

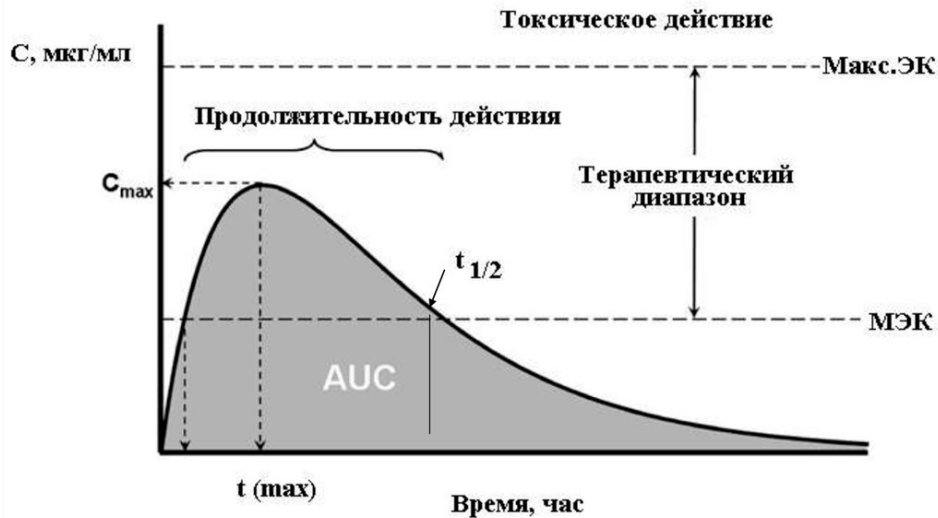


Ретроспективная оценка вариабельности  
фармакокинетических параметров и  
сопоставление приемов их расчета в  
исследованиях с дизайном «животное-точка»

Косман В.М., руководитель химико-аналитической лаборатории,  
канд. фарм. наук.

# Оценка фармакокинетических параметров в фармакокинетических (ФК) и токсикокинетических (ТК) исследованиях

## Фармакокинетическая кривая



33

► – обязательная составляющая доклинического изучения лекарственных препаратов. Одним из ключевых моментов планирования таких экспериментальных исследований является выбор тест-системы и объема выборки, минимальный размер которой регламентирован нормативными документами. Увеличение объема выборки предположительно позволит снизить вариабельность получаемых данных.

► Целью работы являлось выявление возможных закономерностей вариабельности ФК параметров в зависимости от биологического вида и количества особей (n) в экспериментальной группе для дальнейшего обоснования размера выборки при проведении ФК и/или ТК исследований.

# Материалы и методы

► Сформирован ретроспективный массив собственных экспериментальных данных по коэффициентам вариабельности (CV, %) основных фармакокинетических параметров ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , MRT и  $T_{1/2}$ ), полученных с использованием различных лабораторных животных (крысы, кролики, кошки, собаки, карликовые свиньи) и человека (как примеры исследований с большими значениями n), путей введения (перорально/внутрижелудочно, внутривенно, внутримышечно, вагинально, интраназально, внутрибрюшинно, накожно, эндотрахеально, ректально) и числа особей в группе (3-12 для лабораторных животных и 8-30 для добровольцев), выполнена группировка данных и их статистическая обработка.



Данные по оценке коэффициента вариации (CV, %) ФК параметров при их группировке по биологическим видам (среднее  $\pm$  SD<sup>1</sup>)

Параметр	Человек	Собаки, свиньи, кошки	Кролики	Крысы
$C_{\max}^{2,3}$	<b>41,2</b> $\pm$ 15,4 (20)	19,3 $\pm$ 13,6(25)	29,7 $\pm$ 22,7 (221)	20,6 $\pm$ 11,4 (108)
$T_{\max}^{2,3}$	<b>57,5</b> $\pm$ 33,0 (20)	31,2 $\pm$ 24,5 (25)	32,3 $\pm$ 24,8 (197)	23,2 $\pm$ 19,1 (85)
$AUC_{0-t}^{2,3}$	<b>44,4</b> $\pm$ 16,0 (20)	25,3 $\pm$ 13,3 (25)	31,2 $\pm$ 19,6 (225)	21,0 $\pm$ 16,4 (112)
$AUC_{0-\infty}^2$	<b>57,5</b> $\pm$ 33,1 (16)	38,1 $\pm$ 30,9 (25)	32,0 $\pm$ 18,4 (208)	27,0 $\pm$ 22,1 (82)
MRT	17,1 $\pm$ 11,9 (4)	<b>47,8</b> $\pm$ 35,9 (25)	34,2 $\pm$ 22,5 (223)	32,8 $\pm$ 24,6 (223)
$T_{1/2}^{2,3}$	<b>104,5</b> $\pm$ 83,6 (20)	51,4 $\pm$ 33,7 (25)	66,6 $\pm$ 41,3 (220)	23,23 $\pm$ 23,3 (107)

