

Карлина М.В., Косман В.М., Макарова М.Н., Макаров В.Г.

Некоторые аспекты изучения токсикокинетики лекарственных средств в доклинических исследованиях (обзор литературы)

Акционерное общество «Научно-производственное объединение «Дом фармации», г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н, Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Исследования токсикокинетики (ТК) являются ключевым аспектом доклинических исследований (ДКИ) безопасности лекарственных препаратов (ЛС). Регуляторные документы описывают методические подходы к изучению ТК, однако не отвечают на многие вопросы, возникающие при их планировании.

Целью данной работы стал анализ данных литературы, отечественных и зарубежных методических документов, касающихся доклинического изучения ТК лекарственных препаратов (ЛП), собственного опыта проведения подобных исследований для предложения возможных дизайнов экспериментов по изучению ТК в сопутствующих исследованиях и в исследованиях с формированием сателлитных групп.

Материалами исследования служили нормативные документы, источники литературы, руководства по доклиническому изучению ТК ЛП, находящиеся в открытом доступе (в том числе по данным электронных баз PubMed, Web of Science, РИНЦ (eLibrary.ru), Google scholar), которые подвергнуты дальнейшему анализу и обобщению.

Данные по ТК в составе регистрационного досье на ЛП необходимы для установления связи между выявленной токсичностью и введённой дозой препарата, имеют важное значение для планирования клинических исследований, способствуя определению пороговых значений вещества в плазме крови для оценки раннего воздействия на человека. Рассмотрены особенности планирования и экспериментального изучения ТК в различном формате, предложены дизайны таких исследований.

Проведён обзор литературных данных, нормативных документов, экспериментального опыта, касающихся изучения токсикокинетики, являющейся важным элементом создания ЛС.

Ключевые слова: токсичность; токсикокинетика; дизайн; сопутствующие исследования; сателлитные группы; обзор

Для цитирования: Карлина М.В., Косман В.М., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Некоторые аспекты изучения токсикокинетики лекарственных средств в доклинических исследованиях (обзор литературы). Токсикологический вестник. 2025; 33(4): 249–257. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-4-249-257> <https://elibrary.ru/asgnqq>

Для корреспонденции: Косман Вера Михайловна, e-mail: kosman.vm@doctinka.ru

Участие авторов: Карлина М.В. – концепция работы, анализ отечественных и зарубежных методических документов, написание текста; Косман В.М. – обсуждение данных, интеграция материалов собственного опыта, дополнения текста; Макарова М.Н. – критический пересмотр рукописи; Макаров В.Г. – утверждение окончательного варианта статьи. Все соавторы – ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила в редакцию: 04 февраля 2025 / Поступила после исправления 12 марта 2025 / Принята в печать: 14 июля 2025 / Опубликована: 29 августа 2025

Marina V. Karlina, Vera M. Kosman, Marina N. Makarova, Valery G. Makarov

Some aspects of drug toxicokinetics in preclinical studies (literature review)

Research-and-manufacturing company "Home of pharmacy", Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region, 188663, Russian Federation

ABSTRACT

Toxicokinetic studies are a key aspect of preclinical drug safety studies. Regulatory documents describe methodological approaches to the toxicokinetic study, but do not answer many questions that arise during their planning.

The purpose of this work was the analysis of literature data, domestic and foreign methodological documents related to the preclinical study of drugs toxicokinetic, own experience in conducting such studies to propose possible designs for experiments on the study of toxicokinetic in concomitant studies and in studies with the formation of satellite groups.

The study materials were regulatory documents, literature sources, and guidelines for the preclinical study of toxicokinetics of drugs in the public domain (including, according to the PubMed, Web of Science, RISC (eLibrary.ru), Google scholar electronic databases), which were subjected to further general scientific analysis and generalization.

The toxicokinetic data as part of the drug registration dossier are necessary to establish the relationship between the detected toxicity and the administered dose of the drug, are important for planning clinical studies, contributing to the determination of threshold values of the substance in blood plasma to assess early exposure to humans. The features of planning and experimental toxicokinetic study in various formats are considered, designs of such studies are proposed.

A review of the literature data, regulatory documents, and experimental experience related to the study of toxicokinetics, which is an important element of drug development, was carried out.

Keywords: *toxicity; toxicokinetics; design; concomitant studies; satellite groups; review*

For citation: Karlina M.V., Kosman V.M., Makarova M.N., Makarov V.G. Some aspects of drug toxicokinetics in preclinical studies (literature review). *Toksikologicheskiy vestnik / Toxicological review*. 2025; 33(4): 249–257. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-4-249-257> <https://elibrary.ru/asgnqq>

For correspondence: Vera M. Kosman, e-mail: kosman.vm@doclinika.ru

Authors' contribution: Karlina M.V. – concept of research, analysis of domestic and foreign methodological documents, preparation of the text; Kosman V.M. – discussion of data, integration of materials from their own experience, additions to the text; Makarova M.N. – critical revision of the manuscript; Makarov V.G. – approval of the final version of the article. *All co-authors* – responsibility for the integrity of all parts of the article.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: February 02, 2025 / Revised: March 12, 2025 / Accepted: July 14, 2025 / Published: August 29, 2025

Исследования токсикокинетики (ТК) в настоящее время являются частью доклинических исследований (ДКИ), рутинным компонентом комплексных токсикологических экспериментов при доклиническом изучении безопасности лекарственных средств (ЛС), их проводят в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики GLP [1]. Согласно Руководству¹ до начала клинических исследований должны быть получены данные о системной экспозиции (ток-

сикокинетике) на видах животных, использованных в ходе изучения токсичности при многократном введении.

