

**ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭКСПРЕССТАБС® НА СОБАКАХ**

Ренат Наилевич Селимов, к.в.н., заведующий лабораторией, info@prcaoi.ru
Елизавета Николаевна Гончарова, к.х.н., старший научный сотрудник, goncharova.e@vetmag.ru
Диана Эльмировна Габидуллина, старший научный сотрудник, bryskina.d@vetmag.ru
 ООО МИП «Академия инноваций»
Александр Анатольевич Комаров, д.б.н., профессор РАН, komarov.a@vetmag.ru
 ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (РОСБИОТЕХ)

Изучали фармакокинетику действующих веществ препарата ЭкспрессТабс® моксидектина, спиносада и празиквантела, а также его метаболита транс-гидроксипразиквантела на 5 собаках. Препарат вводили однократно, орально, в дозе 5 мг празиквантела, 0,2 мг моксидектина и 30 мг спиносада на 1 кг массы тела животного. Действующие вещества в плазме крови определяли с использованием метода ВЭЖХ-МС. Максимальная концентрация моксидектина (C_{max}) составила 231 ± 60 нг/мл, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) – $4,6 \pm 1,3$ ч, период полувыведения ($T_{1/2}$) – 495 ± 123 ч. C_{max} спиносада была 2016 ± 602 нг/мл, T_{max} – $4,1 \pm 1,1$ ч и $T_{1/2}$ – 254 ± 131 ч. Для празиквантела и его метаболита транс-гидроксипразиквантела соответственно C_{max} – 412 ± 232 и 674 ± 173 нг/мл, T_{max} – $2,4 \pm 0,9$ и $3,8 \pm 1,5$ ч, $T_{1/2}$ – $3,5 \pm 0,7$ и $6,3 \pm 3,6$ ч. Установили, что моксидектин, спиносад и празиквантел активно проникают в системный кровоток собак при оральном введении. Терапевтические концентрации моксидектина и спиносада сохраняются в крови собак до 42 суток, празиквантела и его активного метаболита до 24 ч. Предлагаемая комбинация действующих веществ, доза и способ введения препарата ЭкспрессТабс® способствуют эффективному распределению их в организме собак и обеспечивают длительную защиту животных от паразитов. **Ключевые слова:** моксидектин, празиквантел, спиносад, транс-гидроксипразиквантел, фармакокинетика, ЭкспрессТабс®.

Study of the pharmacokinetics of the active ingredients of the drug ExpressTabs® when administered to dogs

R.N. Selimov, PhD in Veterinary Science, Head of laboratory, info@prcaoi.ru
E.N. Goncharova, PhD in Chemistry, Senior researcher, goncharova.e@vetmag.ru
D.E. Gabidullina, Senior researcher, bryskina.d@vetmag.ru
 MIP LLC Academy of Innovations
A.A. Komarov, PhD in Biology, Professor of the RAS, komarov.a@vetmag.ru
 Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH)

A study was carried out to investigate the pharmacokinetics of the active ingredients of ExpressTabs® in dogs. Five dogs were used in the experiment. The preparation was administered orally, once in the dosage of 5 mg praziquantel, 0,2 mg moxidectin, 30 mg spinosad per 1 kg body weight. An HPLC-MS method was chosen for the determination of active substances in plasma. Maximum concentration of moxidectin (C_{max}) was 231 ± 60 ng/ml, time of its achievement (T_{max}) – $4,6 \pm 1,3$ h. The average moxidectin plasma elimination half-life ($T_{1/2}$) was 495 ± 123 hours. C_{max} of spinosad was 2016 ± 602 ng/ml, T_{max} – $4,1 \pm 1,1$ h. The $T_{1/2}$ of spinosad from plasma was 254 ± 131 h. The C_{max} of praziquantel was 412 ± 232 ng/mL (with T_{max} – $2,4 \pm 0,9$ h), while the C_{max} of trans-hydroxypraziquantel was 674 ± 173 ng/mL (T_{max} – $3,8 \pm 1,5$ h). The elimination half-life of praziquantel was $3,5 \pm 0,7$ h for praziquantel and $6,3 \pm 3,6$ h for trans-hydroxypraziquantel. The active ingredients of ExpressTabs® – moxidectin, spinosad, praziquantel – were found to actively penetrate into the systemic bloodstream of dogs when administered orally. Therapeutic concentrations of moxidectin and spinosad remain in blood of dogs up to 42 days after oral administration, while concentrations of praziquantel and its active metabolite - up to 24 hours. The proposed combination of active substances, dosage and method of administration of the drug contribute to effective distribution of the drug in the body of dogs, which will ensure long-term protection of animals against a wide range of parasites. **Key words:** moxidectin, praziquantel, spinosad, trans-hydroxypraziquantel, pharmacokinetics, ExpressTabs®.