Примечания – <sup>1</sup> – в скобках указано число усредненных значений;

<sup>2</sup> – различия между значениями для добровольцев и всеми остальными видами тест-систем статистически значимы ( $p < 0,05$ ),

<sup>3</sup> – различия между значениями для кроликов и крыс статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Данные по оценке коэффициента вариации (CV, %) ФК параметров при их группировке для индивидуальных особей (человек, кролики, собаки, кошки, свиньи) по их числу (среднее  $\pm$  SD<sup>1</sup>)

Параметр	Число особей в группе			
	n менее 5	n = 6	n = 8-12	n более 18
$C_{\max}^{2,3}$	25,7 $\pm$ 14,7 (29)	24,2 $\pm$ 14,8 (176)	<b>52,6<math>\pm</math>36,5</b> (38)	42,9 $\pm$ 12,7 (18)
$T_{\max}^3$	25,5 $\pm$ 27,1 (29)	30,0 $\pm$ 19,0 (152)	45,3 $\pm$ 37,3 (38)	<b>59,3<math>\pm</math>34,3</b> (18)
$AUC_{0-t}^{2,4}$	31,0 $\pm$ 15,3 (29)	29,0 $\pm$ 19,0 (180)	38,2 $\pm$ 21,1 (38)	<b>46,4<math>\pm</math>15,5</b> (18)
$AUC_{0-\infty}^{2,3}$	36,9 $\pm$ 30,6 (28)	29,4 $\pm$ 16,6 (164)	43,9 $\pm$ 21,2 (38)	<b>57,5<math>\pm</math>33,1</b> (16)
MRT	36,6 $\pm$ 31,6 (28)	34,3 $\pm$ 23,9 (179)	<b>41,4<math>\pm</math>21,2</b> (38)	27,1 $\pm$ 0,5 (2)
$T_{1/2}^5$	42,1 $\pm$ 31,3 (28)	38,7 $\pm$ 22,6 (176)	48,6 $\pm$ 24,6 (38)	<b>115,4<math>\pm</math>81,0</b> (18)

Примечания – <sup>1</sup> – в скобках указано число усредненных значений;

<sup>2</sup> – различия между значениями для n более 18 и n менее 5, n более 18 и n = 6 статистически значимы (p<0,05),

<sup>3</sup> – различия между значениями для n = 8-12 и n менее 5, n = 8-12 и n = 6 статистически значимы (p<0,05),

<sup>4</sup> – различия между значениями для n = 8-12 и n = 6 статистически значимы (p<0,05),

<sup>5</sup> – различия между значениями для n более 18 и всеми остальными группами статистически значимы (p<0,05).

Данные по оценке коэффициента вариации (CV, %) ФК параметров при их группировке по числу особей, рекомендуемому регуляторными документами, для биологических видов (среднее  $\pm$  SD<sup>1</sup>)

Параметр	Вид тест-системы (число особей в группе)		
	Крысы (n=5)	Кролики (n=6)	Человек (n более 18)
$C_{\max}^2$	19,4 $\pm$ 10,6 (81)	24,9 $\pm$ 14,7 (165)	<b>41,2<math>\pm</math>13,6 (20)</b>
$T_{\max}^3$	22,8 $\pm$ 18,8 (66)	30,2 $\pm$ 19,2 (141)	<b>57,5<math>\pm</math>33,0 (20)</b>
$AUC_{0-t}^2$	21,4 $\pm$ 17,2 (85)	29,4 $\pm$ 19,2 (169)	<b>44,4<math>\pm</math>16,0 (20)</b>
$AUC_{0-\infty}^3$	27,1 $\pm$ 24,3 (57)	29,5 $\pm$ 16,6 (153)	<b>57,5<math>\pm</math>33,1 (16)</b>
MRT	29,8 $\pm$ 23,7 (85)	<b>33,6<math>\pm</math>23,2 (168)</b>	17,1 $\pm$ 11,9 (4)
$T_{1/2}^3$	35,3 $\pm$ 2,6 (84)	37,6 $\pm$ 22,1 (165)	<b>104,5<math>\pm</math>83,6 (20)</b>

Примечания – <sup>1</sup> – в скобках указано число усредненных значений

<sup>2</sup> – различия между значениями для всех групп статистически значимы (p<0,05).

