
 20. Quijano-Mateos A. The Perks and Drawbacks of Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling. *Medical Research Archives* 2022; 10(9):1-5. doi: 10.18103/mra.v10i9.2944. Disponível em: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/2944>
 21. Eissing T, Kuepfer L, Becker C, Block M, Coboecken K et al. A computational systems biology software platform for multiscale modeling and simulation: integrating whole-body physiology, disease biology, and molecular reaction networks. *Front. Physiol.* 2011; 2(4):1-10. doi: 10.3389/fphys.2011.00004. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2011.00004/full>
 22. Lippert J, Burghaus R, Edgington A, Frenchen S, Karlsson M et al. Open systems pharmacology community—an open access, open source, open science approach to modeling and simulation in pharmaceutical sciences. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019; 8(12):878. doi: 10.1002/psp4.12473. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31671256/>
 23. Uden L, Beaumont C. The Tutorial Process. In: Uden L, Beaumont C. *Technology and Problem-Based Learning*. Hersey: IGI Global; 2006; 140-170. doi: 10.4018/978-1-59140-744-7.ch007. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31671256/>
 24. Kuepfer L, Niederalt C, Wendl T, Schlender JF, Willmann S et al. Applied concepts in PBPK modeling: how to build a PBPK/PD model. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2016; 5(10):516-531. doi: 10.1002/psp4.12134. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5080648/>
 25. Ezurike U, Zhang M, Pansari A, Mendes MDS, Pan X et al. Guide to development of compound files for PBPK modeling in the Simcyp population-based simulator. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2022; 11(7):805-821. doi: 10.1002/psp4.12791. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35344639/>



Material Suplementar

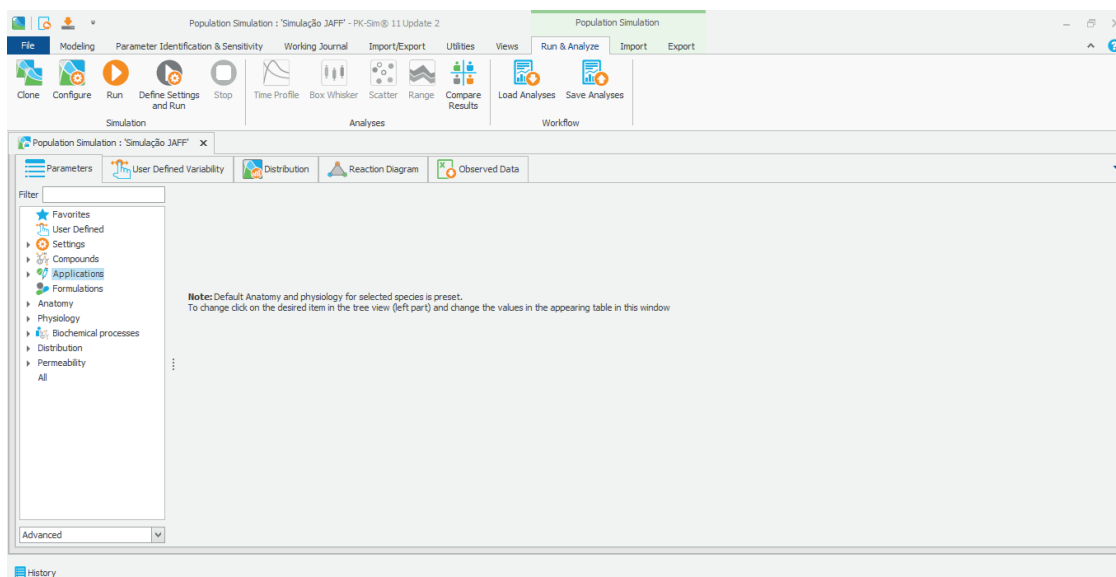
A avaliação do modelo populacional PBPK se dará a partir de critérios visuais e critérios quantitativos. Proceda da seguinte maneira:

Figura S1. Criando simulação populacional.