DOI:10.30896/0042-4846.2024.27.1.43-47

Паразитарные болезни мелких домашних животных представляют серьезную проблему для ветеринарных специалистов. Массовое распространение, высокая контаминация объектов внешней среды, способность патогенов

выживать в неблагоприятных условиях, тесный контакт животных и человека, особенно в городах, вызывают необходимость совершенствования профилактических и лечебных мероприятий и их проведение [1 – 3]. В настоящее время на рынке представлен широкий ассортимент противопаразитарных препаратов для животных. Однако далеко не все они отвечают требованиям потребителя по эффективности, спектру действия, безопасности для животных и доступности для владельцев [1 – 3].

Комплексный и многокомпонентный противопаразитарный препарат ЭкспрессТабс[®], разработанный ООО «НВЦ Агроветзащита», выпускается в четырех модификациях, содержащих в качестве действующих веществ моксидектин (MOX), спиносад (SPIN) и празиквантел (PZQ). Моксидектин относится к группе макроциклических лактонов, активен в отношении насекомых и клещей, а также личинок и имаго многих нематод. Основной его мишенью являются глутамат-чувствительные хлорные каналы, а также рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) паразитов [5, 6, 9, 10, 15]. Спиносад – инсектоакарицид системного действия, состоит из двух основных компонентов – спиносина А и спиносина D, которые продуцируются почвенным актиномицетом *Saccharopolyspora spinosa*. Спиносад активизирует никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (н-холинорецепторы) эктопаразита, вызывая его гибель [7, 9, 14, 16]. Празиквантел входит в группу производных пиразиноизохинолина, обладает выраженным действием против цестод и трематод, повышает проницаемость клеточных мембран паразита для ионов кальция (Ca^{2+}), что вызывает их деполяризацию; это приводит к гибели паразита и его выведению из организма животного [11, 13].

Цель эксперимента – изучить фармакокинетику действующих веществ препарата ЭкспрессТабс[®] и их фармакологически активных метаболитов в организме собак после однократного применения.

Материалы и методы. Исследования провели на пяти клинически здоровых служебных собаках, принадлежащих ООО «СВС - Н» (г. Сергиев Посад). Животных содержали индивидуально, на стандартном полнорационном кормлении со свободным доступом к воде, в условиях, соответствующих зооигиеническим нормам. Препарат задавали индивидуально, перорально, однократно в дозе 0,2 мг моксидектина, 30 мг спиносада и 5 мг празиквантела на 1 кг массы тела животного. Пробы крови отбирали спустя 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 3 сут, 4 сут, 8 сут, 12 сут, 17 сут, 21 сут, 28 сут, 32 сут, 38 сут, 42 сут.

В ходе опыта использовали бескамерный метод фармакокинетического анализа и определяли максимальную концентрацию препарата (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), среднее время удержания препарата в организме (MRT), период полувыведения ($T_{1/2}$), площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» (AUC), клиренс (CL), объем распределения (VD).

Анализ и детектирование действующих компонентов проводили методом ВЭЖХ-МС [9, 18]. Хроматографическое разделение выполняли с помощью колонки Sinergy Fusion-RP (4 мкм, 50×2 мм, Phenomenex). В качестве подвижных фаз выбрали 0,5%-ную муравьиную кислоту в воде или в метаноле. Для детектирования использовали следующие MRM-переходы: для PZQ – 313,2>203,2; для PZQ-ОН – 329,1>311,3; для SPIN – 732,4>142,2 и 746,3>142,2; для MOX – 640,4>528,3. Аналиты извлекали

из плазмы крови экстракцией ацетонитрилом.

