

# СРЕДСТВА ЗООГИГИЕНЫ, ДЕЗИНФЕКЦИИ, ДЕЗИНСЕКЦИИ И ДЕРАТИЗАЦИИ

Научная статья

УДК 615.015.8

DOI: 10.17238/issn2541-8203.2024.4.76

## ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ТЕМПОВ РАСПРОСТРАНЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Александр Анатольевич Комаров\*, Елизавета Николаевна Гончарова\*\*

\*Российский биотехнологический университет, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2799-6760>

\*\*МИП Академия инноваций, Москва, Россия, [akomarov1965@gmail.com](mailto:akomarov1965@gmail.com),

<https://orcid.org/0000-0002-2207-3257>

**Аннотация.** Изучение фармакокинетики амоксициллина у КРС и овец после применения препарата «Амоксиантарь 150» позволило разработать оптимальную схему его применения, обеспечивающую абсорбцию, распределение и пролонгированное действие в организме КРС и овец для эффективной терапии широкого спектра заболеваний бактериальной этиологии и снижения темпов распространения антибиотикорезистентности. После внутримышечного или подкожного введения лекарственного препарата КРС и овцам амоксициллин быстро попадает в системный кровоток, уже через 15 мин после внутримышечного введения средняя концентрация в плазме составила 250—1139 нг/мл. Далее концентрация амоксициллина последовательно росла, время наступления максимальной концентрации составило 2,3—3,8 ч. Концентрация амоксициллина в крови КРС превышает значения МИК многих возбудителей до 30 ч после введения препарата и до 24 ч — в крови овец. Учитывая, что для исследуемого препарата предлагается интервал введения в 48 ч, это обеспечит  $T > \text{МИК}$  не менее 50 % во время курса дачи препарата.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, фармакокинетика, Амоксиантарь 150, амоксициллин, КРС, овцы

Абсорбция и распределение лекарственных препаратов для животных в сочетании с режимом дозирования определяют их фармакокинетический профиль, а также концентрацию в крови и динамику распределения действующих веществ в тканях-мишенях. Наибольший интерес представляет взаимосвязь между концентрациями действующего вещества в крови животных и антибактериальным эффектом. Кроме того, исследования показывают заметные различия антимикробной активности антибактериальных препаратов с течением времени, что является важным фактором, определяющим эффективные режимы дозирования.

Ранее проводились исследования устойчивости различных бактерий к широкому спектру антимикробных препаратов [1]. С помощью технологии массивного параллельного секвенирования у полирезистентных изолятов *Salmonella infantis* нами были выявлены большие рESI-плазмиды обеспечивающие множественную устойчивость ко

многим антимикробным препаратам [2]. Активное применение антимикробных лекарственных препаратов вызывает снижение их эффективности за счет антибиотикорезистентности. Таким образом важно до выведения таких препаратов на рынок установить оптимальные режимы дозирования, которые будут позволять действующим веществам достигать терапевтических концентраций, которые выше не только минимальных ингибирующих концентраций (МИК), но и поддерживать их на уровне концентрации, предотвращающей мутации (КПМ) достаточный период времени для гибели максимального количества возбудителей инфекции. Концентрация предотвращающая мутации- самая низкая концентрация антимикробных препаратов, способная предотвратить отбор мутирующих микроорганизмов в популяции, которую можно попытаться использовать для минимизации рисков появления антибиотикорезистентности [K. Drlica, 2003]. Таких результатов можно до-

стичь по итогам изучения фармакокинетики действующих веществ лекарственных препаратов для животных. Ключевыми фармакокинетическими параметрами для решения проблемы антибиотикорезистентности будут [4]:

- для время-зависимых антимикробных препаратов с минимально выраженным постантибиотическим эффектом (бета-лактамы, макролиды, гликопептиды и др.) соотношение периода времени ( $T$ ) в течение которого концентрация препарата в крови превышает величину МИК для конкретного возбудителя инфекции по сравнению со всем периодом между введениями препарата определяемое в % ( $T > \text{МИК}$ );
- для концентрация-зависимых антимикробных препаратов с выраженным постантибиотическим эффектом (фторхинолоны, аминогликозиды, нитроимидазолы и др.) величина отношения площади под фармакокинетической кривой (AUC) и МИК (AUC/МИК) и максимальной концентрации препарата (C<sub>max</sub>) и МИК (C<sub>max</sub>/МИК).

