



Применение физиологически релевантного тестера (ФРТ) для предсказания фармакокинетических профилей в рамках исследования биоэквивалентности препарата деферазирокс

А. В. Суворова¹✉, П. А. Лосенкова^{1, 2}, Ю. В. Медведев^{1, 2}, Е. А. Малашенко^{2, 3},
И. Е. Макаренко⁴, А. М. Полуянов^{1, 2}, И. Е. Шохин³

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Сайнтифик Комплайнс». 117638, Россия, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 8., помещ. 1/2

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

³ Общество с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики» (ООО «ЦФА»). 117638, Россия, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 8

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России). 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉ Контактное лицо: Суворова Александра Вадимовна. E-mail: info@scientific-compliance.ru

ORCID: А. В. Суворова – <https://orcid.org/0000-0003-2611-501X>;
П. А. Лосенкова – <https://orcid.org/0009-0005-2391-5267>;
Ю. В. Медведев – <https://orcid.org/0000-0001-6720-4954>;
Е. А. Малашенко – <https://orcid.org/0000-0002-4183-7822>;
И. Е. Макаренко – <https://orcid.org/0000-0003-2308-0608>;
А. М. Полуянов – <https://orcid.org/0000-0002-9960-6699>;
И. Е. Шохин – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Статья поступила: 08.07.2024

Статья принята в печать: 26.08.2024

Статья опубликована: 27.08.2024

Резюме

Введение. Деферазирокс является комплексообразующим лекарственным средством и относится ко II классу по биофармацевтической классификационной системе (БКС), обладает кислотными свойствами и относится к подклассу «а» (acid). Данный класс характеризуется высокой проницаемостью и низкой растворимостью, которая лимитирует всасывание действующего вещества в кровь. Вследствие этого разработка препаратов с действующим веществом, которое можно отнести к данному классу БКС, является сложной задачей, а для воспроизведенных препаратов еще и сопряжена с высоким риском получения недоказанной эквивалентности при проведении клинических исследований. Для минимизации вышеописанных рисков был проведен физиологически релевантный тест с дальнейшей обработкой данных и построением предполагаемых фармакокинетических профилей.

Цель. Целью исследования является проведение физиологически релевантного теста (ФРТ) для предсказания по данным *in vitro* фармакокинетических профилей и сопоставление с данными *in vivo* в рамках исследования биоэквивалентности препарата деферазирокс.

Материалы и методы. Объектами исследования являются «Деферазирокс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг» отечественного производителя и «Джадену[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг» (серия WTN22, срок годности до 10.2023, Novartis Pharma Stein AG, Швейцария). Физиологически релевантный тест проводили на приборе СК ФРТ-6 (ООО «Сайнтифик Комплайнс», Россия). Количественный анализ проводили методом ВЭЖХ-УФ. Фармакокинетические профили были смоделированы в программе PK-Sim[®] (Systems Biology Software Suite 11.2, Bayer Technology Services GmbH, Германия) на основании данных, полученных в рамках проведения физиологически релевантного теста.

Результаты и обсуждение. Был проведен физиологически релевантный тест для лекарственных препаратов деферазирокса, получены профили высвобождения, которые легли в основу физиологически обоснованной фармакокинетической модели совместно с данными о физико-химических свойствах изучаемого соединения и литературными данными о фармакокинетике деферазирокса. Полученные в рамках симуляции на виртуальной популяции фармакокинетические профили были сопоставлены с данными, полученными при проведении клинических испытаний.

Заключение. Проведен физиологически релевантный тест для препарата деферасирукс, количественное определение в образцах проводили методом ВЭЖХ-УФ. В результате проведения теста были получены данные, позволившие спрогнозировать фармакокинетические профили, которые отражают те же различия, что наблюдались в профилях тестового и референтного препарата при проведении исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов деферасирукса.

Ключевые слова: Deferasirox, HPLC, PBPK

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

Вклад авторов. Ю. В. Медведев принимал участие в разработке аналитической методики количественного определения деферасирукса. П. А. Лосенкова отвечала за проведение аналитического этапа исследования. А. В. Суворова и Е. А. Малашенко проводили статистическую обработку данных. А. М. Полуянов отвечал за разработку и научное обоснование эксперимента. И. Е. Шохин и И. Е. Макаренко отвечали за организационную часть исследования. Все вышеуказанные авторы участвовали в обсуждении полученных результатов в форме научной дискуссии.

Для цитирования: Суворова А. В., Лосенкова П. А., Медведев Ю. В., Малашенко Е. А., Макаренко И. Е., Полуянов А. М., Шохин И. Е. Применение физиологически релевантного тестера (ФРТ) для предсказания фармакокинетических профилей в рамках исследования биоэквивалентности препарата деферасирукс. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(3):166–175. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1895>

PRT to predict pharmacokinetic profiles as part of a bioequivalence study of the drug deferasirox

Alexandra V. Suvorova¹✉, Polina A. Losenkova^{1, 2}, Yuri V. Medvedev^{1, 2}, Eugenia A. Malashenko^{2, 3}, Igor E. Makarenko⁴, Andrey M. Poluyanov^{1, 2}, Igor E. Shohin³

¹ Limited Liability Company "Scientific Compliance". 1/2, 8, Simferopolsky bulvar, Moscow, 117246, Russia

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

³ Limited Liability Company "Center of Pharmaceutical Analytics" (LLC "CPHA"). 8, Simferopolsky bulvar, Moscow, 117246, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

✉ **Corresponding author:** Alexandra V. Suvorova. **E-mail:** info@scientific-compliance.ru

ORCID: Alexandra V. Suvorova – <https://orcid.org/0000-0003-2611-501X>;

Polina A. Losenkova – <https://orcid.org/0009-0005-2391-5267>;

Yuri V. Medvedev – <https://orcid.org/0000-0001-6720-4954>;

Eugenia A. Malashenko – <https://orcid.org/0000-0002-4183-7822>;

Igor E. Makarenko – <https://orcid.org/0000-0003-2308-0608>;

Andrey M. Poluyanov – <https://orcid.org/0000-0002-9960-6699>;

Igor E. Shohin – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Received: 08.07.2024

Accepted: 26.08.2024

Published: 27.08.2024

Abstract

Introduction. Deferasirox is a complexing drug and belongs to class II according to the biopharmaceutical classification system (BCS), has acidic properties and belongs to subclass "a" (acid). This class is characterized by high permeability and low solubility, which limits the absorption of the active substance into the blood. As a result, the development of drugs with an active substance that can be assigning BCS to this class is a difficult task, and for generic drugs it is also associated with a high risk of obtaining unproven equivalence during clinical trials. To minimize the above risks, a physiologically relevant test was carried out with further data processing and construction of putative pharmacokinetic profiles.