<sup>3</sup> – различия между значениями для кроликов и крыс статистически значимы (p<0,05)

Данные по оценке коэффициента вариации (CV, %) ФК параметров для перорального и внутривенного введения при их группировке по числу особей (среднее  $\pm$  SD<sup>1</sup>)

Параметр	Число особей в группе			
	n менее 5	n = 5-6	n = 8-12	n более 18
$C_{max}^{2,3}$	25,6 $\pm$ 16,1 (37)	22,7 $\pm$ 13,5 (273)	47,5 $\pm$ 36,4 (44)	<b>69,3<math>\pm</math>2,1 (2)</b>
$T_{max}^{2,3}$	22,2 $\pm$ 19,0 (36)	27,7 $\pm$ 20,1 (227)	44,7 $\pm$ 35,2 (44)	<b>90,1<math>\pm</math>2,6 (2)</b>
$AUC_{0-t}^{2,3}$	26,2 $\pm$ 17,0 (37)	26,3 $\pm$ 18,4 (280)	37,3 $\pm$ 20,0 (44)	<b>73,8<math>\pm</math>3,3 (2)</b>
$AUC_{0-\infty}^3$	30,4 $\pm$ 21,6 (37)	29,1 $\pm$ 20,1 (234)	<b>41,3<math>\pm</math>20,8 (44)</b>	Нет данных
MRT	33,8 $\pm$ 23,8 (36)	33,9 $\pm$ 25,1 (279)	<b>39,9<math>\pm</math>20,8 (42)</b>	27,1 $\pm$ 0,5 (2)
$T_{1/2}$	39,1 $\pm$ 23,6 (35)	38,1 $\pm$ 23,8 (272)	<b>45,1<math>\pm</math>25,0 (44)</b>	27,1 $\pm$ 0,5 (2)

Примечания – <sup>1</sup> – в скобках указано число усредненных значений

<sup>2</sup> – различия между значениями для n более 18 и n менее 5, n более 18 и n = 5-6 статистически значимы (p<0,05),

<sup>3</sup> – различия между значениями для n = 8-12 и n менее 5, n = 8-12 и n = 5-6 статистически значимы (p<0,05).

# Данные по оценке коэффициента вариации (CV, %) ФК параметров при их группировке по видам введения для кроликов и крыс (среднее $\pm$ SD<sup>1</sup>)

Параметр	Вид тест-системы, путь введения			
	кролики		крысы	
	внутривенно	перорально	внутривенно	внутрижелудочно
$C_{max}^2$	24,6 $\pm$ 18,7 (36)	32,6 $\pm$ 24,9 (145)	20,6 $\pm$ 11,4 (108)	19,6 $\pm$ 10,4 (41)
$T_{max}^2$	28,1 $\pm$ 20,7 (15)	33,8 $\pm$ 26,7 (142)	23,2 $\pm$ 19,1 (85)	23,4 $\pm$ 18,6 (41)
$AUC_{0-t}^{2,3}$	30,6 $\pm$ 26,8 (40)	32,2 $\pm$ 18,5 (145)	21,0 $\pm$ 16,4 (112)	21,6 $\pm$ 21,7 (41)
$AUC_{0-\infty}^2$	27,1 $\pm$ 19,8 (35)	34,1 $\pm$ 18,6 (138)	27,0 $\pm$ 22,1 (82)	26,8 $\pm$ 26,4 (41)
MRT	34,9 $\pm$ 27,8 (39)	35,4 $\pm$ 21,7 (145)	32,8 $\pm$ 24,6 (112)	28,3 $\pm$ 20,9 (41)
$T_{1/2}$	39,6 $\pm$ 28,1 (36)	40,7 $\pm$ 21,3 (145)	36,2 $\pm$ 23,3 (107)	39,8 $\pm$ 27,2 (41)