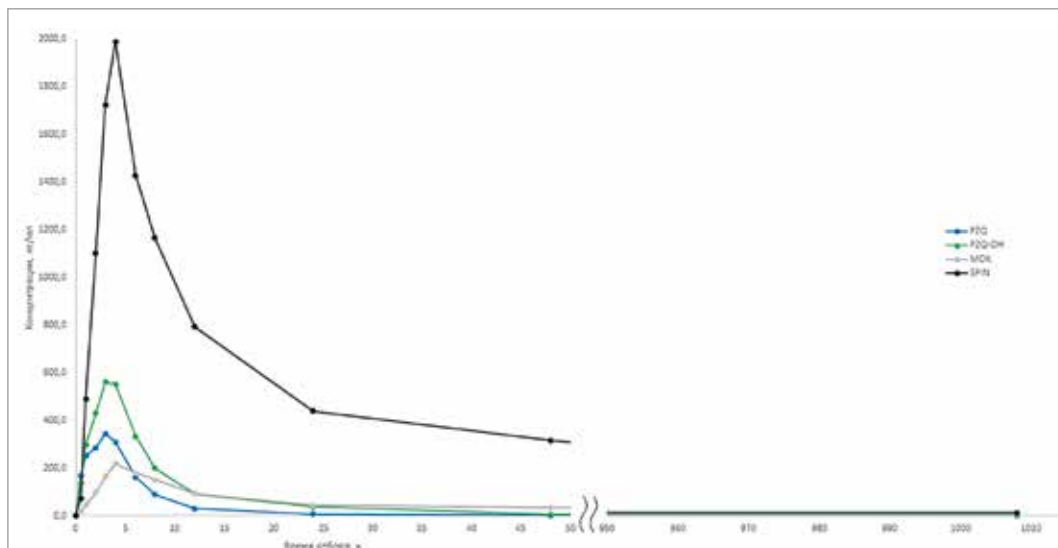
Полученные результаты статистически обрабатывали, используя программу Microsoft Excel 2013. Обработка полученных индивидуальных данных включала в себя нахождение средних величин, относительных стандартных отклонений от средних и стандартных ошибок. Расчет фармакокинетических параметров выполнен с помощью ПО PK Solver.

Результаты исследований и обсуждение. Параметры бескамерной модели, рассчитанные в настоящем эксперименте на основании ФК-кривых (зависимостей концентрации от времени) действующих веществ и их фармакологически активных метаболитов препарата ЭкспрессТабс®, отображены на рисунке.

Установлено, что максимальная концентрация моксидектина (C_{max}) составила 231 ± 60 нг/мл, T_{max} – $4,6 \pm 1,3$ ч, $T_{1/2}$ – 495 ± 123 ч, $AUC_{0-\infty} = 20442 \pm 4925$ нг/мл*ч. Для спиносада C_{max} была 2016 ± 602 нг/мл, T_{max} – $4,1 \pm 1,1$ ч и $T_{1/2}$ – 254 ± 131 ч. При этом значимые концентрации моксидектина и спиносада в плазме крови

выявляли до 42 суток после введения препарата, что говорит о длительной циркуляции их в организме собак. Это можно объяснить тем, что моксидектин обладает выраженными липофильными свойствами, вследствие чего он может на длительное время депонироваться в жировой ткани животных. Также имеются сведения об устойчивости моксидектина и других макроциклических лактонов к печеночной биотрансформации, а также об их малоинтенсивном выведении с мочой [12, 17].