В соответствии с Решением² данные по доклиническому изучению ТК ЛС должны быть включены в регистрационное досье (модуль 4.2.3 токсикология, раздел 4.2.3.2 токсичность при введении повторных доз) на лекарственный препарат (ЛП).

¹ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. М.: Гриф и К; 2013.

² Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

Решение³ говорит о том, что доклиническая оценка безопасности ЛП в целях их регистрации предусматривает проведение наряду с фармакокинетическими, фармакологическими исследованиями изучение общетоксических свойств, репродуктивной токсичности, генотоксичности и оценки канцерогенного потенциала, а также проведение исследований ТК.

Знание ТК, а именно основных фармакокинетических параметров, полученных в рамках доклинических токсикологических исследований или в отдельных вспомогательных исследованиях, требуется для интерпретации результатов токсикологических исследований. К токсикологическим исследованиям, в которых используются токсикокинетические данные, относятся испытания токсичности с однократным и повторным введением действующего вещества, репродуктивной токсичности, генотоксичности и канцерогенности. Токсикокинетические данные также могут оказаться важны при оценке последствий предлагаемого изменения клинического пути введения.

Изучение ТК позволяет понять взаимосвязь и установить корреляцию между наблюдаемой токсичностью, введённой дозой препарата и концентрацией действующего вещества в биоматериале, даёт дополнительное обоснование выбора видов животных и режима дозирования в доклинических токсикологических исследованиях, а также позволяет получить информацию о возможных рисках для здоровья человека. ТК в значительной степени отражает процессы всасывания, распределения, метаболизма и экскреции изучаемого вещества, и эти данные, безусловно, с учётом возможных межвидовых различий, следует принимать во внимание на этапе планирования клинических испытаний [2–6]⁴.

Еще 4 года назад, в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) отсутствовали специальные методические рекомендации по проведению токсикокинетических экспериментов. В настоящее время в ЕАЭС изучение ТК регулируется следующими основными документами:

1. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2020 г. № 33 «О Руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токси-

³ Решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 N 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

⁴ Рекомендация Коллегии ЕЭК от 22.12.2020 № 33 «О Руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов».

кологических исследованиях лекарственных препаратов».

2. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21 мая 2020 г. № 10 «О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения».

В Российской Федерации кроме вышеобозначенных документов также с 2016 года действует ГОСТ Р 56702–2015 «Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические токсикологические и фармакокинетические исследования безопасности».

Вышеобозначенные документы достаточно подробно описывают методические подходы к изучению ТК, однако не отвечают на все вопросы, возникающие при их планировании. Несмотря на то, что изучение ТК — это необходимые исследования, которые должны проводиться в ходе изучения токсичности ЛП при многократном введении, канцерогенности (долгосрочные исследования) и репродуктивной токсичности, зачастую ему не уделяют должного внимания [7]. Также важно отметить, что в ряде работ с термином ТК связывают изучение заведомо токсичных веществ или элементов, а не потенциальных ЛП [8–10]⁵. Подчеркнём, что исследования фармакокинетики (ФК) имеют несколько иные цели, чем исследования ТК, — ФК предполагает подробную оценку всасывания, распределения, метаболизма и выведения, и её изучение проводят с использованием терапевтических доз ЛП.

Учитывая вышесказанное, целью данной работы стал анализ литературных данных, отечественных и зарубежных методических документов, касающихся доклинического изучения ТК ЛП, собственного опыта проведения подобных исследований для предложения возможных дизайнов экспериментов по изучению ТК в сопутствующих исследованиях и в исследованиях с формированием сателлитных групп.

Материалами исследования служили нормативные документы, литературные источники, и руководства по доклиническому изучению ТК ЛП, находящиеся в открытом доступе (в том числе, по данным электронных баз PubMed, Web of Science, Российского индекса научного цитирования — РИНЦ или eLibrary.ru, Google scholar), которые подвергнуты дальнейшему обобщению и обобщению.

⁵ National Toxicology Program. Report on Carcinogens Monograph on Trichloroethylene: RoC Monograph 05. 2015.

Предваряя обсуждение, отметим, что при рассмотрении различных аспектов изучения ТК ЛС в доклинических исследованиях проанализированы около 40 различных нормативных документов и научных публикаций, характеризующих современное состояние рассматриваемых вопросов.

Изучение ТК проводят, как правило, в рамках токсикологических исследований (сопутствующие токсикокинетические исследования). Альтернативным вариантом получения данных ТК является их оценка в рамках других вспомогательных исследований, моделирующих условия проведения токсикологических исследований. Чаще всего отдельные исследования с формированием сателлитных групп необходимы в случае изучения ТК на мелких лабораторных животных (мыши, крысы), от которых невозможно отобрать кровь для анализа на всех временных точках у каждой особи.

