

ФАРМАКОКИНЕТИКА ТИАМУЛИНА И ДОКСИЦИКЛИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПОРОСЯТ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТИАЦИКЛИН РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

PHARMACOKINETICS OF TIAMULIN AND DOXYCYCLINE IN THE BLOOD PLASMA OF PIGLETS FOLLOWING SINGLE INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION OF TIACYCLIN SOLUTION FOR INJECTION

Сазонова Е.М.¹, Игнатова А.Д.¹, Игнатова И.Д.¹, Авчук С.В.², Чукина С.И.², Морозов Н.Ю.³

¹ ООО «ВИК – здоровье животных», Россия;

² ООО НБЦ «Фармбиомед», Россия;

³ Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина, Россия

Sazonova E.M.¹, Ignatova A.D.¹, Ignatova I.D.¹, Avchuk S.V.², Chukina S.I.², Morozov N.Y.³

¹ LLC «VIC – animal health», Russia;

² LLC SBC «Pharmbiomed», Russia;

³ Moscow state Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA by K.I. Skryabin, Russia

Исследовалась фармакокинетика тиамулина и доксициклина в плазме крови поросят после однократного внутримышечного введения раствора Тиациклина для инъекций в рамках доклинических исследований. Раствор для инъекций вводили 6 поросятам однократно внутримышечно в область шеи в дозе 1 мл/12,5 кг массы тела животного. В 0; 0,5; 1,0; 1,5; 3,0; 6,0; 12,0; 18,0; 24,0; 48,0 и 96,0 часов после введения Тиациклина отбирали образцы крови и анализировали концентрации тиамулина и доксициклина в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием флуоресцентного детектирования. Установлен фармакокинетический профиль тиамулина и доксициклина в плазме крови поросят.

Ключевые слова: фармакокинетика, антибактериальный препарат, тиамулин, доксициклин, поросята.

Для цитирования: Сазонова Е.М., Игнатова А.Д., Игнатова И.Д., Авчук С.В., Чукина С.И., Морозов Н.Ю. ФАРМАКОКИНЕТИКА ТИАМУЛИНА И ДОКСИЦИКЛИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПОРОСЯТ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТИАЦИКЛИН РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ. Аграрная наука. 2019; (5): 14–15. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2019-325-5-14-15>

Pharmacokinetics of tiamulin and doxycycline in the blood plasma of piglets was investigated following single intramuscular administration of Tiacyclin solution for injection as a part of the preclinical studies. Tiacyclin solution for injection, was administered to 6 piglets once intramuscularly in the neck area at the dose of 1 ml/12,5 kg. In 0; 0,5; 1,0; 1,5; 3,0; 6,0; 12,0; 18,0; 24,0; 48,0 and 96,0 hours following Tiacyclin administration blood samples were collected and tiamulin and doxycycline concentrations in blood plasma were analyzed by high performance liquid chromatography using a fluorescent detection. The pharmacokinetic profile of tiamulin and doxycycline in blood plasma of piglets was established.

Key words: pharmacokinetics, antibacterial drug, tiamulin, doxycycline, piglets.

For citation: Sazonova E.M., Ignatova A.D., Ignatova I.D., Avchuk S.V., Chukina S.I., Morozov N.Y. PHARMACOKINETICS OF TIAMULIN AND DOXYCYCLINE IN THE BLOOD PLASMA OF PIGLETS FOLLOWING SINGLE INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION OF TIACYCLIN SOLUTION FOR INJECTION. Agrarian science. 2019; (5): 14–15. (In Russ.)

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2019-325-5-14-15>

Введение

Для лечения ассоциированных инфекций свиней целесообразно применять комбинированные лекарственные средства, обладающие максимально широким спектром действия и активных в отношении как первичного этиологического фактора, например, брахиспир или микоплазм, так и в отношении вторичной бактериальной инфекции, например, эшерихий, стрептококков, стафилококков, гемофильюсов.

