

УДК 619.615.03

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2020-341-9-52-60>

Тип статьи: Краткий обзор

Type of article: Brief review

Сазонова Е.М.¹,
 Авчук С.И.²,
 Чукина С.И.²,
 Морозов Н.Ю.^{*3},
 Виолин Б.В.⁴

¹ ООО «ВИК – здоровье животных», Россия² ООО НБЦ «Фармбиомед», Россия³ Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина, Россия⁴ ВНИИВСГЭ – филиал ФГБУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии РАН»

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

Для цитирования: Сазонова Е.М., Авчук С.И., Чукина С.И., Морозов Н.Ю., Виолин Б.В. Исследование фармакокинетики компонентов комплексного препарата Тиациклин® раствор для инъекций в плазме крови телят после внутримышечного применения. *Аграрная наука.* 2020; 341 (9): 52–60.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2020-341-9-52-60>**Конфликт интересов отсутствует**

Elena M. Sazonova¹,
 Svetlana I. Avchuk²,
 Svetlana I. Chukina²,
 Nikita Y. Morozov³,
 Boris V. Violin⁴

¹ LLC «VIC – animal health», Moscow, Russia² LLC SBC «Pharmbiomed», Russia³ Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA by K.I. Skryabin, Moscow, Russia⁴ All-Russian Research Institute of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology – a branch of the FSBSI "Federal Scientific Center – All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine of the Russian Academy of Sciences

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

For citation: Sazonova E.M., Avchuk S.I., Chukina S.I., Morozov N.Y., Violin B.V. Study of the pharmacokinetics of the components of the complex preparation Thiacycline® solution for injection in the blood plasma of calves after intramuscular administration. *Agrarian Science.* 2020; 341 (9): 52–60. (In Russ.)

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2020-341-9-52-60>**There is no conflict of interests**

Исследование фармакокинетики компонентов комплексного препарата Тиациклин® раствор для инъекций в плазме крови телят после внутримышечного применения

РЕЗЮМЕ

Фармакокинетику тиамулина и доксициклина в плазме крови телят исследовали после однократного внутримышечного введения раствора тиациклина для инъекций в рамках доклинических исследований. Раствор тиациклина для инъекций вводили 6 телятам однократно внутримышечно в область шеи в дозе 1 мл / 12,5 кг. В 0; 0,5; 1,0; 1,5; 3,0; 6,0; 12,0; 18,0; 24,0. Через 48,0 и 96,0 часов после введения тиациклина были собраны образцы крови, и концентрации тиамулина и доксициклина в плазме крови были проанализированы с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием флуоресцентного детектора. Установлен фармакокинетический профиль тиамулина и доксициклина в плазме крови телят.

Study of the pharmacokinetics of the components of the complex preparation Thiacycline solution for injection in the blood plasma of calves after intramuscular administration

ABSTRACT

Pharmacokinetics of tiamulin and doxycycline in the blood plasma of calves was investigated following single intramuscular administration of Thiacyclin solution for injection as a part of the preclinical studies. Thiacyclin® solution for injection, was administered to 6 calves 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 Thiacyclin 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 calves was established.

Поступила: 1 августа
 После доработки: 15 сентября
 Принята к публикации: 16 сентября

Received: 1 august
 Revised: 15 september
 Accepted: 16 september

Введение

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

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 — телят, с целью определения основных фармакокинетических параметров препарата.

Тиамулин — полусинтетический макролидный антибиотик, относится к группе плевомулиина, детерпенового 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 C₁₄ октанового кольца. Тиамулин проявляет высокую активность в отношении микоплазм, которые являются одними из наиболее значимых этиологических факторов в инфекционной патологии телят. Данный препарат 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.

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 [1].

Доксициклин (6-дезоксидокси-тетрациклин) — 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*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella spp.*, *Brucella spp.*, *Bartonella spp.*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Campylobacter spp.*) микроорганизмов, а также микоплазм (*M. synoviae*, *M. hyopneumonum*),

M. hyorhinis, *M. hyosynoviae*), спирохет, хламидий и риккетсий [1].

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 телят после парентерального введения препарата тиациклин. Для реализации указанной выше цели было необходимо:

- провести на телятах 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 внутримышечного введения Тиациклина раствора для инъекций изучали на 6 телятах голштинско-фриской породы массой 100–120 кг, которым испытываемый препарат вводили внутримышечно в область шеи в дозе 1 мл препарата на 10,0 кг живой 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 телят показал, что действующие вещества препарата относительно быстро всасываются, достигая своего максимума через 1,0 ч.