Выбор вида и пола животных

Выбор вида животных для исследования ТК очевиден – это должны быть животные того же вида, для которого проводят изучение токсичности. С точки зрения прогностической ценности получаемых данных для изучения токсичности и, следовательно, ТК, крайне важен выбор релевантных видов животных с учётом особенностей метаболизма [11]. Изучение ТК подразумевает получение основных фармакокинетических параметров от животных обоего пола. Это требование можно объяснить необходимостью оценить и учесть при интерпретации токсических эффектов возможные гендерные различия в фармакокинетике активных веществ у разных видов животных [12, 13]. В соответствии с Рекомендациями⁴ данные ТК допускается получать от всех особей животных, включённых в исследование, репрезентативных подгрупп, спутниковых групп или в отдельных исследованиях. В руководстве нет чётких указаний, у какого количества животных в каждой группе должен быть отобран биологический материал для изучения ТК. Есть указание, что в целях получения основной информации для оценки рисков системную экспозицию соединения в токсикологических исследованиях следует оценивать на достаточном количестве животных и дозовых групп. OECD⁶ для каждой испытуемой дозы рекомендует использовать как минимум четырех животных каждого пола. В литературе встречаются различные дизайны изучения ТК: 7 животных в группе одного пола [14, 15], 3+3, 3+4

для кроликов, 4+4 для собак, 6+6 для обезьян [16], 3 животных в группе [17]. Исходя из нашего опыта, в сопутствующих токсикокинетических исследованиях рационально использовать половину животных из каждой группы, задействованных непосредственно в токсикологическом эксперименте, при условии количества животных в группе более 6 (3+3, 4+4 и т.д.) [18, 19]. Такой вариант позволяет оптимизировать экспериментальную нагрузку на отдельных животных, включённых в исследование, с учётом необходимости проведения различных манипуляций в рамках оценки токсичности и безопасности ЛП. Также с точки зрения гуманности и соблюдения принципа 3 R (Replacement – замена, Reduction – сокращение, Refinement – усовершенствование), количество животных одного пола от 4 до 6 (в случае, если все временные точки будут отобраны от одного животного, сопутствующие исследования) или по 4–5 животных каждого пола на одну временную точку (в случае использования дизайна «животное-точка» при формировании сателлитных групп) можно признать необходимым и достаточным в исследованиях ТК. В случае выполнения исследований на крупных животных (например, макаки, карликовые свиньи), число которых в группе ограничено (4 и менее), отбор крови для изучения ТК необходимо проводить у всех животных [20].

Дозы и кратность отбора крови для оценки ТК

Дозы, используемые для изучения ТК как при сопутствующих исследованиях, так и при вспомогательных исследованиях, должны совпадать с дозами, изучаемыми в токсичности, так как определяемые фармакокинетические параметры дополняют и помогают интерпретировать данные конкретного токсикологического эксперимента. Изучают ТК низкой (как правило, это терапевтическая доза исследуемого препарата), промежуточной и высокой доз. Исследование низкой (терапевтической) дозы особенно важно на ранней стадии исследований активных фармацевтических субстанций, когда эта информация даёт представление о том, как вещества всасываются и насколько долго циркулируют в кровеносном русле, что позволяет сориентироваться в процессе фармацевтической разработки – какую именно лекарственную форму для конкретного вещества рационально выбрать. Изучение ТК на терапевтической дозе фактически является элементом оценки ФК при однократном и многократном введении, отличие заключается

⁴ OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Test No. 417: Toxicokinetics. 2010.

в более длительном введении препарата, которое превышает планируемую терапевтическую схему дозирования. По результатам изучения трех доз можно оценить линейность ФК, однако необходимо помнить, что в ТК-исследованиях обычно используют более высокие дозы по сравнению с терапевтическими. Поэтому к возможности сокращения исследований и объединения элементов ТК и ФК в одном исследовании необходимо подходить индивидуально в каждом случае в зависимости от наполненности досье на изучаемый препарат и других факторов. Примером изучения ФК в рамках оценки токсических свойств является сравнительное исследование безопасности разрабатываемого и зарегистрированного ЛП хондроитина сульфата [19].

В процессе изучения токсичности препаратов при многократном введении отбор биопроб проводят после первого и последнего введения препарата, в случае длительного исследования (90 дней и более) имеет смысл отобрать кровь для оценки действующего вещества в середине эксперимента (на каждом сроке проводят отбор образцов на нескольких идентичных временных точках (как правило, не менее 5–10), которые выбирают с учётом кратности введений).

Контаминация

Необходимо отметить, что в исследований ТК, в отличие от исследований ФК, отбор биопроб проводят также и для контрольной группы^{4,7}. Анализ образцов крови лабораторных животных контрольных групп при всех путях введения препаратов проводят, чтобы удостовериться в отсутствии контаминации.

В Рекомендации⁷ указано, что проводить отбор проб для оценки контаминации необходимо следующим образом: при проведении исследований на не грызунах контрольные образцы следует собирать и анализировать тем же образом, что и образцы от животных опытной группы. То есть, пробы должны быть забраны на тех же временных точках, что и у групп животных, получавших препарат, и должна быть использована та же аналитическая методика. В ходе исследований на грызунах контрольные образцы необходимо собирать и анализировать как минимум во время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в крови.

⁷ Рекомендация Коллегии ЕЭК от 21.05.2020 № 10 «О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения».