По литературным данным, спиносад имеет коэффициент распределения в системе октанол – вода в диапазоне 2,8 – 3,2 (при pH=7), то есть также обладает выраженными липофильными свойствами [8]. Таким образом, для спиносада, как и моксидектина, вероятно, характерно депонирование в жировых тканях, что и объясняет его длительную циркуляцию в организме собак. Следует отметить, что MRT спиносада в 2,5 раза ниже, чем моксидектина (соответственно, 271 и 657 ч), значение $T_{1/2}$ ниже в



Фармакокинетический профиль моксидектина (МОХ), празиквантела (PZQ), транс-гидроксипразиквантела (PZQ-OH), спиносада (SPIN) в плазме крови собак

2 раза (соответственно 254 и 495 ч), а клиренс спиносада в 30 раз превышает таковой моксидектина. Следовательно, спиносад выводится быстрее, возможно это связано с тем, что он менее устойчив к биотрансформации и подвержен более активному метаболизму по сравнению с моксидектином.

После перорального приема C_{\max} празиквантела в сыворотке крови соответствовала 412 ± 232 нг/мл при $T_{\max} - 2,4 \pm 0,9$ ч, в то время как C_{\max} транс-гидроксипразиквантела – 674 ± 173 нг/мл при $T_{\max} - 3,8 \pm 1,5$ ч, что свидетельствует об интенсивном метаболизме празиквантела в печени путем гидроксилирования с выраженным эффектом первичного прохождения через печень. По сравнению с моксидектином и спиносадом $T_{1/2}$ празиквантела и его активного метаболита составлял $3,5 \pm 0,7$ и $6,3 \pm 3,6$ ч соответственно, то есть они выводились более интенсивно, их значимые концентрации выявляли в плазме крови до 24 ч после применения препарата.

Для всех действующих веществ препарата ЭкспрессТабс® установлены высокие значения кажущегося объема распределения: для моксидектина это 227 л, для спиносада – 3523 л, для празиквантела – 623 л, для транс-гидроксипразиквантела – 321 л. Это существенно превышает объем крови у собак, который ориентировочно составляет 2,5 л и говорит об интенсивном распределении моксидектина и спиносада в тканях животных. Что же касается празиквантела, то, учитывая его свойства, более вероятно, что такие высокие значения связаны с его интенсивным метаболизмом.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что предложенная комбинация действующих веществ препарата ЭкспрессТабс®

сможет обеспечить длительную защиту животных от паразитов. Моксидектин, долго циркулируя в организме, будет способствовать гибели личинок и имаго нематод *Ancylostoma caninum*, *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Trichuris vulpis*, *Uncinaria stenocephala*, *Ancylostoma caninum*, *Thelazia callipaeda*, *Angiostrongylus vasorum*, *Aelurostrongylus abstrusus*, *Crenosoma vulpis*, личинок *Dirofilaria immitis* и *Dirofilaria repens*, а также эктопаразитов: власоедов *Linognathus setosus*, *Trichodectes canis*, *Felicola subrostratus*, клещей *Cheyletiella yasguri*, *Sarcoptes canis*, *Demodex canis*, *Dermacentor marginatus*, *Dermacentor reticulatus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus* и некоторых других.

Спиносад, сохраняя терапевтическую концентрацию в крови длительное время, может вызвать гибель эктопаразитов, питающихся кровью животных, в частности, блох и клещей.

Празиквантел при оральном применении эффективен против цестод *Dipylidium caninum*, *Taenia spp.*, *Echinococcus spp.*, *Mesocestoides spp.*, а также трематод. Он быстро и хорошо (около 80 % дозы) усваивается в пищеварительной системе, что позволяет использовать его для уничтожения гельминтов, как в кишечнике, так и в тканях организма. Он вызывает сокращение мускулатуры и разрушение тегумента, что приводит к гибели паразита и способствует его выведению из организма животного. Несмотря на быстрое выведение празиквантела из организма животного, его концентрации достаточно, чтобы прервать цикл развития паразита в кишечнике и вызвать его гибель [4].

Заключение. Действующие вещества препарата ЭкспрессТабс® моксидектин, спиносад и празиквантел активно проникают в системный кровоток собак при оральном введении.

Терапевтические концентрации моксидектина и спиносда сохраняются в крови собак до 42 суток, а празиквантела и его активного метаболита до 24 ч. Предлагаемая комбинация действующих веществ, доза и метод применения способствуют эффективному распределению их в организме собак, обеспечивая длительную защиту животных от паразитов.