Примечания – <sup>1</sup> – в скобках указано число усредненных значений

<sup>2</sup> – различия между значениями для кроликов перорально и крыс внутрижелудочно статистически значимы (p<0,05)

<sup>3</sup> – различия между значениями для кроликов внутривенно и крыс внутривенно статистически значимы (p<0,05)



## Вариабельность основных фармакокинетических параметров в зависимости от класса веществ по БСК (CV, %, среднее $\pm$ SD<sup>1</sup>)

Класс по БСК	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>1</sup>	MRT	T <sub>1/2</sub>
<b>Весь массив данных</b>						
1	30,3±25,7 (40)	31,8±11,8 (37)	32,3±17,6 (40)	33,8±19,1 (34)	<b>30,6±20,2 (40)</b>	35,5±22,2 (40)
2	26,0±15,7 (71)	32,9±18,5 (63)	25,1±15,0 (73)	28,5±13,5 (59)	33,2±17,6 (73)	39,3±19,2 (73)
3	25,3±11,0 (20)	33,5±23,6 (20)	21,9±11,2 (20)	27,0±13,2 (14)	30,0±13,1 (20)	44,5±21,0 (20)
4	10,3±5,4 (6)	0,0±0,0 (2)	15,0±7,2 (6)	10,4±2,6 (2)	<b>14,2±7,2 (6)</b>	16,2±8,8 (6)
<b>Пероральное/внутрижелудочное введение</b>						
1	33,1±27,0 (33)	30,8±11,4 (33)	33,2±17,6 (33)	34,3±19,1 (27)	<b>28,9±19,8 (33)</b>	34,7±23,0 (33)
2	26,8±16,8 (50)	33,4±18,3 (50)	28,2±16,2 (50)	29,3±13,4 (48)	34,0±17,0 (50)	42,8±19,0 (50)
3	28,7±10,6 (15)	33,5±23,6 (14)	25,7±10,1 (15)	27,0±13,3 (14)	31,9±13,8 (15)	49,2±19,2 (15)
4	2,1±0,1 (2)	0,0±0,0 (2)	9,2±0,9 (2)	10,4±2,6 (2)	<b>12,5±2,2 (2)</b>	18,6±11,3 (2)

Примечания – <sup>1</sup> – в скобках указано число усредненных значений;

<sup>2</sup> – различия между значениями для 1 и 4 классов БСК статистически значимы (p<0,05)

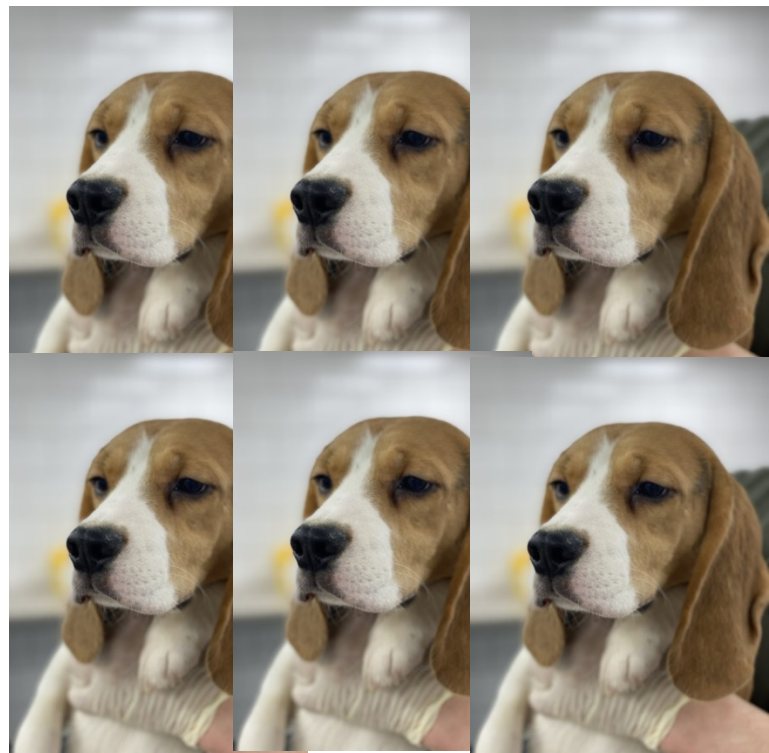
# Заключение

▶ Наибольшая вариабельность параметров  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  независимо от биологического вида и путей введения выявлена для наиболее многочисленных групп (с числом особей более 18). Ретроспективный анализ накопленных данных не позволил обосновать преимущества того или иного биологического вида в качестве тест-системы, а также рекомендовать увеличение размера выборки для получения более однородных данных по ФК параметрам.