Aim. The aim of the study is to conduct a physiologically relevant test (PRT) to predict *in vitro* pharmacokinetic profiles and compare them with *in vivo* data as part of a bioequivalence study of deferasirox.

Materials and methods. The objects of the study are "Deferasirox, film-coated tablets, 360 mg" of a domestic manufacturer and "Jadenu®, film-coated tablets, 360 mg" (WTN22 series, expiration date until 10.2023, Novartis Pharma Stein AG, Switzerland). A physiologically relevant test was performed on the device SC PRT-6, Compliance. Quantitative analysis was carried out by HPLC-UV method. Pharmacokinetic profiles were modeled using PK-Sim® (Systems Biology Software Suite 11.2, Bayer Technology Services GmbH, Germany) based on data obtained from physiologically relevant test.

Results and discussion. A physiologically relevant drug test for deferasirox was performed and release profiles were obtained, which formed the basis of a physiologically based pharmacokinetic model together with data on the physicochemical properties of the studied compound and literature data on the pharmacokinetics of deferasirox. The pharmacokinetic profiles obtained as part of the simulation on a virtual population were compared with data obtained during clinical trials.

Conclusion. A physiologically relevant test for the drug deferasirox was carried out, quantitative determination in the samples was carried out by HPLC-UV. The test resulted in data that allowed prediction of pharmacokinetic profiles that reflected the same differences observed in the profiles of the test and reference drug in the comparative pharmacokinetics and bioequivalence study of deferasirox drugs.

Keywords: Deferasirox, HPLC, PBPK

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

Contribution of the authors. Yuri V. Medvedev took part in the development of an analytical method for the quantitative determination of deferasirox. Polina A. Losenkova was responsible for the analytical stage of the study. Alexandra V. Suvorova and Eugenia A. Malashenko carried out statistical processing of the data. Andrey M. Poluyanov was responsible for the development and scientific substantiation of the experiment. Igor E. Shokhin and Igor E. Makarenko were responsible for the organizational part of the study. All the above authors participated in discussing the results obtained in the form of a scientific discussion.

For citation: Suvorova A. V., Losenkova P. A., Medvedev Yu. V., Malashenko E. A., Makarenko I. E., Poluyanov A. M., Shohin I. E. PRT to predict pharmacokinetic profiles as part of a bioequivalence study of the drug deferasirox. *Drug development & registration*. 2024;13(3):166–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1895>

ВВЕДЕНИЕ

Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование (Physiologically based pharmacokinetic modelling (PBPK), далее ФОФМ) – это метод математического моделирования, позволяющий описывать фармакокинетику ксенобиотиков на основе их физико-химических свойств и физиологии человека или животных.

Моделирование ФОФМ используется в фармацевтических исследованиях и разработке лекарств, а также при оценке риска для здоровья, связанного с применением тех или иных лекарственных препаратов.

Чаще всего в основе построения физиологически обоснованной фармакокинетической модели лежат отделы, моделирующие различные органы или ткани (например, жировую ткань, мозг, кишечник, сердце, почки, печень, легкие, мышцы, кожу, селезенку и прочее); между отделами транспорт веществ обусловлен потоком различных физиологических жидкостей (артериальная, венозная кровь, желчь и т. д.) и диффузией [1, 2]. Схема модели приведена на рисунке 1.

Каждый такой отдел описывается физиологическими параметрами на основании литературных данных, которые будут характеризовать его как кон-

кретный орган. Взаимодействие между всеми этими отделами описывается с помощью уравнений баланса массы, которые, например, описывают кровоснабжение органов, пассивный транспорт или процесс диффузии через клеточные мембраны во внутриклеточное пространство.

Модели ФОФМ основываются на ряде блоков информации, которые объединяются во время построения модели и могут использоваться для создания различных симуляций. Эти блоки можно разделить на основные группы:

- 1) свойства организма;
- 2) свойства препарата;
- 3) протокол введения и свойства лекарственной формы [3].

В графическом виде блоки информации, необходимые для построения модели PBPK, представлены на рисунке 2.

Опираясь на априорные знания о частично независимых физиологических процессах и информацию о свойствах изучаемого соединения, интегрированных в механистическую структуру, модели ФОФМ позволяют прогнозировать и описывать свойства абсорбции, распределения, метаболизма и выведения