Исследования проводились согласно Приказу Министерства сельского хозяйства РФ от 6 марта 2018 г. N 101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения» на базе ООО МИП «Академия инноваций» (г. Москва).

ЛИТЕРАТУРА

- Бегина А.М. Фауна и экология иксодовых клещей Калужской области и меры борьбы с ними. Диссертация кандидата биологических наук: 03.02.11. Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко Россельхозакадемии. М., 2013.
- Думбадзе О.С., Ермакова Л.А., Черникова М.П., Титрян К.Р. Токсокароз – актуальный гельминтоз для России. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2017; 33:39 – 42.
- Оробец В.А., Севостьянова О.И., Заиченко И.В., Мукасейев С.В. Оценка терапевтической эффективности суспензии «Празител® особый» при кишечных гельминтозах щенков и котят. Российский ветеринарный журнал. 2019; 7:25 – 32.
- Платонова А.О., Авсевьева В.А. Современные антигельминтные препараты для мелких домашних животных. Аллея науки. 2018; 6(22):407 – 410.
- Bernigaud C., Fang F., Fischer K., Lespine A., Aho L.S., Dreau D., Kelly A., Sutra J.-F., Moreau F., Lilin T., Botterel F., Guillot J., Chosidow O. Preclinical Study of Single-Dose Moxidectin, a New Oral Treatment for Scabies: Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Compared to Two-Dose Ivermectin in a Porcine Model. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2016; 10:10.
- Cobb R., Boeckh A. Moxidectin: a review of chemistry, pharmacokinetics and use in horses. Parasites Vectors. 2009; 2:5.
- Daniel E. Snyder 1, Larry R. Cruthers, Robyn L. Slone. Preliminary study on the acaricidal efficacy of spinosad administered orally to dogs infested with the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. Vet. Parasitol. 2009; Dec 3; 166(1 – 2):131 – 135. DOI:10.1016/j.vetpar.2009.07.046
- FAO Specifications and evaluations for spinosad. 2005 – 2007.
- Holmstrom S.D., Totten M.L., Newhall K.B., Qiao M., Riggs K.L. Pharmacokinetics of spinosad and milbemycin oxime administered in combination and separately per os to dogs. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 2011; 35(4):351 – 364.
- Kieran P.J. Moxidectin against ivermectin-resistant nematodes—a global view. Aust. Vet. J. 1994; Jan; 71(1): 18 – 20.
- Kovac J., Vargas M., Keiser J. In vitro and in vivo activity of R- and S-praziquantel enantiomers and the main human metabolite trans-4-hydroxy-praziquantel against *Schistosoma haematobium*. Parasit. Vectors. 2017; Aug 1; 10(1):365.
- Lallemant E., Lespine A., Alvinerie M., Bousquet-Melou A., Toutain P.-L. Estimation of absolute oral bioavailability of moxidectin in dogs using a semi-simultaneous method: influence of lipid co-administration. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 2007; 30(5):375 – 380.
- Olliaro P., Delgado-Romero P., Keiser J., The little we know about the pharmacokinetics and pharmacodynamics of praziquantel (racemate and R-enantiomer). Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014; 69(4):863 – 870.
- Papich M., Spinosad. Saunders Handbook of Veterinary Drugs (Fourth Edition). 2016; 737, 738.
- Prichard R.K., Geary T.G. Perspectives on the utility of moxidectin for the control of parasitic nematodes in the face of developing anthelmintic resistance. Int. J. Parasitol. Drugs. Resist. 2019; 10:69 – 83.
- Ujvary I. Handbook of Pesticide Toxicology (Second Edition). Chapter 3 – Pest Control Agents from Natural Products. Academic Press. 2001; 109 – 179.
- Vanapalli S.R., Hung Y.-P., Fleckenstein L., Dzimiński M.T., McCall J.W. Pharmacokinetics and dose proportionality of oral moxidectin in beagle dogs. Biopharmaceutics & Drug Disposition. 2002; 23(7):263 – 272.
- Virginia Tech Institutional Animal care and use committee. Guidelines for Regulating the Volume of Experimental Blood Sample Withdrawals in Animals. 2013; December 18.