Максимальная концентрация тиамулина в плазме крови животных составила 2,48±1,38 мкг/мл, доксици-

клина — $0,55 \pm 0,07$ мкг/мл. Период полувыведения тиамулина из плазмы крови телят составил $1,49 \pm 0,95$ ч, у доксициклина — $14,99 \pm 5,46$ ч. Средние значения кажущихся объемов распределения тиамулина ($3,77 \pm 1,32$ л/кг) и доксициклина ($34,36 \pm 9,30$ л/кг) указывают на интенсивное проникновение исследуемых лекарственных веществ в липофильные структуры организма животных.

Оба компонента проникают в липофильные структуры организма животных; однако основываясь на среднем значении кажущегося объема распределения (Vd) доксициклина ($34,36 \pm 9,30$ л/кг), которое в 9 раз выше Vd тиамулина ($3,77 \pm 1,32$ л/кг), первый компонент проникает интенсивнее и депонируется в них. Средние значения кажущихся объемов распределения докси-

циклина ($34,36 \pm 9,30$ л/кг) и тиамулина ($3,77 \pm 1,32$ л/кг) указывают на интенсивное проникновение исследуемых лекарственных веществ в липофильные структуры организма животных.

Заключение

Отработан метод анализа действующих веществ (тиамулина и доксициклина) инъекционного препарата Тиациклин® в плазме крови у подопытных животных на основе ВЭЖХ с УФ-детектированием. Определен ряд основных фармакокинетических параметров тиамулина и доксициклина в плазме крови телят, показавших, что тиамулин и доксициклин быстро и хорошо всасываются, обеспечивая антибактериальные концентрации в организме телят после однократной инъекции до 24 часов.

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.* 2004;(52):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: 353.
3. Sutter V.L., Talley F.P., Kwok Y.Y. Activities of doxycycline and tetracycline versus anaerobic bacteria. *Clin. Med.* 1973;(80):31-38.
4. Ковалев В.Ф., Волков И.Б., Виолин Б.В. и др. Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии. М.: Агрпромиздат. 1988. 247 с. [Kovalev V.F., Volkov I.B., Violin B.V. and other Antibiotics, sulfonamides and nitrofurans in veterinary medicine. М.: Агрпромиздат. 1988. 247 p. (In Russ.)]
5. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств (Методические рекомендации). Москва. 2008. Министерство здравоохранения и социального развития РФ и Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. [Evaluation of bioequivalence of drugs (Methodical recommendations). Moscow. 2008. Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation and Federal Service for Supervision in Healthcare and Social Development. (In Russ.)]
6. Проведение качественных исследований по биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания

Министерства здравоохранения и социального развития РФ. *Клиническая фармакокинетика.* 2005;(2):2-14. [Carrying out qualitative research on the bioequivalence of drugs. Methodical instructions of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Clinical pharmacokinetics. 2005;(2):2-14. (In Russ.)]

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова, изд-во: Гриф и К. Москва. 2012. [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. Ed. A.N. Mironov, publishing house: Grif and K. Moscow. 2012. (In Russ.)]

8. Hwi-Chang Chen, Shou-Hsun Cheng, Yung-Hsiang Tsai, Deng-Fwu Hwang. Determination of tiamulin residue in pork and chicken by solid phase extraction and HPLC. *J. of Food and Drug Analysis.* 2006;14(1):80-83.

9. Frain D., Piva G., Gozlan I., Kitzes R. HPLC method for the determination of doxycycline in human plasma. *J. Chromatographia.* 1998;47(9/10):547-548.

10. Malgorzata Pomorska-Mol, Kowalski C. Determination of tiamulin in chicken's plasma by HPLC with UV-VIS detection. *J. of Liquid Chromatography and Related Technologies.* 2009;(32):1023-1031.

11. Sueki H. Leung, Xianrong (Jenny) Wei, Allen Misa, Jeff Layne. A rapid screening method for analysis of multiclass antibiotics from ground meat (sausage) using QuEChERS and LC/MS/MS. *Phenomex Application.* 2010;14(1168):1-4.

ОБ АВТОРАХ:

Сазонова Елена Михайловна, кандидат биологических наук
Авчук Светлана Ивановна, кандидат химических наук
Чукина Светлана Ивановна, кандидат биологических наук
Морозов Никита Юрьевич, аспирант
Виолин Борис Викторович, кандидат ветеринарных наук

ABOUT THE AUTHORS:

Sazonova Elena Mikhailovna, candidate of biological sciences
Avchuk Svetlana Ivanovna, candidate of chemical sciences
Chukina Svetlana Ivanovna, candidate of biological sciences
Morozov Nikita Yurievich, postgraduate student
Violin Boris Viktorovich, candidate of veterinary sciences