Контаминация образцов биоматериала, взятых у животных из контрольной группы, может быть связана как с контаминацией организма животных (ошибочное введение, загрязнение корма и т. д.), так и с контаминацией непосредственно самих контрольных образцов, которая может быть обусловлена загрязнением биоматериала на преаналитическом или аналитическом этапе. Причин контаминации множество, как правило, установить источник контаминации достаточно сложно.

В соответствии с Рекомендацией⁴ проводить анализ образцов, полученных от контрольных групп, как правило, не требуется, допускается получить образцы, а затем проанализировать их, если предполагается, что это необходимо для изучения и оценки результатов или валидации аналитического метода. Рекомендация⁷ предполагает включать процедуру отбора контрольных образцов и аналитические методики их изучения в программу оценки ТК (сбор и анализ контрольных образцов следует осуществлять во всех опорных исследованиях) и в случае необходимости проводить анализ контрольных образцов одновременно с проведением анализа образцов от животных из опытной группы. Учитывая некоторые различия в выше обозначенных формулировках, при планировании исследования есть возможность отобрать образцы у контрольной группы и не анализировать их, оставив храниться. Однако в рамках валидации любой биоаналитической методики должна быть оценена долгосрочная стабильность анализа в биопробах в течение того срока, который необходим для анализа всех образцов⁸, обычно этот срок – не более одного месяца [21, 22]. Анализ проб вне валидированного срока стабильности вызывает недоверие к результатам, так как не будет уверенности: разрушился аналит к моменту анализа или его и не было. Учитывая вышесказанное, а также то, что значительная степень контаминации животных из контрольной группы может приводить к аннулированию результатов исследований^{7,9}, рационально проводить анализ образцов, полученных от контрольной группы, одновременно с анализом биообразцов от остальных групп.

В случае установления контаминации необходимо выявить её источник (контаминация орга-

⁸ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

⁹ Guideline on the evaluation of control samples in nonclinical safety studies: checking for contamination with the test substance. CPMP/SWP/1094/04. London. 2005.

низма животного, контаминация на этапе отбора проб, на преаналитическом и аналитическом этапе) и оценить её влияние на достоверность всего исследования. Количество контаминирующего вещества, которое находится ниже предела количественного определения аналитической методики, может считаться незначимым. Интересно, что в регуляторных документах нет информации о том, какая степень контаминации является критичной и может приводить к аннулированию результатов исследований. В статье [23], в которой авторы приводят результаты расследования контаминации проб, загрязнение менее 10% контрольных образцов признавали незначительным. D. Zimmer [24] считает приемлемой контаминацию не более 15%. Исходя из нашего опыта, в случае установления загрязнений проб на преаналитическом и аналитическом этапе уровень контаминации (определяемый как число контрольных образцов с концентрацией аналита выше нижнего предела количественного определения, не превышающий 25%, можно считать приемлемым [25].

Биоматериал

Чаще основным биоматериалом в исследовании ТК является кровь. В зависимости от разработанной методики количественного анализа в качестве биоматериала может выступать цельная кровь, плазма или сыворотка.

В ряде случаев может потребоваться изучение распределения в тканях⁴:

- $T_{1/2}$ испытуемого вещества (и/или метаболитов) в тканях значительно превышает $T_{1/2}$ в плазме крови, а также если он более чем в два раза превышает интервал введения вещества в токсикологических исследованиях;
- если достижение уровня «плато» вещества/метаболита в крови при повторном введении значительно превышает прогнозируемые данные, вычисленные по результатам кинетических исследований при однократном введении;
- если выявлены критичные для оценки безопасности ЛП гистопатологические изменения после многократного его введения, которые не были прогнозируемы по данным коротких токсикологических исследований (должны быть проанализированы органы и ткани, которые подверглись повреждениям);
- если проводится фармацевтическая разработка препаратов для специфической доставки к органу.

В рамках нашей работы необходимость оценить распределение в тканях в ходе изучения ТК возникла в исследовании по оценке безопасности

препарата для наружного применения, при однократном нанесении на сателлитных группах, в качестве биоматериала кроме крови также были исследованы печень и кожа в месте нанесения [26].

Время отбора биоматериала

В случае сопутствующих исследований ТК временные точки могут быть выбраны исходя из периода полувыведения препарата, предположительного времени достижения максимальной концентрации действующего вещества в крови с учётом кратности дозирования. Отбор проб для построения фармакокинетической кривой рационально проводить в пределах исследуемого интервала дозирования. В случае дозирования ЛП – ежедневно точки забора крови у животного рационально выбрать в течение первых 24 ч после введения с интервалом, который позволит достаточно точно установить T_{max} . Если ЛП будут вводить, например, раз в неделю, и он имеет длительный $T_{1/2}$, то точки забора крови рационально распределить по всем 7 дням, увеличив их количество вокруг предполагаемого значения T_{max} . В случае формирования сателлитных групп временные точки выбирают около значения T_{max} .

Таким образом, обобщая вышесказанное, можно предложить следующие варианты дизайнов исследования ТК (табл. 1, 2).

Необходимо отметить, что исследование ТК с формированием сателлитных групп требует использования значительного количества животных и является менее информативным, так как токсические эффекты и концентрации действующего вещества в крови регистрируют у разных животных, что снижает ценность и точность такого исследования. Однако при необходимости изучения распределения вещества в тканях в ходе исследования ТК такой дизайн будет безусловно в приоритете.

