

ФАРМАКОКИНЕТИКА АЗИТРОМИЦИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ СВИНЕЙ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЗИТРЕКС

PHARMACOKINETICS OF AZITROMYCIN IN THE BLOOD PLASMA OF PIGS FOLLOWING SINGLE INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION OF ZITREX

Игнатова И.Д.¹, Игнатова А.Д.¹, Сазонова Е.М.¹, Новик Т.С.², Авчук С.В.², Виолин Б.В.³

Ignatova I.D.¹, Ignatova A.D.¹, Sazonova E.M.¹, Novik T.S.², Avchuk S.V.², Violin B.V.³

¹ ООО «ВИК – здоровье животных», Россия;

² ООО НБЦ «Фармбиомед», Россия;

³ ВНИИВГСЭ филиал ФГНБУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Россия

¹ LLC «VIC – animal health», Russia;

² LLC SBC «Pharmbiomed», Russia;

³ FRIVSGE branch FSBSI RIEVM RAS, Russia

В статье приведены результаты исследования фармакокинетики азитромицина в плазме крови свиней после однократного внутримышечного применения препарата Зитрекс в рамках доклинических исследований. Зитрекс, содержащий в качестве действующего вещества азитромицин в концентрации 100 мг/мл, вводили 6 поросётам однократно внутримышечно в область шеи из расчета 1 мл/20 кг массы животного, что соответствует 5 мг/кг массы животного по азитромицину. Через 1; 3; 6; 9; 12; 18; 24; 36; 48; 60; 72; 84 и 96 часов пробы крови отбирали в пробирки для анализа азитромицина в плазме крови свиней методом ВЭЖХ с флуоресцентным детектированием. Удалось установить фармакокинетические свойства азитромицина в плазме крови свиней. Полученные данные позволяют отнести исследуемое соединение к «долгоживущим» препаратам.

Pharmacokinetics of azithromycin in the blood plasma of pigs was investigated following single intramuscular administration of Zitrex as a part of the preclinical studies. Zitrex, containing 100 mg/ml of azithromycin as the active substance, was administered to 6 piglets once intramuscularly in the neck area at the dose of 1 ml/20 kg, which corresponds to 5 mg/kg of azithromycin. In 1; 3; 6; 9; 12; 18; 24; 36; 48; 60; 72; 84 and 96 hours following Zitrex administration blood samples were collected and azithromycin concentrations in blood plasma were analyzed by high performance liquid chromatography using a fluorescent detection. The pharmacokinetic profile of azithromycin in blood plasma of pigs was established. The data obtained allow designating the tested substance as a «long-lived» compound.

Ключевые слова: фармакокинетика, антибактериальный препарат, азитромицин, свиньи.

Key words: pharmacokinetics, antibacterials, azithromycin, pigs.

Для цитирования: Игнатова И.Д., Игнатова А.Д., Сазонова Е.М., Новик Т.С., Авчук С.В., Виолин Б.В. ФАРМАКОКИНЕТИКА АЗИТРОМИЦИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ СВИНЕЙ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЗИТРЕКС. 2019; (3): 14–15. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2019-323-3-14-15>.

For citation: Ignatova I.D., Ignatova A.D., Sazonova E.M., Novik T.S., Avchuk S.V., Violin B.V. PHARMACOKINETICS OF AZITROMYCIN IN THE BLOOD PLASMA OF PIGS FOLLOWING SINGLE INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION OF ZITREX. 2019; (3): 14–15. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2019-323-3-14-15>.

Введение

Азитромицин — кислотоустойчивый полусинтетический антибиотик группы азалидов (подкласс макролидов), синтезированный из молекулы эритромицина А путем введения метилированного азота в положение 9а агликонового кольца. Структурные отличия молекулы азитромицина от эритромицина придают антибиотику новые свойства: устойчивость в кислой среде, снижение раздражающего действия на желудочно-кишечный тракт, а также уникальные фармакокинетические характеристики, приводящие к пролонгации действия и повышенной способностью проникать и накапливаться в тканях [1].

Азитромицин легко проникает через гистогематические барьеры. В легких, тканях дыхательных путей и мочеполовой системы, коже и мягких тканях достигаются концентрации азитромицина, многократно превышающие его концентрации в плазме. В тканях азитромицин локализуется преимущественно внутриклеточно, накапливаясь в особенно больших количествах в лизосомах альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, причем последние представляют собой наиболее объемное и стабильное депо препарата. По степени накопления в этих клетках азитромицин имеет преимущества перед другими макролидами [2].

Учитывая уникальные фармакодинамические и фармакокинетические свойства азитромицина, специали-

стами ООО «ВИК — здоровье животных» (Россия) на его основе была разработана оригинальный инъекционный лекарственный препарат Зитрекс, обладающий широким спектром антимикробного действия. В рамках доклинических исследований сотрудниками было проведено изучение фармакокинетики азитромицина в плазме крови на одном из видов целевых животных — свиньях, с целью определения основных фармакокинетических параметров препарата.

Цель исследования

Целью настоящего исследования являлось определение фармакокинетических параметров азитромицина в плазме крови свиней после внутримышечного введения препарата Зитрекс. Для реализации указанной выше цели было необходимо:

- отработать метод анализа азитромицина в плазме крови свиней с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ);
- провести на свиньях открытое фармакокинетическое исследование после однократного внутримышечного введения препарата Зитрекс;
- провести математическую статистическую обработку полученных данных с последующим расчетом фармакокинетических параметров исследуемого препарата.

Материалы и методы исследования

Настоящие исследования проводили в ООО Агро-ферма «Буденновец» (Московская область) и ИЛЦ «Фармбиомед» (Москва).