Так, например, максимальная эффективность антибиотиков, таких как ципрофлоксацин, левофлоксацин и ампициллин, достигается при величине AUC/МИК от 80 до 125 для грамотрицательных бактерий при C<sub>max</sub>/МИК, равном 8—10 [5], а для пенициллинов доза будет эффективной при соотношении  $T > \text{МИК}$  около 40 % для достижения бактерицидной концентрации, а для цефалоспоринов — 65—75 % [6, 7]. Таким образом, изучение фармакокинетического профиля действующих веществ лекарственных средств является важной частью исследований, которое позволяет выбрать оптимальные дозы и способы введения препарата для эффективного лечения животных и снижения темпов распространения антибиотикорезистентности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве исследуемого препарата использовали инновационный комбинированный противомикробный препарат в форме суспензии для инъекций «Амоксиантарь 150», созданный в результате реализации комплексного проекта на тему: «Разработка инновационных средств защиты здоровья с/х животных и внедрение их в производство» головным исполнителем которого является ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», а в качестве индустриального партнера выступает компания ООО «НВЦ Агротеззащита С-П.». Конкурентные преимущества созданного препарата заключаются в его уникальном составе, не имеющем аналогов у нас в стране и за рубежом за счет комбинации

высокоэффективного пролонгированного антимикробного средства широкого спектра действия (амоксициллина) с естественным компонентом живых клеток (янтарная кислота), обеспечивающем более эффективное действие на микроорганизмы, в т. ч. способные образовывать биопленки за счет усиления проницаемости мембран бактериальных клеток и антиоксидантного действия (ссылка на патент № RU2786919 C1).

### Животные

Изучение фармакокинетики амоксициллина проводили на пяти телятах породы холмогорская 3-месячного возраста и на шести 3-летних овцах породы романовская. Все животные, использованные в исследовании, были клинически здоровы.

При изучении фармакокинетики амоксициллина отбирали контрольные образцы крови телят и овец. После чего препарат применяли внутримышечно или подкожно однократно в дозе 15 мг амоксициллина на 1 кг массы тела животного. После введения препарата отбирали образцы крови через 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 30; 48; 54; 72; 96; 120; 144; 192 и 264 ч. Образцы крови помещали в пробирки с гепарином лития и центрифугированием отделяли плазму, в которой в дальнейшем определяли содержание действующих веществ [8].

### Методика определения

Для определения амоксициллина использовали ВЭЖХ—МС/МС анализ. Хроматографическое разделение осуществляли на колонке с обращено-фазовым сорбентом Synergi Fusion-RP (50 мм x 2 мм; 4 мкм, Phenomenex, США). В качестве подвижных фаз использовали 0,5 % раствор муравьиной кислоты в воде и в метаноле. Разделение осуществляли в градиентном режиме элюирования. Детектируемым веществом является дериват, который получали в ходе пробоподготовки с использованием пирролидина, имеющий молярную массу 436 г/моль. Конечный аналит детектируется в отрицательном режиме ионизации с  $m/z$  435.3, при фрагментировании дает ионы-продукты с  $m/z$  263.1; 357.2 и 340.1 [9].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для целей оценки фармакокинетики амоксициллина у КРС и овец при внутримышечном и подкожном введении применили 2-компарментную фармакокинетическую модель, которая обеспечила хорошее совпадение прогнозируемых значений концентрации амоксициллина в плазме крови с фактически измеренными. Применимость 2-компарментной модели объясняется способно-

стью амоксициллина к проникновению как в ткани с очень интенсивным обменом веществ (печень, почки), так и ткани с менее интенсивным обменом веществ (мышечную, жировую ткань), чему дополнительно способствует относительно невысокая (17—20 %) степень связывания амоксициллина с белками плазмы [10]. После внутримышечного (ВМ) или подкожного (ПК) введения лекарственного препарата КРС и овцам амоксициллин быстро попадает в системный кровоток, уже через 15 мин после внутримышечного введения средняя концентрация в плазме составила 250—1139 нг/мл. Далее концентрация амоксициллина последовательно росла, время наступления максимальной концентрации составило 2,3—3,8 ч [8].