Таким лекарственным средством является комплексный препарат Тиациклин в форме раствора для инъекций на основе тиамулина (10%) и доксициклина (10%), разработанный специалистами компании ООО «ВИК – здоровье животных». В рамках доклинических исследований препарата проведено изучение фармакокинетики действующих компонентов препарата в плазме крови одного из целевых видов животных — свиней, с целью определения основных фармакокинетических параметров препарата.

Тиамулин — полусинтетический макролидный антибиотик, относится к группе плевромутилина, дегерменного антибиотика, являющегося продуктом ферментации определенных видов базидиомицетов (*Pleurotus mutilis*, *Clitopilus passeckerianus*). Тиамулин представляет собой трициклическое ядро (соединение), состоящее из циклопентанона, циклогексила и циклооктана, и

боковой цепи, присоединенной в положении С14 октанового кольца. Тиамулин проявляет высокую активность в отношении микоплазм и брахиспир, которые являются одними из наиболее значимых этиологических факторов в инфекционной патологии поросят. Антибиотик также активен в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов — возбудителей респираторных заболеваний, таких как *Actinobacillus* spp. и *Pasteurella multocida*. Тиамулин блокирует соединение первой пептидной цепочки на рибосомальном уровне, образуя физиологически неактивный инициационный комплекс, который препятствует построению пептидной цепи. Проникая в микроорганизм, молекула тиамулина располагается внутри центра пептидилтрансферазы 50S-субъединицы рибосомы [1].

В случае смешанных инфекций использование тиамулина в комбинации с другими антибактериальными препаратами позволяет не только расширить спектр действия тиамулина, но и повысить его антибактериальную активность за счет синергидного эффекта. Синергидное действие тиамулина с препаратами группы тетрациклина было подтверждено в наших исследованиях и исследованиях многих авторов [2].

Доксициклин (6-дезоксидеокси-5-окситетрациклин) — полусинтетический антибиотик из группы тетрациклинов.

Тетрациклин и доксициклин являются структурными изомерами, которые различаются только положением гидроксильной группы. Другое расположение гидроксильной группы в молекуле доксициклина приводит к значительному повышению его липофильных свойств по сравнению с тетрациклином.

Доксициклин обладает широким спектром антибактериального действия в отношении многих грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Clostridium* spp., *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* spp., *Erysipelothrix* spp., *Listeria* spp.) и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parasuis*, *Pasterurella multocida*, *Bordetella* spp., *Brucella* spp., *Bartonella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Campylobacter* spp.) микроорганизмов, а также микоплазм (*M. synoviae*, *M. hyorhynchus*, *M. hyosynoviae*), спирохет, хламидий и риккетсий [3].

Доксициклин ингибирует синтез протеинов в микробной клетке, нарушая связь транспортной аминокислоты-РНК с 30S-субъединицей рибосомальной мембраны.

В комбинации тиамулин и доксициклин оказывают взаимосоиливающее действие на микроорганизмы за счет подавления синтеза белка в микробной клетке на разных стадиях.

Цель исследования

Целью настоящего исследования являлось определение фармакокинетических параметров тиамулина и доксициклина в плазме крови свиней после парентерального введения препарата тиациклин. Для реализации указанной выше цели было необходимо:

- провести на свиньях открытое фармакокинетическое исследование после однократного внутримышечного введения препарата Тиациклин;
- провести математическую статистическую обработку полученных данных с последующим расчетом фармакокинетических параметров исследуемого препарата.

Материалы и методы исследования

Фармакокинетику тиамулина и доксициклина после однократного введения Тиациклина изучали на 6 поросятах-откормочниках массой 30–40 кг, которым испытуемый препарат вводили внутримышечно в область шеи в дозе 1 мл препарата на 12,5 кг массы животного. До введения препарата и через 0,5; 1,0; 1,5; 3,0; 6,0; 12,0; 18,0; 24,0; 48,0 и 96,0 часов после введения препарата у животных отбирали пробы крови в индивидуальные промаркированные пробирки с гепарином. Из цельной крови готовили плазму крови для исследования.