В опыте использовали 6 поросят-откормочников массой 40–45 кг. Поросята содержались групповым способом, животным обеспечивали 9-ти часовой световой день. Температура в помещении равнялась 20 ± 2 °C; влажность воздуха составляла $65 \pm 5\%$. Поросятам в соответствии возрастными и породными нормами гранулированный комбикорм «финишер» Потребление воды было не ограниченным. Животные не подвергались обработке другими лекарственными препаратами в течение месяца до начала исследования, а также во время опыта. Каждое животное было промаркировано индивидуальными ушными бирками. До начала опыта у всех 6 поросят отбирали пробы крови, которые служили контролем.

Испытуемый препарат Зитрекс, содержащий в качестве действующего вещества азитромицин в концентрации 100 мг/мл, вводили поросятам однократно внутримышечно в область шеи из расчета 1 мл/20 кг массы животного, что соответствует 5 мг/кг массы животного по азитромицину. Через 1; 3; 6; 9; 12; 18; 24; 36; 48; 60; 72; 84 и 96 часов после введения Зитрекса отбирали пробы крови в пробирки с гепарином для получения плазмы. До анализа пробирки с плазмой хранили при температуре минус 20 °C. Пробы плазмы крови анализировали методом ВЭЖХ с флуоресцентным детектированием на содержание азитромицина после его экстракции из образцов раствором гексана, содержащим изопропиловый спирт, и последующей дериватизации. За основу разработки метода были взяты известные методики экстракции и определения макролидов [3, 4, 5].

Полученные экспериментальные данные предварительно были подвергнуты математической статистической обработке с помощью программы «Statistica v.6.0». Для расчетов фармакокинетических параметров применяли модельно-независимый метод с использованием программы «Kinetics v.5.0», которая позволяет проводить первичную обработку данных «концентрация-время» в плазме/сыворотке крови при различных способах введения и рассчитывать системные параметры лекарственного вещества методом статистических моментов.

Результаты исследования. Анализ основных фармакокинетических параметров азитромицина в плазме крови свиней показал, что большинство полученных величин характеризуется умеренной вариабельностью, за исключением $T_{\max}$ и $C_{\max}$. Азитромицин достаточно быстро распределялся в организме животных. Так, у 5 из 6 животных уровни максимальных концентраций в плазме крови достигались через 1,0 ч и для одного поросенка — через 3,0 ч после введения препарата. Таким образом, средняя величина $T_{\max}$ азитромицина в плазме крови свиней после однократного внутримышечного введения составила $1,3 \pm 0,8$ ч. Средняя максимальная концентрация азитромицина ($C_{\max}$) равнялась $166,40 \pm 56,69$ нг/мл. Период полувыведения ($T_{1/2}$) азитромицина из плазмы крови свиней в среднем был равен $25,1 \pm 4,4$ ч, при этом величина среднего времени удержания азитромицина в организме животных (MRT) составила $33,6 \pm 5,2$ час. Высокое значение кинетического объема распределения азитромицина — V_d ($77,9 \pm 11,6$ л), указывает, что препарат преимущественно распределялся во внеклеточной жидкости. Показатель площади под фармакокинетической кривой (AUC_{0-t}) составил $2346,25 \pm 396,96$ нг/мл·ч, величина клиренса (Cl_p) — $2,2 \pm 0,5$ л/ч, а константа скорости элиминации азитромицина из плазмы крови (k_{el}) — $0,0284 \pm 0,0050$ ч⁻¹.

Закключение. Отработан метод анализа азитромицина на основе ВЭЖХ с флуоресцентным детектированием и определены его метрологические характеристики. Предел обнаружения составил 5,0 нг/мл. Установлены основные фармакокинетические параметры азитромицина в плазме крови свиней после однократного внутримышечного введения препарата Зитрекс, что позволило определить некоторые особенности его всасывания, распределения и выведения: быстрое достижение системного кровотока и способность создавать высокие плазменные концентрации после внутримышечного введения, высокие значения периода полувыведения и среднего времени удержания в организме свиней. Полученные данные позволяют отнести исследуемое соединение к «долгоживущим» ветеринарным лекарственным средствам.

Таким образом, результаты изучения фармакокинетики азитромицина в плазме крови свиней, несомненно, дополняют общую характеристику нового инъекционно лекарственного препарата Зитрекс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zuckerman J.M. Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin // Infect. Dis. Clin. N. Am. 18 (2004). — PP. 621–649.
2. Amsden G.W. Advanced-generation macrolides: tissue-directed antibiotics // International Journal of Antimicrobial Agents 18 (2001). — P. 11–15.
3. Amini H., Ahmadiani A. Sensitive determination of clarithromycin in human plasma by HPLC with spectrophotometric detection // J. Chromatogr. B. — 2005. — P. 817–193.
4. Bahrami Gh., Kiani A. HPLC detection of azithromycin in serum using fluorescence detection and application in human pharmacokinetic studies // J. Chromatogr. B. — 2005. — P. 820–277.
5. Torano J.S., Guchelaar H.J. Quantitative determination of macrolide antibiotics in human serum by HPLC using pre-column derivatization with 9-fluorenylmethyl chloride and fluorescence detection // J. Chromatogr. B. — 1998. — P. 720–89.

Об авторах:

Игнатова И.Д., кандидат биологических наук
Игнатова А.Д., кандидат биологических наук
Сазонова Е.М., кандидат биологических наук

Новик Т.С., доктор биологических наук, профессор
Авчук С.В., кандидат химических наук
Виолин Б.В., кандидат ветеринарных наук