Основными фармакокинетическими параметрами, оцениваемыми в ходе исследования ТК являются площадь под фармакокинетической кривой AUC_{0-t} , время достижения максимальной концентрации T_{max} и сама максимальная концентрация C_{max} в крови⁴. Именно с этими значениями можно связать выявляемые токсические эффекты препаратов, и полученные данные необходимо учитывать в дальнейших доклинических и клинических исследованиях. В случае наблюдения у животного токсических проявлений обнаруженный у него уровень концентрации действующего вещества в плазме крови можно принять за токсический. Таким образом, по совокупности данных в результате ТК-исследования может быть

Таблица 1 / Table 1

**Ориентировочный дизайн исследования токсикокинетики
при сопутствующих исследованиях токсичности**
Tentative design of toxicokinetic study in concomitant toxicity studies

Ключевые элементы дизайна исследования Key elements of the research design	Группа, доза / Group, dose			
	Контрольная группа Control group	Низкая доза Low dose	Средняя доза Middle dose	Высокая доза High dose
Количество животных для токсичности Number of animals for toxicity	$n^{\sigma} + n^{\varphi}$	$n^{\sigma} + n^{\varphi}$	$n^{\sigma} + n^{\varphi}$	$n^{\sigma} + n^{\varphi}$
Количество животных для ТК Number of animals for toxicokinetics $n \leq 4, n > 4$	$2^{\sigma} + 2^{\varphi}$	$2^{\sigma} + 2^{\varphi}$	$2^{\sigma} + 2^{\varphi}$	$2^{\sigma} + 2^{\varphi}$
Схема отбора крови Blood sampling scheme	На 10 временных точках в каждом случае: после первого введения, в середине эксперимента (исследование более 90 дней) после последнего введения At 10 time points in each case: after the first administration, in the middle of the experiment (study for more than 90 days) after the last administration			

установлен уровень токсических концентраций действующего вещества изучаемого препарата или наоборот, показано, что наблюдаемый уровень концентраций не относится к токсическим (если токсических проявлений у животных не наблюдали). В ряде случаев для интерпретации получаемых токсикокинетических данных также могут быть важны такие параметры, как, напри-

мер, биодоступность (f), $T_{1/2}$, объём распределения (Vd) [2]. Однако необходимо отметить, что параметр $T_{1/2}$ для исследований ТК часто не может быть определён в силу дизайна исследования (поскольку следующее введение препарата может наступить до полного выведения действующего вещества из кровотока) и часто не имеет такой ценности, как в исследованиях ФК [4].

Таблица 2 / Table 2

**Ориентировочный дизайн исследования токсикокинетики при отдельных исследованиях
токсичности с формированием сателлитных групп**
Tentative design of the toxicokinetic study in selected satellite toxicity studies

Ключевые элементы дизайна исследования Key elements of the research design	Группа, доза / Group, dose			
	Контрольная группа Control group	Низкая доза Low dose	Средняя доза Middle dose	Высокая доза High dose
Количество животных для токсичности Number of animals for toxicity	$n^{\sigma} + n^{\varphi}$	$n^{\sigma} + n^{\varphi}$	$n^{\sigma} + n^{\varphi}$	$n^{\sigma} + n^{\varphi}$
Количество животных для ТК*: Number of animals for toxicokinetics*:	$20^{\sigma} + 20^{\varphi}$	$20^{\sigma} + 20^{\varphi} **$	$20^{\sigma} + 20^{\varphi} **$	$20^{\sigma} + 20^{\varphi} **$
после первого введения after the first administration	$20^{\sigma} + 20^{\varphi}$	$20^{\sigma} + 20^{\varphi} **$	$20^{\sigma} + 20^{\varphi} **$	$20^{\sigma} + 20^{\varphi} **$
после последнего введения after the last administration	$20^{\sigma} + 20^{\varphi}$	$20^{\sigma} + 20^{\varphi} **$	$20^{\sigma} + 20^{\varphi} **$	$20^{\sigma} + 20^{\varphi} **$
Схема отбора крови Blood sampling scheme	После первого введения у 8 животных (4 самца и 4 самки) На каждой временной точке, временных точек 5 около T_{max} После последнего введения у 8 животных (4 самца и 4 самки) на каждой временной точке, временных точек 5 около T_{max} After the first administration in 8 animals (4 males and 4 females) At each time point, there are 5 time points near T_{max} After the last administration, 8 animals (4 males and 4 females) at each time point, 5 time points near T_{max}			

Примечание. * в сателлитных группах (на каждую из временных точек $4^{\sigma} + 4^{\varphi}$); ** количество временных точек может быть увеличено при необходимости в зависимости от информации по препарату.

Note. * in satellite groups (for each of the time points $4^{\sigma} + 4^{\varphi}$); ** the number of time points can be increased if necessary, depending on the information on the drug.