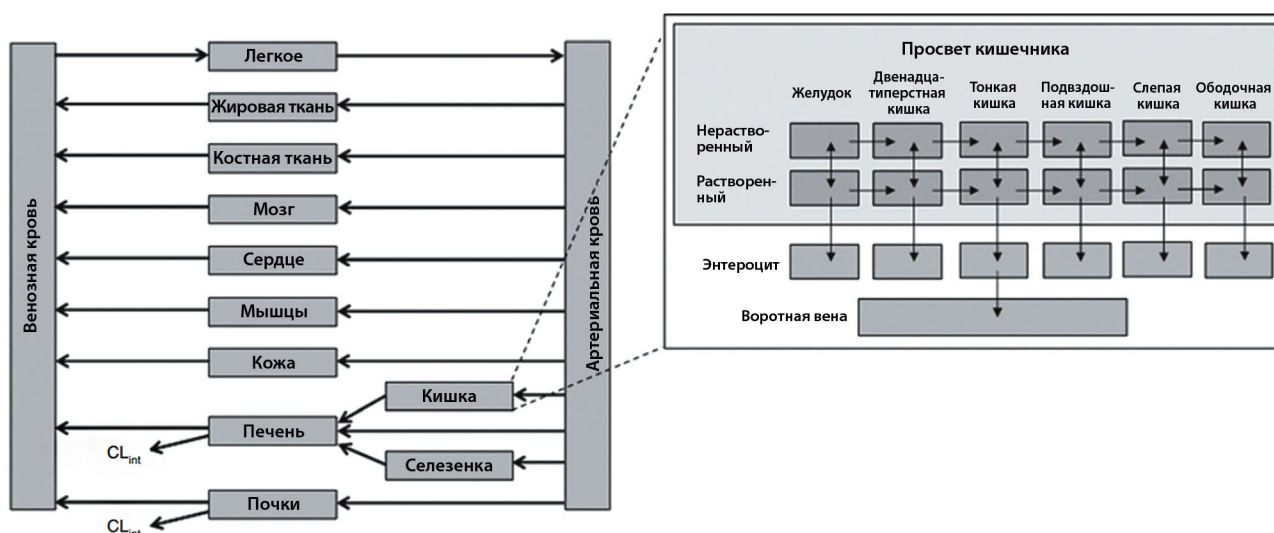


Рисунок 1. Схема физиологически обоснованной фармакокинетической модели

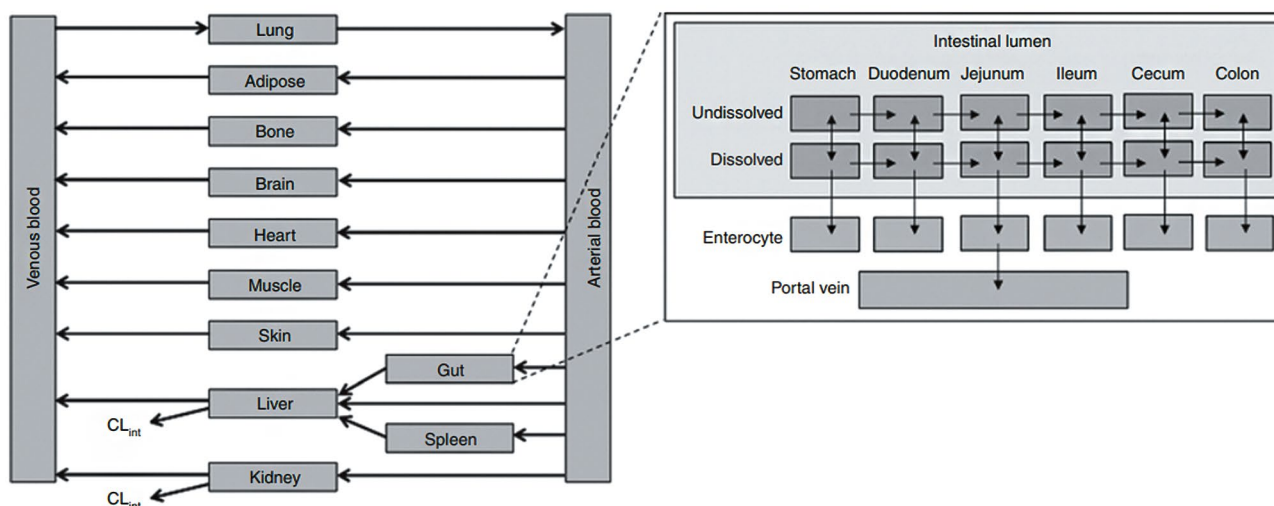


Figure 1. Scheme of a PBPK model

(ADME) препарата, а также описывать его фармакокинетический профиль [4].

Благодаря высокой гибкости и сложности модели ее можно использовать для различных исследований: изучения поведения препаратов в детской популяции [5], исследования фармакокинетических параметров для разных дозировок, исследования поведения препаратов в популяции с определенными заболеваниями [6, 7] или с определенной национальной принадлежностью [8], исследований на животных [9], симуляции поведения препарата в организме у беременных женщин [10], исследования и моделирования межлекарственного взаимодействия [11] и многих других экспериментов. Также использование PBPK целесообразно при разработке воспроизведенных лекарственных средств на этапе скринин-

га кандидатов для проведения клинических исследований [12]. Данный подход снижает риски получения неожиданных результатов исследований, особенно для лекарственных препаратов, требующих особенно тщательного подхода при разработке готовой лекарственной формы, в том числе препаратов с действующими веществами II или IV класса по БКС.

Именно ко II классу БКС и принадлежит дефералокс (рисунок 3) – специфический, высокоселективный хелатор железа, который не вызывает экскрецию цинка или меди [13, 14]. Помимо этого, стоит отметить, что вещество обладает слабыми кислотными свойствами и относится к подклассу «а» (acid), что, в свою очередь, обуславливает низкую растворимость в фармакопейной среде со значением pH 1,2.