Значение кажущегося объема распределения V/F составило 2,7—5,7 л/кг. Высокие значения объема распределения свидетельствуют о том, что амоксициллин интенсивно проникает в органы и ткани из крови. Это имеет критически важное значение, поскольку для бета-лактамов антибиотиков важным условием реализации антимикробного эффекта является поддержание концентрации антибиотика на уровне, превышающем МИК [7].

Амоксициллин характеризуется высокой эффективностью в отношении распространенных возбудителей инфекций: *M. haemolytica* (МИК 0,1—0,2 мкг/мл), *P. multocida* (МИК 0,18—0,3 мкг/мл), *Staphylococcus spp.* (МИК  $\leq$  0,25—0,5 мкг/мл), *Streptococcus spp.* (МИК  $\leq$  0,25—0,5 мкг/мл), *T. pyogenes* (МИК  $\leq$  0,06 мкг/мл), *Leptospira spp.* (МИК  $\leq$  0,06 мкг/мл). Концентрация амоксициллина в крови КРС превышает значения МИК этих возбудителей до 30 ч после введения препарата и до 24 ч — в крови овец. Учитывая, что для исследуемого препарата предлагается интервал введения в 48 ч, это обеспечит  $T >$  МИК не менее 50 % во время курса дачи препарата. К тому же, значения объема распределения позволяют предположить, что концентрации амоксициллина в тканях, после фазы распределения превышают концентрации в крови [8].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение фармакологического профиля комбинированного противомикробного лекарственного препарата «Амоксиантарь 150» позволило разра-

ботать оптимальную схему его применения, обеспечивающую абсорбцию, распределение и пролонгированное действие в организме КРС и овец для эффективной терапии широкого спектра заболеваний бактериальной этиологии и снижения темпов распространения антибиотикорезистентности.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Комаров А. А., Карабанов С. Ю., Макаров Д. А., Иванова О. Е., Богомазова А. Н., Курсанова Н. А., Рябова Е. С., Тимофеева И. А. Исследование устойчивости к антимикробным средствам зоонозных бактерий, выделенных от продуктивных животных и из пищевой и кормовой продукции // КМАХ. 2019. Т. 21. С. 37.
2. Bogomazova A., Gordeeva V., Krylova E., Soltynskaya I., Davydova E., Ivanova O., Komarov A. Mega-plasmid found worldwide confers multiple antimicrobial resistance in *Salmonella* Infantis of broiler origin in Russia // Inter. J. Food Microbio. 2020. V. 319. PP. 108—497.
3. Drlica K. The mutant selection window and antimicrobial resistance // J. Antimicrob. Chemother. 2003. V. 52. PP. 11—17.
4. Craig W. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of MICs and men // Clin. Infect. Dis. 1998. V. 26. PP. 1—10.
5. Lacy M. K., Lu W., Xu X., Tessier P., Nicolau D., Quintiliani R., Nightingale C. Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro model of infection // AntiMicrob. Agents. Chemother. 1999. V.43. PP. 672—677.
6. Turnidge J. D. The pharmacodynamics of beta-lactams // Clin. Infect. Dis. 1998. V. 27. PP. 10—22.
7. Веселов А. В. Амоксициллин / клавуланат: особенности фармакокинетики и фармакодинамики при терапии респираторных инфекций. Практическая пульмонология. 2008. № 4. С. 33—38.
8. Селимов Р. Н., Гончарова Е. Н., Комаров А. А., Енгашева Е. С., Енгашев С. В. Фармакокинетика и динамика выведения остаточных количеств амоксициллина при внутримышечном и подкожном введении овцам // Ветеринария. 2024. № 1. СС. 42—46.
9. Гончарова Е. Н., Габидуллина Д. Э., Селимов Р. Н., Коряковцев П. А., Карсакова Ю. В., Козлов С. В., Комаров А. А., Енгашева Е. С., Енгашев С. В., Уша Б. В., Глазмэдин И. Г., Удавлиев Д. И. ВЭЖХ—МС/МС определение амоксициллина в плазме крови с использованием дериватизации // Сорбционные и хроматографические процессы. 2022. Т. 22. № 6. С. 816—828.
10. Plumb D. C. (2011). Plumb's veterinary drug handbook. Stockholm, Wis: PharmaVet.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**А. А. Комаров** — доктор биологических наук, профессор РАН, профессор кафедры ветеринарной медицины;  
**Е. Н. Гончарова** — кандидат химических наук, заведующая лабораторией.