В регуляторных документах нет единой позиции, когда и в каком объёме необходимо проведение исследований ТК. В рекомендации⁴ сказано, что сбор токсикокинетических данных во всех исследованиях не требуется, целесообразность получения подобных данных должна быть обоснована результатами научного анализа. Необходимость получения токсикокинетических данных и степень оценки экспозиции в отдельных исследованиях токсичности должны основываться на гибком пошаговом подходе и принятии решений в каждом конкретном случае для получения достаточной информации об анализе рисков и оценке безопасности ЛП. Таким образом, исследователь должен сам, основываясь на той научной информации, которая есть к моменту начала исследований по токсичности, принять решение об объёме изучения ТК. Принимая решение, нужно учесть рекомендации³, где есть требования к проведению ДКИ, необходимых для обоснования объёма поисковых клинических исследований, которые могут быть реализованы с помощью трех подходов, и во всех трех фигурируют данные по ТК. Кроме того, в этом же решении отмечено, что токсикокинетические данные требуются для представления в составе регистрационного досье ЛП только при проведении новых исследований канцерогенности на животных. Однако стоит отметить, что изучение канцерогенности часто проводят параллельно уже с третьей фазой клинических исследований, тогда как охарактеризовать ТК препарата желательно раньше.

В рекомендации¹⁰ в главе, посвящённой исследованиям общетоксических свойств комбинаций действующих веществ, есть указание, что: «В отношении комбинированного ЛП, содержащего зарегистрированные действующие вещества и предназначенному для долгосрочно-

¹⁰ Рекомендация Коллегии ЕЭК от 02.09.2019 № 25 «О Руководстве по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов».

го применения, проводят исследование токсичности при повторном (многократном) введении комбинированного ЛП в течение 3 мес одному подходящему виду животных, подтверждённое токсикокинетическими данными в случае отсутствия опыта одновременного применения действующих веществ, входящих в состав комбинированного ЛП».

В Рекомендации¹¹ в разделе, посвящённом ДКИ блок-сополимерных мицеллярных ЛП, есть указания о том, что для таких препаратов необходимо провести исследования как токсикологического профиля, так и зависимости «экспозиция—ответ».

Таким образом, можно сделать вывод, что данные ТК необходимо получать как минимум для оригинальных молекул, для комбинированных препаратов и сложных лекарственных форм, представляющих собой системы доставки.

Заключение

Проведён обзор литературных данных и нормативных документов, касающихся изучения токсикокинетики. Согласно современным требованиям данные по токсикокинетике должны быть включены в состав регистрационного досье на лекарственный препарат. Эти данные необходимы для установления связи между выявленной токсичностью и введённой дозой препарата в доклинических исследованиях, а также они имеют важное значение для планирования клинических исследований, способствуя определению пороговых значений вещества в плазме крови для оценки раннего воздействия на человека. Предложены дизайны исследований для сопутствующих исследований токсикокинетики и отдельных исследований с формированием сателлитных групп.

¹¹ Рекомендация Коллегии ЕЭК от 15.09.2020 г. № 15 «О руководствах по оценке качества и исследованию биоэквивалентности отдельных групп лекарственных препаратов».

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 3–6, 12–18, 21, 23, 24, см. References)

- Сюбаев Р.Д., Енгалычева Г.Н., Горячев Д.В., Соколов А.В., Чистяков В.В., Степанова Е.С. Экспертная оценка доклинических исследований токсикокинетики лекарственных средств (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2018. 52(9): 3–7. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-9-3-7>
- Пожарецкая О.Н., Шиков А.Н., Макаров В.Г. Токсикокинетика — методологические подходы. Обзорная статья. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019; 1: 76–94. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-06>
- Болсуновская Ю.Р., Енгалычева Г.Н., Ивкин Д.Ю., Ковалева М.А., Макаров В.Г., Макарова М.Н. и соавт. Дизайн фармакологического эксперимента. Внедрение принципов *arrive* в работу исследовательских центров. В кн.: Консультант *GLP-Planet* 2022. *Мнение фармацевтической отрасли: монография*. Ред. В.Г. Макаров, В.Н. Шестаков. Санкт-Петербург: НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»; 2022: 52–71. <https://doi.org/10.57034/978-5-6048955-0-4-s3>
- Бевзюк А.В., Недовесова С.А., Турбинский В.В., Огудов А.С., Бортникова С.Б., Никифорова Н.Г. Элементный состав тканей и токсикокинетика мышьяка и сурьмы при поступлении в организм самцов белых крыс линии вистар с питьевой водой. *Токсикологический вестник*. 2019; (2): 43–52. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-2-43-52>
- Корягина Н.Л., Савельева Е.И., Прокофьева Д.С., Хлебникова Н.С., Каракашев Г.В., Уколова Е.С. и соавт. Особенности токсикокинетики метаболитов фосфорорганических отравляющих веществ Г-типа в биологических жидкостях крыс при использовании антидотной терапии. *Токсикологический вестник*. 2017; (3): 8–16. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-3-8-16>
- Усманова Э.Н., Фазлыева А.С., Каримов Д.О., Зиатдинова М.М., Даукаев Р.А., Хуснутдинова Н.Ю. и соавт. Токсикокинетика алюминия в организме крыс. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(9): 1007–10. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-1007-1010>