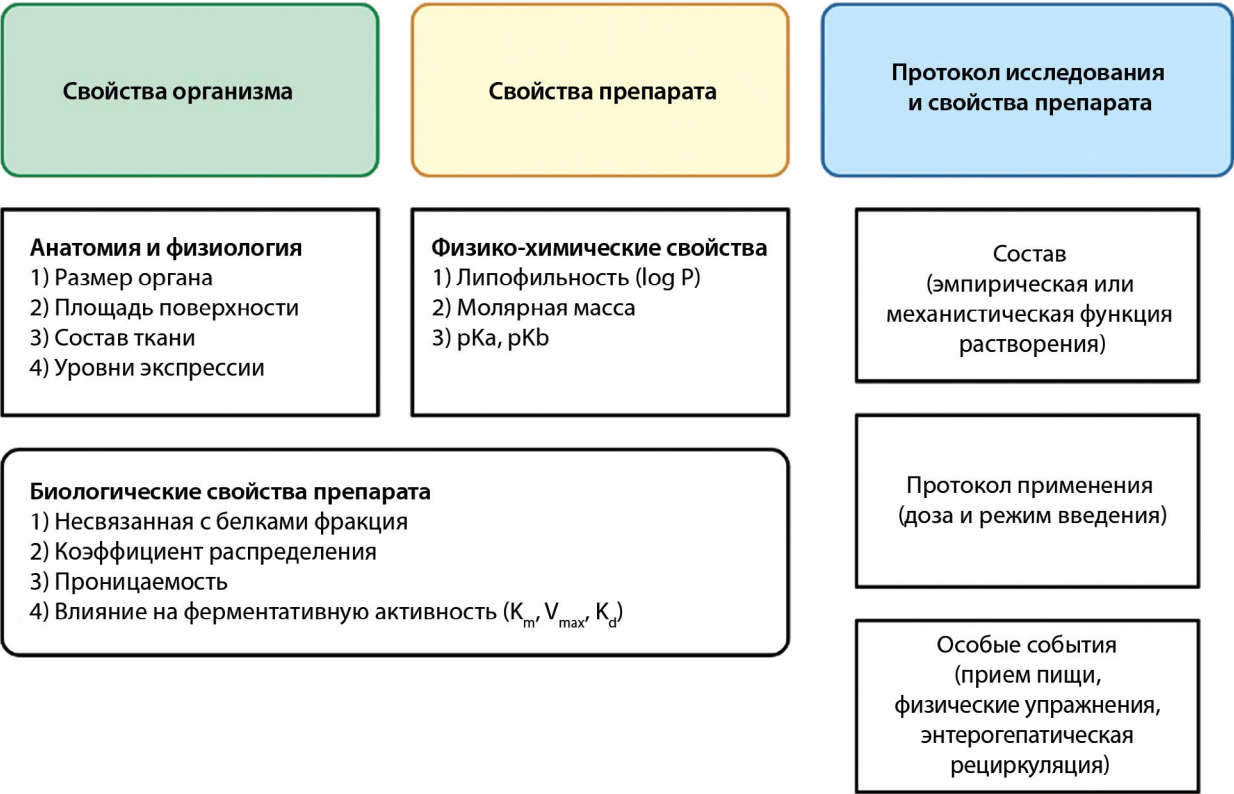


Рисунок 2. Блоки, являющиеся частью ФОФМ

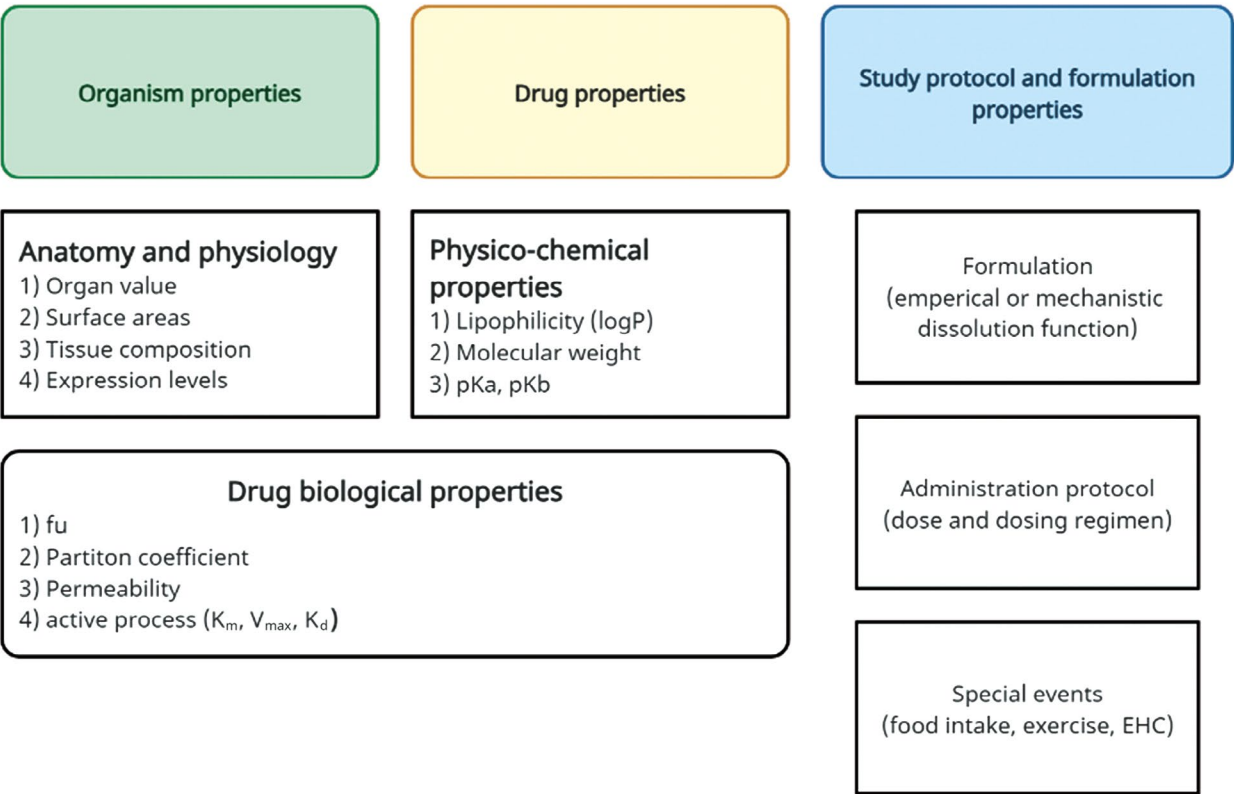


Figure 2. Blocks of a PBPK model

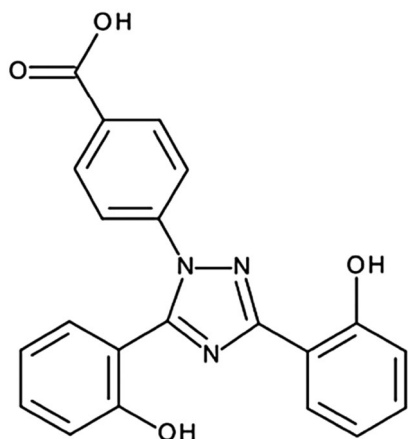


Рисунок 3. Структурная формула деферазирокса

Figure 3. Chemical structure of deferazirox

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

Объектами исследования являлись препараты «Деферазирокс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг» отечественного производителя и «Джадену®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг» (серия WTN22, срок годности до 10.2023, Novartis Pharma Stein AG, Швейцария).