▶ Регуляторно рекомендованное количество животных (не менее 6 при отборе всей ФК кривой от одной особи, не менее 5 при дизайне «животное-точка» и не менее 4 самцов и 4 самок при ТК исследованиях) следует признать достаточным при доклинических ФК/ТК исследованиях лекарственных препаратов для медицинского применения у человека.

▶ Увеличение числа животных в экспериментальных группах может быть оправдано при изучении ФК ветеринарных лекарственных препаратов на целевых видах животных, поскольку оно позволит полнее учесть индивидуальные особенности.

**Косман В.М., Карлина М.В. Ретроспективная оценка вариабельности фармакокинетических параметров // Лабораторные животные для научных исследований. 2023;11(2). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-342>**



# Дизайн эксперимента «животное-точка»

---

- ▶ используют при исследовании ФК лекарственных средств с применением мелких лабораторных животных, прежде всего грызунов; предполагает отбор биологического материала после эвтаназии животного (репликативный, дискретный, терминальный, replicate, discrete, terminal [Valic at al., 2020]).
- ▶ не менее 5 животных на каждую временную точку; не менее 10 точек; минимальное число животных для изучения фармакокинетики одного препарата в одной дозе - 50 особей.
- ▶ актуален вопрос обработки экспериментальных данных и способ расчета ФК параметров в ситуации, когда все значения концентраций получены от разных особей.



# Цель работы и способы расчета ФК параметров:

---

- ▶ Цель данной работы – сопоставление приемов расчета фармакокинетических параметров в исследованиях с дизайном «животное-точка».
- ▶ Способ 1 - по средним значениям концентраций для каждой временной точки или так называемый пуловый метод [Mahmood, 2014, Rajе et al, 2020, Мирошниченко и др., 2020],
- ▶ Способ 2 - по значениям концентраций, полученным для животных с одинаковым порядковым номером из каждой подгруппы (временной точки). Использован нами в практике ФК исследований [Pozharitskaya et al., 2018, Shikov et al., 2019, Косман и др., 2021].
- ▶ Способ 3 - ресемплинг, предполагающий замещение недостающих данных из полученного в исследовании набора значений [Chu et al., 2005, Мирошниченко и др., 2020].

# Ресемплинг

---

Процедура ресемплинга (способ 3) выполнена по алгоритму [Мирошниченко и др., 2020]: первым пяти животным были присвоены значения концентраций, полученные при анализе экспериментальных проб.

Значения концентраций для следующих животных были выбраны случайным образом из имеющихся 5 значений.

Процедура аналогична для каждой временной точки и была реализована с помощью стандартного пакета программ Microsoft Office Excel с применением функции:

**=ИНДЕКС(В3:F3;СЛУЧМЕЖДУ(1;СЧЁТ(В3:F3)))**

где интервал В3:F3 – ячейки, соответствующие экспериментальным значениям.

Общее число значений концентраций для каждой временной точки составило 50 (5 экспериментальных и 45 сгенерированных с помощью процедуры ресемплинга) и соответствовало общему числу животных в экспериментальной группе. На основании полученных массивов концентраций выполнен расчет индивидуальных значений ФК параметров.