11. Мирошников М.В., Султанова К.Т., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Сравнительный обзор активности ферментов системы цитохрома P450 человека и лабораторных животных. Прогностическая ценность доклинических моделей *in vivo*. *Трансляционная медицина*. 2022; 9(5): 44–77. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-5-44-77>
12. Мазукина Е.В., Шекунова Е.В., Косман В.М., Уракова И.Н., Котельникова И.Г., Фонарев М.Ю., и соавт. Изучение эффективности и безопасности препарата Хондроитин сульфат в доклинических исследованиях. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021; 9(1): 43–57. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-43-57>
13. Косман В.М., Романенко А.Ю., Карлина М.В., Фаустова Н.М., Мазукина Е.В., Кузовлев А.Н. и соавт. Оценка безопасности и токсикокинетики препарата лития хлорида для инъекционного введения на карликовых свиньях. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024; 44(6): 114–27. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20240611>
14. Бочков П.О., Кравцова О.Ю., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Бойко С.С., Жердев В.П. Количественное определение потенциального противосудорожного средства ГИЖ-298 в плазме крови крыс методом высокоеффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2022; (3): 37–45. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-37-45>
15. Косман В.М., Карлина М.В., Петрова Е.М., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Об оценке контаминации и анализа контрольных проб в исследованиях токсикокинетики. *Трансляционная медицина*. 2024; 11(4): 351–63. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-4-351-363>
16. Косман В.М., Карлина М.В., Вавилова В.А., Боровкова К.Е., Крышень К.Л., Марченко Н.В. и соавт. Сравнительная доклиническая оценка безопасности, противогрибковой активности и фармакокинетики препаратов сертаконазола для наружного применения. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024; 12(1): 83–98. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-358>