Реактивы и растворы

В процессе исследования были использованы следующие реактивы: вода очищенная, тип I; хлористоводородная кислота (HCl) концентрированная (класс «х.ч.», ООО «Сигма Тек», Россия); ортофосфорная кислота (H_3PO_4) концентрированная (класс «for HPLC», Scharlau, Испания); натрия гидроксид (NaOH) (класс «ч.д.а.», ООО «Компонент-Реактив», Россия); натрий фосфорнокислый 1-замещенный ($NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$), двухводный (класс «х.ч.», ООО «Компонент-Реактив», Россия); натрия хлорид (NaCl) (класс «х.ч.», ООО «Компонент-Реактив», Россия); 3F Powder (Biorelevant, Великобритания); ацетонитрил (ACN) (класс «HPLC gradient grade», Biosolve, Франция).

Оборудование и программное обеспечение

Физиологически релевантный тест проводили на приборе СК ФРТ-6 (ООО «Сайнтифик Комплайнс», Россия). Хроматографическое разделение проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Хроматэк-Кристалл ВЭЖХ 2014» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия), оснащенном термостатом колонок, дегазатором, автосамплером и ультрафиолетовым детектором. Моделирование фармакокинетических профилей производилось с использованием про-

граммного обеспечения PK-Sim® (Systems Biology Software Suite 11.2, Bayer Technology Services GmbH, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка методики проведения физиологически релевантного теста

Важной особенностью веществ, обладающих кислотными свойствами (подкласс «а», БКС), является низкая растворимость в кислой среде, что в случае деферазирокса подтверждалось на основании литературных данных и тестов *in vitro*. В связи с этим последовательная схема проведения ФРТ не является релевантной, поскольку из-за низкой растворимости действующее вещество не попадает в последующие отделы аппарата и происходит искажение результатов. Именно поэтому для субстанций II класса БКС, подклассов «а», «ас» и «с», более физиологичной является схема теста, представленная на рисунке 4.

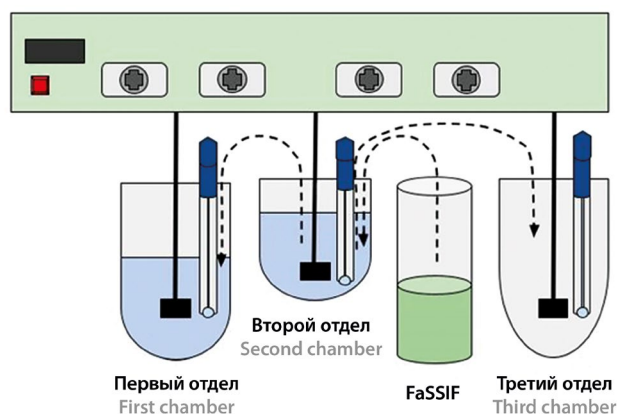


Рисунок 4. Схема аппарата для проведения ФРТ

Figure 4. Scheme of the PRT

Первый отдел аппарата имитирует желудок. В начале испытания объем этого отдела равен 0 мл. Далее в данный отдел по уравнению кинетики первого порядка осуществляется транзит желудочного сока из второго отдела и к 40-й минуте объем содержимого составил 250 мл. Данный объем первого отдела сохраняется до окончания теста.

Второй отдел имитирует транзит препарата из желудка в 12-перстную кишку. Механизм транзита реализован следующим образом: вначале в отдел помещалось 50 мл FaSSGF и 250 мл воды (стакан воды, которым запивают таблетку), значение pH этой смеси составляет около 2,84 (данные стартовые условия имитируют желудок натощак после приема пре-

парата). Далее происходило опорожнение этого отдела по уравнению кинетики первого порядка, время полного опорожнения (до объема 50 мл) составляло 40 минут [15].

Начиная с 40-й по 55-ю минуту в отдел секретировалась среда растворения FaSSIF (Fasted State Simulated Intestinal Fluid) до объема 75 мл, что имитирует транзит из желудка в 12-перстную кишку. Значение объема сохранялось на протяжении всего теста, поскольку данный объем является физиологически релевантным и отражен в публикациях [16].

Третий отдел аппарата имитирует кишечник и служит для сбора секрета из второго отдела. Его объем увеличивался с 40-й минуты до конца теста. Стартовый объем был равен 0 мл.

На рисунке 5 представлены объемы отделов в различных временных точках.

Количественное определение деферазирокса в образцах, полученных при проведении ФРТ, проводили методом ВЭЖХ-УФ. На основании полученных данных были построены усредненные графики «% высвобождения лекарственного вещества – время» (рисунки 6 и 7).