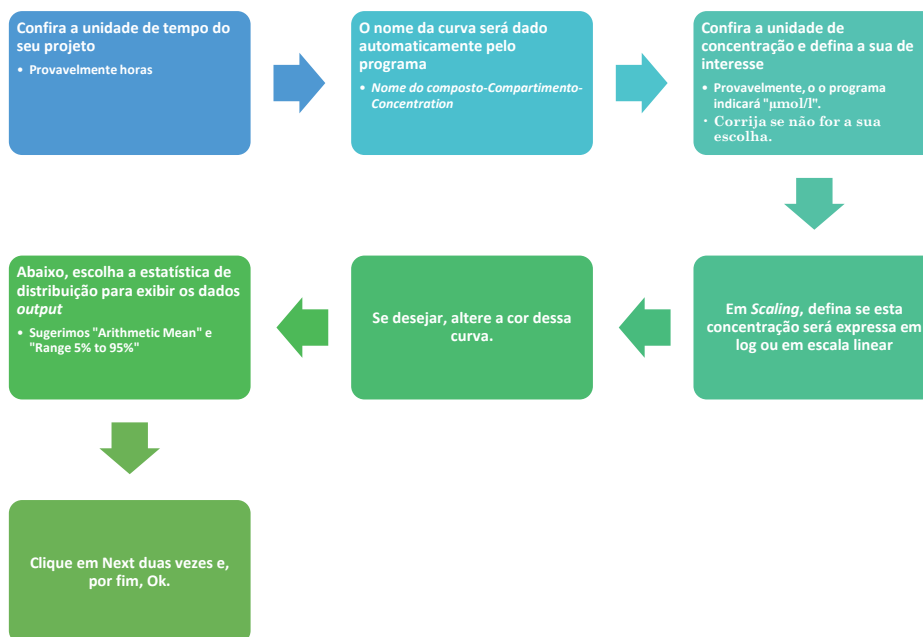


Uma simulação populacional foi criada, mas nenhum resultado de perfil concentração *versus* tempo ou outro parâmetro estará representado. Inicialmente, a sua tela deve se apresentar, basicamente, conforme a figura abaixo:

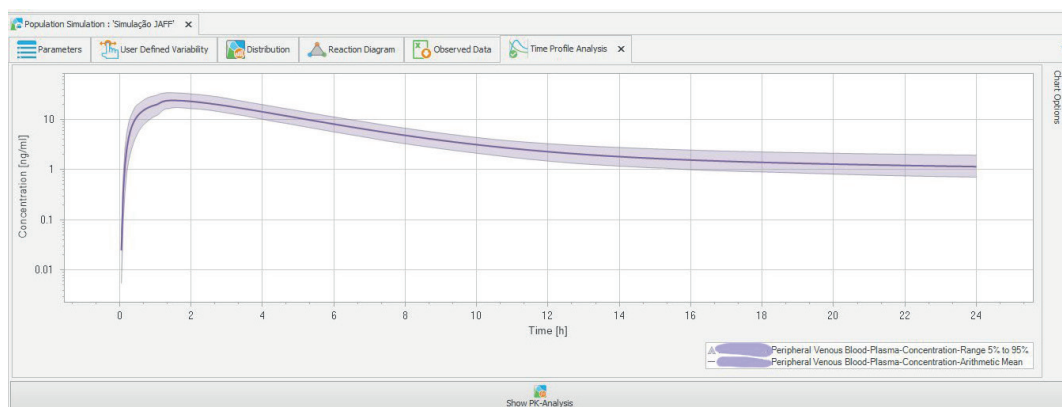
Figura S2: Captura de tela do PK-Sim® (versão 11.2) imediatamente após criação da simulação populacional.



Concluída essa etapa, clique em “Define Settings and Run”, confira se as informações apresentadas acerca do seu composto estão corretas e clique em “Ok”. O programa procederá com a execução/corrida da simulação (no canto direito inferior, é possível acompanhar o processo). Ao final, a aba “Create Time Profile Analysis” será exibida e você deve checar e alterar os critérios conforme o seu projeto. Para fins didáticos, sugerimos que os seguintes passos sejam seguidos na aba *Output*, localizados ao lado direito da aba:

Figura S3: Criando a análise do perfil concentração *versus* tempo.

Sendo assim, será apresentada a análise do perfil concentração *versus* tempo simulada pelo programa e, agora, a sua tela parecerá com a **Figura S4**. As possibilidades para alterar o gráfico, para facilitar a visualização e interpretação, estão disponíveis no canto direito escrito “Chart Options” e, para verificar os dados de análise dos parâmetros PK, deve-se clicar em “Show PK-Analysis”.

Figura S4: Captura de tela da análise do perfil concentração *versus* tempo com estatística de distribuição.

Na aba “Parameters” é possível alterar diversos parâmetros, como os números de pontos por unidade de tempo de interesse (hora, segundo, minuto ou dia) ou critérios do composto, por exemplo. Cabe ressaltar que, para toda alteração que gere impacto ao gráfico (será perceptível pelo ícone de exclamação branca em um círculo vermelho na aba), deve ser procedida por um clique em “Run”, para executar as alterações de fato. Como mencionado no tutorial, é possível inserir dados observados ao gráfico para auxiliar na sua avaliação. Independentemente de inserir os dados, para avaliar os dados do gráfico, clique com o botão direito no gráfico e clique em “Export to Excel”, salve e proceda com a avaliação.