REFERENCES

1. Syubaev R.D., Engalycheva G.N., Goryachev D.V., Sokolov A.V., Chistyakov V.V., Stepanova E.S. Expert Evaluation of Preclinical Toxicokinetic Studies of Pharmaceuticals (Review). *Ximiko-farmacevticheskij zhurnal*. 2018; 52: 753–7. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1894-2> (In Russian)
2. Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Makarov V.G. Toxicokinetics – Methodological Approaches. *Laboratornye i zhivotnye i diya nauchnyx issledovanij*. 2019; 1: 76–94. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-06> (In Russian)
3. Merlin N.J., Alfiya A.R., Shahji S. Dharan. Toxicokinetics – A Review. *Asian J. Pharm. Tech.* 2018; 8(3): 182–5. <https://doi.org/10.5958/2231-5713.2018.00029.6>
4. Sandhya Toxicokinetics an essential tool in drug discovery: A review article. *IP Int. J. Compr. Adv. Pharmacol.* 2021; 6(1): 5–9. <https://doi.org/10.18231/j.ijcap.2021.002>
5. Mishra N., Srivastava A. Toxicokinetic evaluation in preclinical studies. *World Journal of Pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2019; 8(2): 430–41.
6. Baldrick P. Toxicokinetics in preclinical evaluation. *DDT*. 2003; 8(3): 127–33. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(02\)02568-0](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(02)02568-0)
7. Bolsunovskaya Yu.R., Engalycheva G.N., Ivkin D.Yu., Kovaleva M.A., Makarov V.G., Makarova M.N. et al. Design of the pharmacological experiment. Implementation of arrive principles in the work of research centers. In: *Consultant GLP-Planet 2022. Pharmaceutical industry opinion: monograph V kn.: Konsul'tant GLP-Planet 2022. Mnenie farmacevticheskoy otrassli: monografiya.* Red. V.G. Makarov, V.N. Shestakov. Sankt-Peterburg: NPO «DOM FARMACII»; 2022: 52–71. <https://doi.org/10.57034/978-5-6048955-0-4-53> (In Russian)
8. Bevzyuk A.V., Nedovesova S.A., Turbinskij V.V., Ogudov A.S., Bortnikova S.B., Nikiforova N.G. Elemental composition of tissues and toxicokinetics of arsenic and antimony on intake in male white rats of the Wistar line with drinking water. *Toxicologicheskiy Vestnik*. 2019; (2): 43–52. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-2-43-52> (In Russian)
9. Koryagina N.L., Saveljeva E.I., Prokofieva D.S., Khlebnikova N.S., Karakashev G.V., Ukolova E.S., et al. Peculiarities of metabolites toxicokinetics of G-type organophosphorus nerve agents in bio fluids of rats subected to antidote therapy. *Toxicologicheskiy Vestnik*. 2017; (3): 8–16. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-3-8-16> (In Russian)
10. Usmanova E.N., Fazlyeva A.S., Karimov D.O., Ziatdinova M.M., Daukaev R.A., Khusnudinova N.Yu. et al. Toxicokinetics of aluminum in rats. *Gigiena i Sanitariya*. 2020; 99(9): 1007–10. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-1007-1010> (In Russian)
11. Miroshnikov M.V., Sultanova K.T., Makarova M.N., Makarov V.G. A comparative review of the activity of enzymes of the cytochrome P450 system in humans and laboratory animals. Prognostic value of preclinical models *in vivo*. *Translacionnaya medicina*. 2022; 9(5): 44–77. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-5-44-77> (In Russian)
12. Czerniak R. Gender-based differences in pharmacokinetics in laboratory animal models. *Int. J. Toxicol.* 2001; 20(3): 161–163. <https://doi.org/10.1080/109158101317097746>
13. Gochfeld M. Sex Differences in Human and Animal Toxicology: Toxicokinetics. *Toxicol. Pathol.* 2016; 45(1): 172–89. <https://doi.org/10.1177/0192623316677327>
14. Kaya T., Eraslan G. Toxicokinetic of phenothrin in rabbits. *Veterinarski Arhiv*. 2021; 91(5): 547–58. <https://doi.org/10.24099/vet.arhiv.1064>
15. Hu G.-X., Chen X.-Y., Zhou H.-Y., Qiu X.-J. Toxicokinetics of fipronil and fipronil sulfone in rabbits. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*. 2006; 20(4): 356–60.
16. Hong S.P., Gibbs S.T., Kobs D.J., Hawk M.A., Crouch C.R., Osheroff M.R., et al. Comparative Toxicokinetics of MMB4 DMS in Rats, Rabbits, Dogs, and Monkeys Following Single and Repeated Intramuscular Administration. *International Journal of Toxicology*. 2013; 32(4): 385–485. <https://doi.org/10.1177/1091581813488631>
17. Bugaj J.E., Dorshow R.B. Evaluation of Developmental and Reproductive Toxicity in Rabbits for MB-102, a Fluorescent Tracer Agent Designed for Real-Time Measurement of Glomerular Filtration Rate. *International Journal of Toxicology*. 2022; 41(5): 380–8. <https://doi.org/10.1177/1091581822111131>
18. Kosman V.M., Karlina M.V., Mazukina E.V., Globenko A.A., Jain E.A., Makarova M.N., et al. Preclinical evaluation of esomeprazole safety and toxicokinetics. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2023; 11(2): 176–90. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-342> (In Russian)
19. Mazukina E.V., Shekunova E.V., Kosman V.M., Urakova I.N., Kotelnikova I.G., Fonarev M.Yu., et al. Preclinical Study of the Efficacy and Safety of Chondroitin Sulfate. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2021; 9(1): 43–57. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-43-57> (In Russian)
20. Kosman V.M., Romanenko A.Yu., Karlina M.V., Faustova N.M., Mazukina E.V., Kuzovlev A.N., et al. Evaluation of lithium chloride safety and toxicokinetics for injection in minipigs. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2024; 44(6): 114–27. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20240611> (In Russian)
21. Mohammadzadeh S., Salmannejad F., Mohammadzadeh M., Ghari T., Sadrai S., Zaringhalam J. Development and Validation of a Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for Analysis of Riluzole in Human Plasma and Its Application on a Bioequivalence Study. *Drug development & registration*. 2023; 12(1): 192–8. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-192-198>
22. Bochkov P.O., Kravtsova O.Yu., Kolyvanov G.B., Litvin A.A., Boyko S.S., Zherdev V.P. Quantification of a potential anticonvulsant drug GIZh-298 in rat plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. *Farmakokinetika i Farmakodinamika*. 2022; (3): 37–45. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-37-45> (In Russian)
23. Nicholls I., Kolopp M., Pommier F., Scheiwiller M. The presence of drug in control samples during toxicokinetic investigations – A Novartis perspective. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2005; 42(2): 172–8. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2005.03.004>
24. Zimmer D. Drugs in control samples in nonclinical safety studies: a reconsideration. *Bioanalysis*. 2016; (10): 1003–7. <https://doi.org/10.4155/bio-2016-0066>
25. Kosman V.M., Karlina M.V., Petrova E.M., Makarova M.N., Makarov V.G. On the assessment of contamination and analysis of control samples in toxicokinetics studies. *Translacionnaya medicina*. 2024; 11(4): 351–63. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-4-351-363> (In Russian).
26. Kosman V.M., Karlina M.V., Vavilova V.A., Borovkova K.E., Kryshen K.L., Marchenko N.V., et al. Comparative Preclinical Evaluation of the Safety, Antifungal Activity, and Pharmacokinetics of Sertaconazole Products for External Use. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2024; 12(1): 83–98. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-358> (In Russian)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Карлина Марина Валерьевна** – канд. биол. наук, руководитель отдела технологии, кинетики и анализа лекарственных средств, АО «НПО "Дом фармации"», г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н, Ленинградская обл., 188663, Россия. E-mail: karlina.mv@doclinika.ru
- Косман Вера Михайловна** – канд. фарм. наук, руководитель химико-аналитической лаборатории-ведущий научный сотрудник, АО «НПО "Дом фармации"», г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н, Ленинградская обл., 188663, Россия. E-mail: kosman.vm@doclinika.ru
- Макарова Марина Николаевна** – доктор мед. наук, директор, АО «НПО "Дом фармации"», г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н, Ленинградская обл., 188663, Россия. E-mail: makarova.mn@doclinika.ru
- Макаров Валерий Геннадиевич** – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора, АО «НПО "Дом фармации"», г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н, Ленинградская обл., 188663, Россия. E-mail: makarov.vg@doclinika.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Karlina – Candidate of Biological Sciences, Head of Department of Technology, Kinetics and Analysis of Drugs, Research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY", Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region, 188663, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>
E-mail: karlina.mv@doclinika.ru

Vera M. Kosman – Candidate of Pharmacological Sciences, Head of Analytical Laboratory, Leader Researcher, Research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY", Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region, 188663, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>
E-mail: kosman.vm@doclinika.ru

Marina N. Makarova – Doctor of Medical Sciences, Director, Research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY", Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region, 188663, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386> E-mail: makarova.mn@doclinika.ru

Valery G. Makarov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director, Research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY", Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region, 188663, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888> E-mail: makarov.vg@doclinika.ru