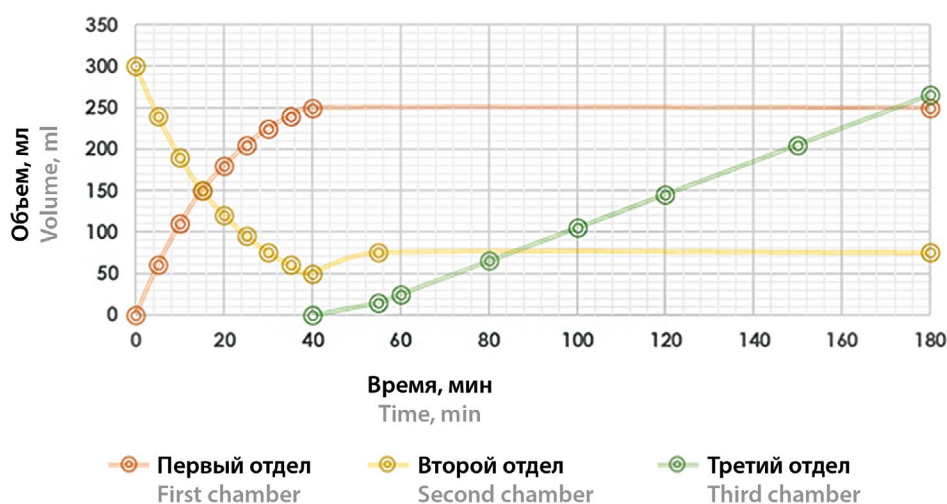


Рисунок 5. Диаграммы объемов отделов в разных временных точках

Figure 5. Diagram of the volume in different time point

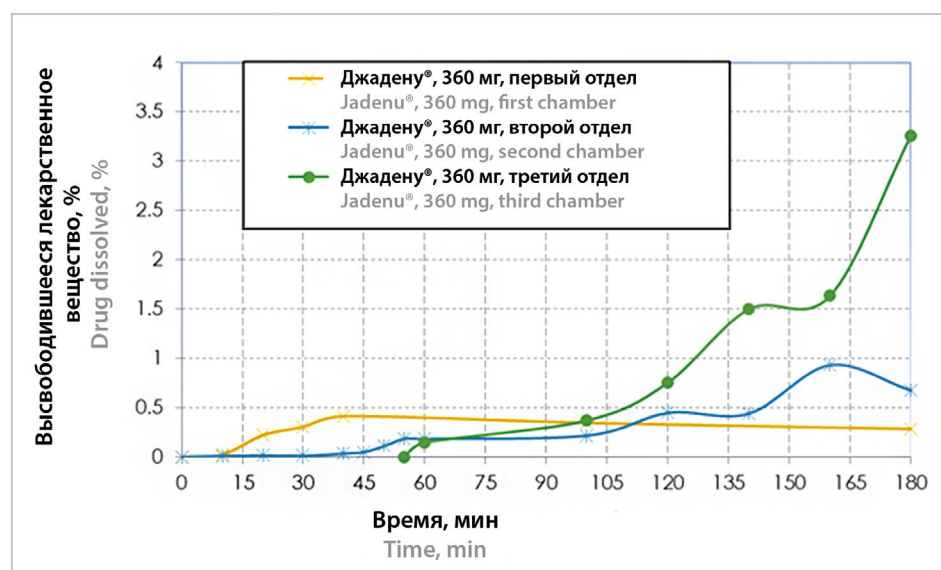


Рисунок 6. Усредненные профили растворения деферазирокса в лекарственном средстве «Джадену», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг (серия WTN22) в трех отделах аппарата

Figure 6. Average dissolution profiles of deferazirox in "Jadenu", film-coated tablets, 360 mg (batch WTN22) in three chambers

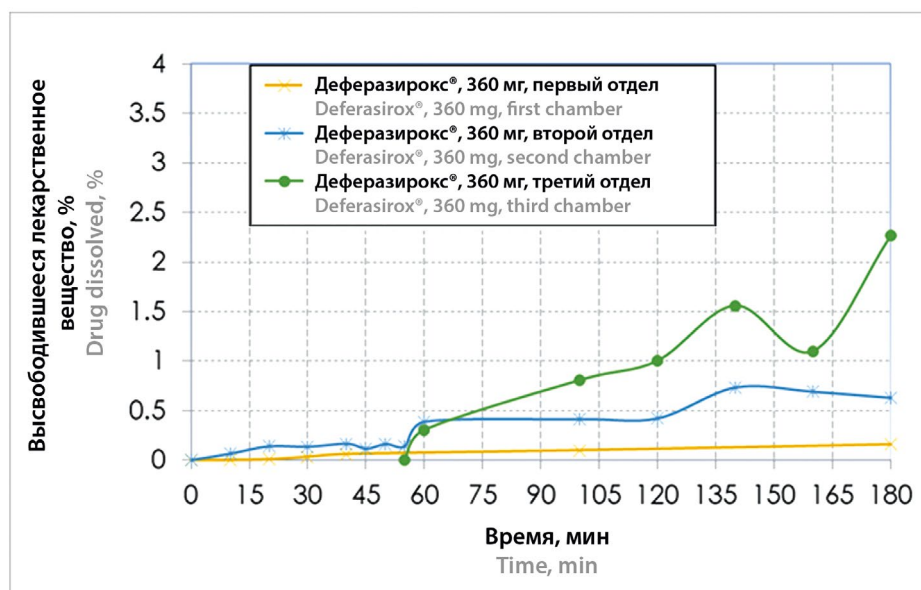


Рисунок 7. Усредненные профили растворения деферазирокса в лекарственном средстве «Деферазирокс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг» в трех отделах аппарата

Figure 7. Average dissolution profiles of deferasirox in "Deferasirox, film-coated tablets, 360 mg" in three chambers

Построение фармакокинетических профилей на основе данных *in vitro*

Существует множество программ, позволяющих производить физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование, однако в нашей работе использовалось программное обеспечение PK-Sim® (Systems Biology Software Suite 11.2, Bayer Technology Services GmbH, Германия).

В основе данного программного обеспечения лежит структура, включающая в себя 18 органов и тканей и позволяющая имитировать процессы абсорбции, распределения, метаболизма и выделения при различных способах введения препарата [17].

В PK-Sim® пероральное всасывание реализовано с помощью модели, которая включает в себя тонкий кишечник как единый, непрерывный отдел с пространственно изменяющимися свойствами. Прохождение примененной дозы вещества описывается функцией опорожнения желудка, зависящей от приема пищи, и транзитной функцией, описывающей перенос лекарственной формы, через кишечник. В каждый момент времени рассчитывается количество вещества, всосавшегося в воротную вену. Для твердых лекарственных форм высвобождение вещества в раствор либо предполагается мгновенным (для лекарственных форм с немедленным высвобождением), либо может быть описано в соответствии с предустановленными в программе моделями растворения, либо может задаваться пользовательскими функциями высвобождения [18].