Был отработан метод анализа действующих веществ препарата (тиамулина и доксициклина) в плазме крови на основе ВЭЖХ с УФ-детектированием. Нижний предел обнаружения: для тиамулина составил 0,5 мкг/мл; для доксициклина — 0,125 мкг/мл.

Методика основана на раздельном определении тиамулина и доксициклина методом высокоэффективной

жидкостной хроматографии после их совместной экстракции из образцов плазмы органическим растворителем. Количественное определение каждого компонента проводилось методом абсолютной калибровки.

Результаты исследования

Проведена первичная обработка данных в системе координат «концентрация лекарственного вещества в плазме крови — время» после внутримышечного введения и рассчитаны системные фармакокинетические параметры тиамулина и доксициклина методом статистических моментов.

При определении процента экстракции действующих веществ из плазмы крови в модельном опыте установлено, что для тиамулина он составил 79,62%, а для доксициклина — 81,05%.

Анализ основных фармакокинетических параметров тиамулина и доксициклина в плазме крови поросят показал, что действующие вещества препарата относительно быстро всасываются, достигая своего максимума через 0,5–1,5 ч.

Максимальная концентрация тиамулина в плазме крови животных в среднем составила $1,11 \pm 0,22$ мкг/мл и доксициклина — $0,75 \pm 0,22$ мкг/мл.

Период полувыведения тиамулина из плазмы крови поросят составил $6,29 \pm 4,19$ ч и доксициклина — $14,32 \pm 3,19$ ч.

Средние значения кажущихся объемов распределения тиамулина ($42,89 \pm 30,82$ л/кг) и доксициклина ($29,07 \pm 8,73$ л/кг) указывают на интенсивное проникновение исследуемых лекарственных веществ в липофильные структуры организма животных.

Заключение

Отработан метод анализа действующих веществ препарата (тиамулина и доксициклина) в плазме крови. Определен ряд основных фармакокинетических параметров тиамулина и доксициклина в плазме крови поросят.

После внутримышечного введения Тиациклина поросят из расчета 1 мл на 12,5 кг (дозы для обоих активных компонентов составляют 8 мг/кг массы тела) среднее время достижения максимальной концентрации тиамулина и доксициклина составляло соответственно $0,83 \pm 0,26$ и $1,33 \pm 0,26$ ч. Значения максимальной концентрации тиамулина и доксициклина в плазме крови составило соответственно $1,11 \pm 0,22$ и $0,75 \pm 0,22$ мкг/мл (для тиамулина несколько выше, чем для доксициклина). Период полураспада тиамулина и доксициклина после введения препарата Тиациклин поросят равнялся соответственно $6,29 \pm 4,19$ и $14,32 \pm 3,19$ ч (для доксициклина примерно в 2 раза выше, чем для тиамулина).

Оба компонента проникают в липофильные структуры организма животных; однако основываясь на среднем значении кажущегося объема распределения тиамулина, которое почти в два раза выше доксициклина, первый компонент проникает интенсивнее и депонируется в них.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karlsson M., Aspen A., Landon A., Franklin A. Further characterization of porcine *Brahyspira hyodysenteriae* isolates with decreased susceptibility to tiamulin//J. of Med. Microbiol. 52 (2004). – PP – 282-285.
2. Hong-Bum Koh, Gyoung-Nyoun Kim, Jae-Gil Lee. Minimum

inhibitory concentrations of tiamulin and oxytetracycline in combination in field isolates of *Mycoplasma hyopneumoniae*// Congress IPVS Bangkok (1994) – P – 353.

3. Sutter V.L., Talley F.P., Kwok Y.Y. Activities of doxycycline and tetracycline versus anaerobic bacteria// Clin. Med. 80 (1973) – PP – 31-38.