# Показатели фармакокинетики в плазме крови крыс, рассчитанные различными способами среднее $\pm$ SD<sup>1)</sup>

№ п/п	Исследование	Способ расчета <sup>1</sup>	C <sub>max</sub> , МКГ/МЛ	T <sub>max</sub> , ч	AUC <sub>0-t</sub> Ч×МКГ/МЛ	MRT, ч	T <sub>1/2</sub> , ч
1	однократное внутрижелудочное введение препарата 1	1	119,6	2,0	1801	26,4	17,4
		2	136±10	3,6±2,6	1801±312	28,6±8,9	18,8±6,5
		3	133±15	3,8±2,6	1798±248	27,0±9,2	17,5±6,2
2	однократное накожное нанесение препарата 2 на неповрежденную поверхность кожи	1	2,7	1,0	8,6	3,2	1,6
		2	3,4±1,9	1,3±1,0	8,6±3,6	2,9±0,3	1,9±1,5
		3	3,2±1,7	1,9±1,0	9,1±3,5	3,6±1,6	1,9±0,4
3	многократное накожное нанесение препарата 2 на неповрежденную поверхность кожи	1	1,8	0,8	8,3	5,5	6,5
		2	2,1±0,3	2,0±0,8	8,1±1,3	5,4±1,2	6,2±2,6
		3	2,0±0,3	1,6±0,7	8,0±1,1	5,4±1,3	5,8±2,4
4	однократное накожное нанесение препарата 2 на поврежденную поверхность кожи	1	0,92	0,8	3,5	4,9	3,0
		2	1,2±0,4	0,9±0,1	3,6±1,0	5,1±2,2	3,8±1,9
		3	1,2±0,3	1,3±0,6	3,6±0,6	5,8±2,9	3,8±2,5
5	многократное накожное нанесение препарата 2 на поврежденную поверхность кожи	1	0,9	3,0	6,2	6,1	3,6
		2	1,1±0,1	2,0±1,0	6,2±0,7	7,2±1,8	4,1±1,7
		3	1,1±0,1	1,6±0,7	6,3±0,5	6,4±2,5	4,0±1,8
6	однократное внутрижелудочное введение препарата 3	1	0,5	3,0	2,1	4,8	3,0
		2	0,6±0,2	1,9±1,1	2,1±0,6	6,6±3,0	4,5±2,4
		3	0,6±0,2	1,7±1,0	2,2±0,4	6,4±2,0	4,0±1,5
7	многократное внутрижелудочное введение препарата 3	1	1,1	1,0	2,7	3,3	2,4
		2	1,5±1,3	1,8±0,8	2,7±1,3	5,3±2,1	4,0±2,2
		3	1,6±1,3	1,7±0,7	2,8±1,4	5,1±2,3	3,2±1,4

## Показатели фармакокинетики в плазме крови крыс, рассчитанные различными способами (среднее $\pm$ SD<sup>1</sup>), продолжение

№ п/п	Исследование	Способ расчета <sup>1</sup>	C <sub>max</sub> , МКГ/мл	T <sub>max</sub> , ч	AUC <sub>0-t</sub> ч×МКГ/мл	MRT, ч	T <sub>1/2</sub> , ч
8	однократное внутрижелудочное введение препарата 4	1	59,7	0,5	177,6	2,6	2,7
		2	61,4±6,0	0,9±0,7	177,6±16,3	2,4±0,3	1,4±0,1
		3	62,5±5,6	0,7±0,4	178,9±16,9	2,5±0,3	1,6±0,9
9	многократное внутрижелудочное введение препарата 4	1	32,3	1,0	101,9	2,2	1,3
		2	38,2±8,2	1,5±0,7	101,9±11,2	2,2±0,1	1,3±0,1
		3	37,1±6,2	1,2±0,6	100,8±9,0	2,3±0,2	1,3±0,1
10	однократное наружное нанесение препарата 5	1	1,1	1,0	2,9	5,1	3,1
		2	1,2±0,6	1,2±0,5	2,9±0,9	7,7±7,6	4,7±4,3
		3	1,0±0,5	1,4±0,5	2,6±0,8	6,4±4,1	3,8±2,4
11	однократное наружное нанесение препарата 6, действующее вещество 1	1	0,8	1,0	2,2	6,6	4,1
		2	0,9±0,5	1,2±0,5	2,2±0,8	11,5±7,8	5,6±4,4
		3	1,0±0,5	1,7±0,7	2,5±0,7	6,2±2,6	4,1±1,5
12	однократное наружное нанесение препарата 6, действующее вещество 2	1	10,5	4,0	238,3	27,9	17,1
		2	12,2±3,1	3,6±1,7	224,5±84,7	57,7±31,8	44,5±25,1
		3	12,6±2,1	3,6±1,6	220,0±43,9	63,9±45,4	48,7±34,5
13	однократное подкожное введение препарата 7	1	0,4	1,0	1,3	9,4	6,4
		2	0,5±0,2	1,0±0,6	1,3±0,5	15,1±14,5	10,1±10,0
		3	0,5±0,2	1,7±1,4	1,4±0,3	9,8±9,5	6,2±6,3