Для построения РВРК-модели деферазирокса использовались данные о проценте высвобождения ЛВ, полученные при проведении ФРТ, литератур-

ные данные о физико-химических и биологических свойствах изучаемого соединения (таблица 1), а также данные о фармакокинетике деферазирокса в организме человека.

Таблица 1. Параметры, использованные в ФОФМ

Table 1. Summary of parameters used in PBPK model

Параметр Parametr	Значение Value
MW	373,362 г/моль 373.362 g/mol
Log P	3,52
fu	1 %
pKa	4,57
Растворимость при pH = 6,8 Dissolution at pH = 6.8	0,04 мг/мл 0.04 mg/ml
Фермент, участвующий в метаболизме Metabolizing enzyme	UGT1A1
Транспортный белок Transport protein	BCRP, cMOAT

Поскольку целью испытания было изучение сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов деферазирокса *in vitro*, то фармакокинетические кривые строились не для одного виртуального субъекта, а для целой виртуальной популяции, что максимально моделирует реальные клинические исследования. Виртуальная популяция состояла из европеоидов в возрасте от 18 до 50 лет, ростом от 168 до 190 см, массой тела в диапазоне 55–85 кг, половину популяции составляли женщины.

Виртуальный протокол приема препарата следующий: единовременный прием таблетки деферазирокса дозировкой 360 мг натощак.

В результате введения всех необходимых данных в программу были получены фармакокинетические профили, представленные на рисунке 8. Черной линией на рисунке представлены среднегеометрические значения концентраций для препарата «Джадену[®]», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг (Novartis Pharma Stein AG, Швейцария), красной – для препарата «Деферазирокс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 360 мг» отечественного производства. Фармакокинетические профили, полученные при проведении клинических исследований, представлены на рисунке 9.

В таблице 2 представлены значения отношений среднегеометрических значений фармакокинетических параметров исследуемого лекарственного препарата к референтному лекарственному препарату и рассчитанная погрешность прогнозирования.

Паттерн расположения фармакокинетических профилей препарата «Джадену[®]» и препарата «Деферазирокс» одинаков как на графиках, полученных в рамках проведения клинических исследований, так и на графиках, полученных при проведении моделирования.

Дальнейший интерес представляет доработка методологии проведения испытания ФРТ для снижения ошибки прогнозирования при моделировании фармакокинетических профилей.

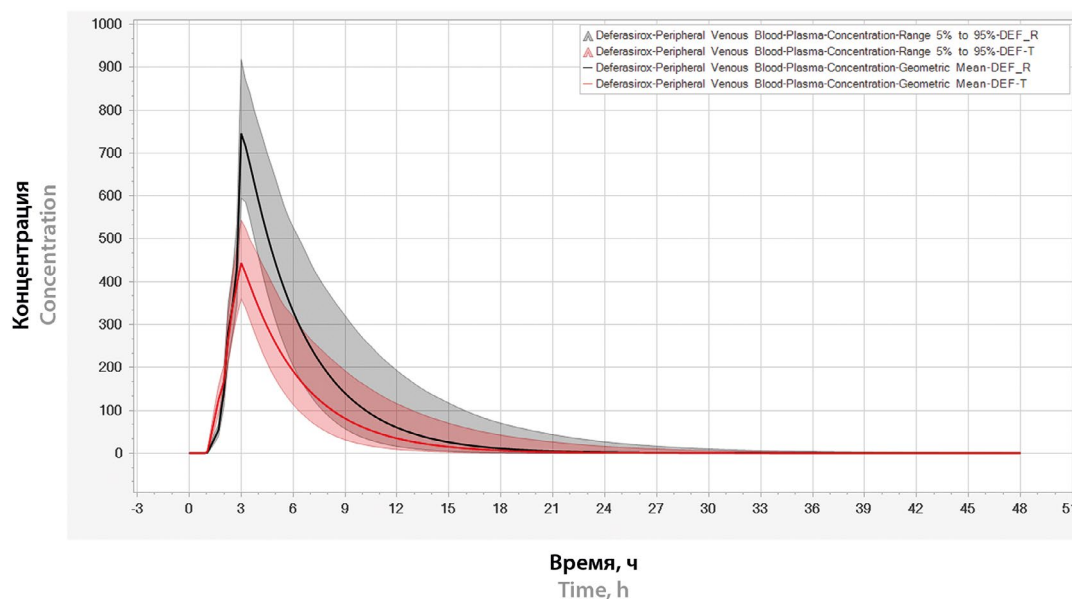


Рисунок 8. Смоделированные фармакокинетические профили для исследуемых препаратов

Figure 8. Modeled pharmacokinetic profiles for study drugs

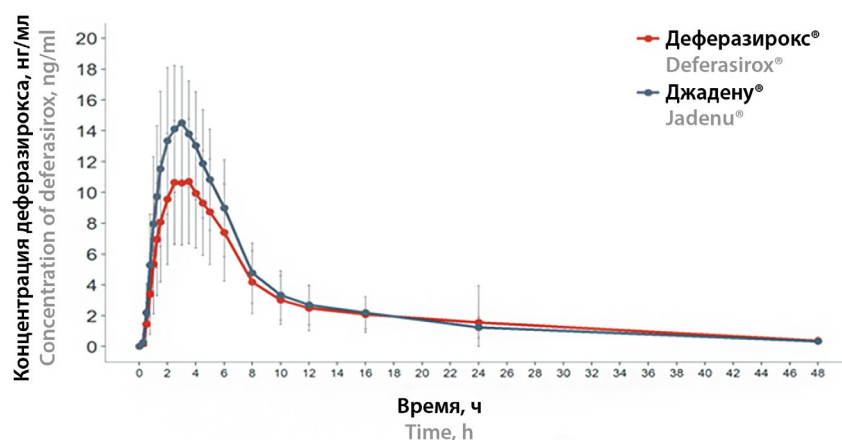


Рисунок 9. Фармакокинетические профили для исследуемых препаратов, полученные в рамках проведения клинических исследований

Figure 9. Pharmacokinetic profiles for the study drugs obtained in the context of clinical trials

Таблица 2. Значения отношений среднегеометрических значений фармакокинетических параметров исследуемого лекарственного препарата к референтному лекарственному препарату

Table 2. Values of the ratio of the geometric mean values of the pharmacokinetic parameters of the test drug to the reference drug

Параметр Parameter	Данные, полученные при проведении клинических исследований Data from clinical trials	Данные, полученные в рамках симуляции Data from the simulation	Погрешность прогнозирования для отношения геометрических средних T/R, % Prediction error (PE) for geometric mean ratio T/R, %
AUC _{0-t}	0,85	0,63	-34,9
C _{max}	0,74	0,60	-23,3

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Была разработана методика проведения физиологически релевантного теста для лекарственного препарата с действующим веществом, относящимся ко II классу БКС. Количественное определение деферазирокса в образцах проводилось методом ВЭЖХ-УФ. По результатам были получены профили растворения деферазирокса, которые легли в основу физиологически обоснованной фармакокинетической модели совместно с данными о физико-химических свойствах изучаемого соединения и литературными данными о фармакокинетике деферазирокса. Полученные в рамках симуляции на виртуальной популяции фармакокинетические профили схожи с данными, полученными при проведении клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhuang X., Lu C. PBPK modeling and simulation in drug research and development. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2016;6(5):430–440. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.04.004.
- Bois F. Y., Jamei M., Clewell H. J. PBPK modelling of inter-individual variability in the pharmacokinetics of environmental chemicals. *Toxicology*. 2010;278(3):256–267. DOI: 10.1016/j.tox.2010.06.007.
- Kuepfer L., Niederalt C., Wendl T., Schlender J.-F., Willmann S., Lippert J., Block M., Eissing T., Teutonico D. Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2016;5(10):516–531. DOI: 10.1002/psp4.12134.
- Dallmann A., Solodenko J., Ince I., Eissing T. Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Extend an Open Systems Pharmacology Model to the Special Population of Pregnant Women. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2018;7(7):419–431. DOI: 10.1002/psp4.12300.
- Björkman S. Prediction of drug disposition in infants and children by means of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling: theophylline and midazolam

- as model drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;59(6):691–704. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02225.x.
- Hsueh C.-H., Hsu V., Zhao P., Zhang L., Giacomini K. M., Huang S.-M. PBPK modeling of the effect of reduced kidney function on the pharmacokinetics of drugs excreted renally by organic anion transporters. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2018;103(3):485–492. DOI: 10.1002/cpt.750.
- Cheeti S., Budha N. R., Rajan S., Dresser M. J., Jin J. Y. A physiologically based pharmacokinetic (PBPK) approach to evaluate pharmacokinetics in patients with cancer. *Bio-pharmaceutics & drug disposition*. 2013;34(3):141–154. DOI: 10.1002/bdd.1830.
- Zhou L., Sharma P., Yeo K. R., Higashimori M., Xu H., Al-Huniti N., Zhou D. Assessing pharmacokinetic differences in Caucasian and East Asian (Japanese, Chinese and Korean) populations driven by CYP2C19 polymorphism using physiologically-based pharmacokinetic modelling. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;139:105061. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.105061.
- Sarangapani R., Teeguarden J., Andersen M. E., Reitz R. H., Plotzke K. P. Route-specific differences in distribution characteristics of octamethylcyclotetrasiloxane in rats: analysis using PBPK models. *Toxicological Sciences*. 2003;71(1):41–52. DOI: 10.1093/toxsci/71.1.41.
- Ke A. B., Nallani S. C., Zhao P., Rostami-Hodjegan A., Unadkat J. D. A PBPK model to predict disposition of CYP3A-metabolized drugs in pregnant women: verification and discerning the site of CYP3A induction. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2012;1(9):1–10. DOI: 10.1038/psp.2012.2.
- Duan P., Zhao P., Zhang L. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of pitavastatin and atorvastatin to predict drug-drug interactions (DDIs). *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2017;42:689–705. DOI: 10.1007/s13318-016-0383-9.
- Jones H. M., Gardner I. B., Watson K. J. Modelling and PBPK Simulation in Drug Discovery. *The AAPS Journal*. 2009;11(1):155–166. DOI: 10.1208/s12248-009-9088-1.
- Tanaka C. Clinical pharmacology of deferazirox. *Clinical Pharmacokinetics*. 2014;53(8):679–694. DOI: 10.1007/s40262-014-0151-4.
- Farmoudeh A., Rezaeirosan A., Abbaspour M., Nokhodchi A., Ebrahimnejad P. Solid dispersion pellets: an efficient pharmaceutical approach to enrich the solubility and dissolution rate of deferazirox. *BioMed research international*. 2020;2020(1):8583540. DOI: 10.1155/2020/8583540.
- Koziolek M., Grimm M., Becker D., Iordanov V., Zou H., Shimizu J., Wanke C., Garbacz G., Weitschies W. Investigation of pH and temperature profiles in the GI tract of fasted human subjects using the Intellicap® system. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;104(9):2855–2863. DOI: 10.1002/jps.24274.
- Kerlin P., Zinsmeister A., Phillips S. Relationship of motility to flow of contents in the human small intestine. *Gastroenterology*. 1982;82(4):701–706. DOI: 10.1016/0016-5085(82)90314-6.
- Willmann S., Thelen K., Lippert J. Integration of dissolution into physiologically-based pharmacokinetic models III: PK-Sim®. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2012;64(7):997–1007. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2012.01534.x.
- Willmann S., Lippert J., Sevestre M., Solodenko J., Fois F., Schmitt W. PK-Sim®: a physiologically based pharmacokinetic 'whole-body' model. *BIO-SILICO*. 2003;1(4):121–124. DOI: 10.1016/s1478-5382(03)02342-4.