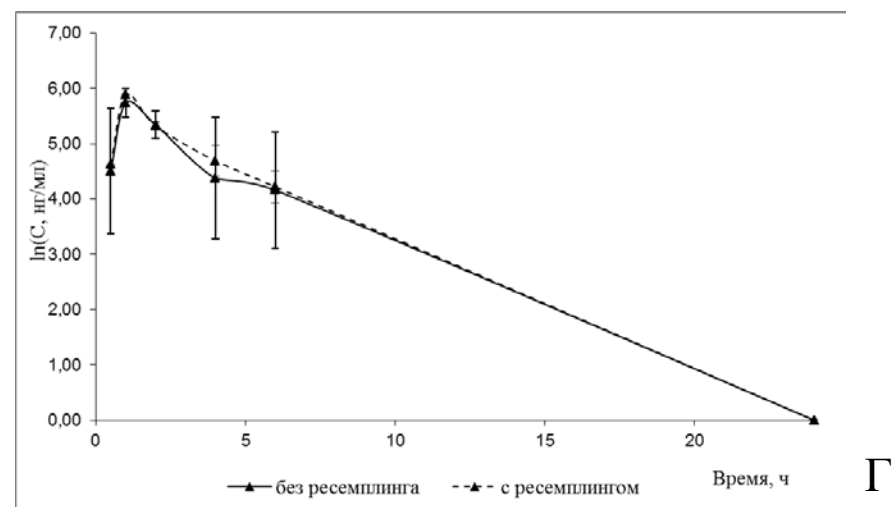
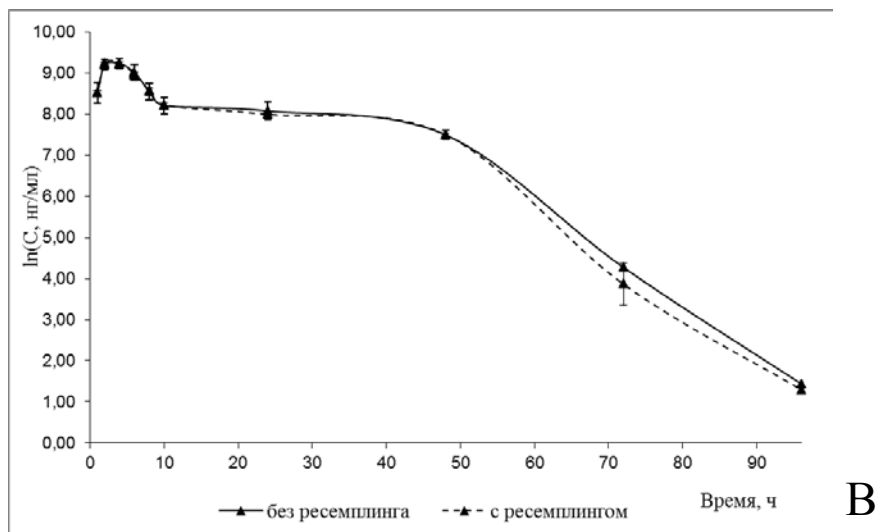
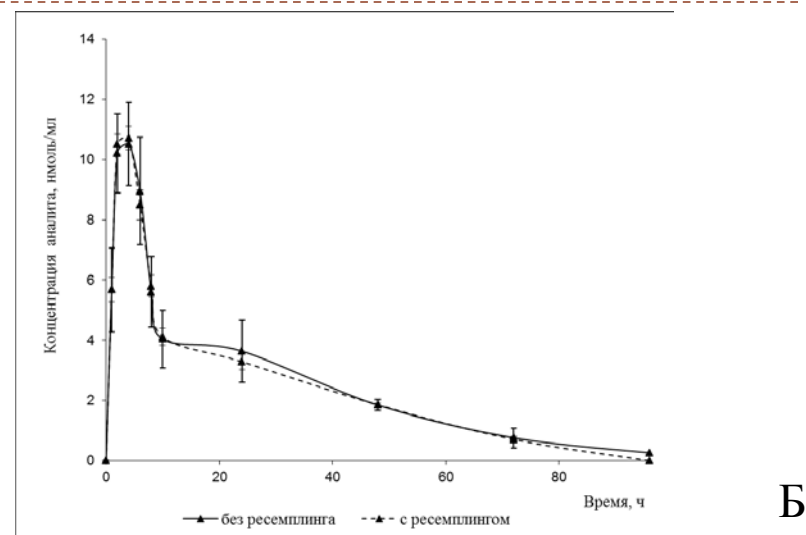
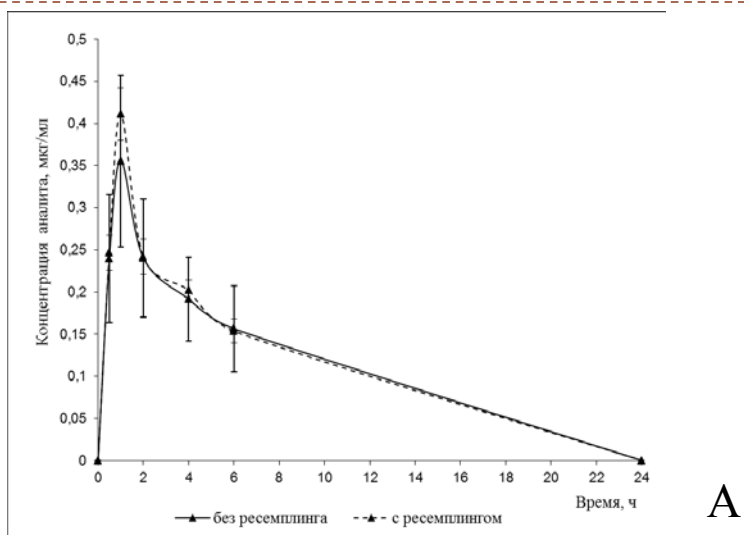
# Сравнение способов расчета

---

- ▶ **Способ 1:** нет стандартных отклонений, невозможно рассчитать индивидуальные значения ФК параметров и оценить разброс данных, минимум временных затрат, применен многими авторами (например, [Veconi et al., 2011, Жердев и др., 2015, 2017, Раскин и др., 2017, Ковалев и др., 2018, Ноздрин и др., 2019, Борозденко и др., 2020]), позволяет получить общую информацию, сравнение данных для нескольких групп (например, получавших один препарат в разных дозах и т.п.) затруднительно [Мирошниченко и др., 2020].
- ▶ **Способ 2:** уязвимый аспект присвоение животным номеров внутри подгруппы (временной точки), больше затраты времени на обработку данных по сравнению со способом 1, можно получить средние значения рассчитываемых ФК параметров, провести статистическую обработку данных и оценить вариабельность ФК параметров, которая может быть важна в дальнейшем для планирования клинических исследований.
- ▶ **Способ 3:** лабильность результатов расчета, трудозатратность, результаты близки к данным более простого и экспрессного способа 2. Преимущества многократного ресемплинга неочевидны.



Сопоставление ФК профилей, полученных при обработке данных по способам 1 и 2 (без ресемплинга,  $n=5$ ) и способу 3 (с ресемплингом,  $n=50$ ) для препаратов 6 (А, В) и 7 (Б, Г) в линейных (А, Б) и линейно-логарифмических (В, Г) координатах



# Заключение

---

- ▶ Сопоставление полученных результатов расчёта ФК параметров различными способами (по средним значениям концентраций, по животным с одинаковыми порядковыми номерами и с применением ресемплинга) не позволило выявить какие-либо закономерности и предпочтения применения того или иного способа расчета ФК параметров в зависимости от исследованных препаратов, пути и кратности введения.
- ▶ Для всех оцененных ФК параметров ( $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$ , MRT,  $T_{1/2}$ ) получены близкие значения и/или интервалы, что свидетельствовало о корректности применения рассмотренных способов расчета.
- ▶ На основании сопоставления преимуществ и недостатков рассматриваемых способов расчета, оптимальным представляется расчет по данным, полученным для животных с одинаковыми порядковыми номерами в подгруппах, соответствующих временным точкам, который является частным случаем ресемплинга с минимальным количеством репликаций.
- ▶ Акцентирование использованного способа расчета ФК параметров при описании методологии исследований важно для совершенствования их качества.

**Косман В.М., Карлина М.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Сопоставление приемов расчета фармакокинетических параметров в исследованиях с дизайном "животное-точка» // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2023;(3): (в печати)**

# Благодарю за внимание!

---



[kosman.vm@doclinika.ru](mailto:kosman.vm@doclinika.ru)