Статья поступила в редакцию 09.10.2024.

---

# AGENTS FOR ZOOHYGIENE, DISINFECTION, DISINSECTIZATION AND DISINFESTATION

---

Original article  
UDC 615.015.8

## PHARMACOKINETIC PROFILE OF DRUGS AND ITS IMPORTANCE FOR REDUCING THE SPREAD OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

Aleksandr Anatolyevich Komarov\*, Elizaveta Nikolaevna Goncharova\*\*

\*Russian Biotechnological University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2799-6760>

\*\*MIP Academy of Innovations, Moscow, Russia, [akomarov1965@gmail.com](mailto:akomarov1965@gmail.com),  
<https://orcid.org/0000-0002-2207-3257>

**Abstract.** The study of amoxicillin pharmacokinetics in cattle and sheep after administration of the drug “Amoxiyantar 150” allowed to develop an optimal scheme of its application, providing absorption, distribution and prolonged action in the body of cattle and sheep for effective therapy of a wide range of diseases of bacterial etiology and reducing the rate of spread of antibiotic resistance. After intramuscular or subcutaneous administration of the drug to cattle and sheep, amoxicillin quickly enters the systemic bloodstream, already 15 minutes after intramuscular administration, the average concentration in plasma was 250—1139 ng/ml. Then the concentration of amoxicillin consistently increased, the time of onset of the maximum concentration was 2.3—3.8 hours. The concentration of amoxicillin in the blood of cattle exceeds the MIC values of many pathogens up to 30 hours after administration of the drug and up to 24 hours in the blood of sheep. Considering that the administration interval for the drug under study is 48 hours, this will ensure  $T > MIC$  of at least 50 % during the course of drug administration.

**Keywords:** antibiotic resistance, pharmacokinetics, Amoksiyantar 150, amoxicillin, cattle, sheep

Absorption and distribution of veterinary drugs in combination with the dosing regimen determine their pharmacokinetic profile, as well as the concentration in the blood and the dynamics of distribution of active substances in target tissues. The relationship between the concentrations of the active substance in the blood of animals and the antibacterial effect is of greatest interest. In addition, the studies show significant differences in the antimicrobial activity of antibacterial drugs over time, which is an important factor determining effective dosing regimens.

Previously, the studies were conducted on the resistance of various bacteria to a wide range of antimicrobial drugs [1]. Using massive parallel sequencing technology, we identified large pESI plasmids in multi-drug-resistant *Salmonella infantis* isolates that provide multiple resistance to many antimicrobial drugs [2].

Active use of antimicrobial drugs causes a decrease in their efficacy due to antibiotic resistance. Therefore, before introducing such drugs to the market, it is important to establish optimal dosing regimens that will allow active substances to reach therapeutic concen-

trations that are higher than not only the minimum inhibitory concentrations (MIC), but also to maintain them at the level of the mutant prevention concentration (MPC) for a sufficient period of time to kill the maximum number of infectious agents. The mutant prevention concentration is the lowest concentration of antimicrobial drugs that can prevent the selection of mutating microorganisms in the population, which can be used to minimize the risks of antibiotic resistance [K. Drlica, 2003].

Such results can be achieved by studying the pharmacokinetics of the active substances of drugs for animals. The key pharmacokinetic parameters for solving the problem of antibiotic resistance will be the following [4].

- For time-dependent antimicrobial drugs with a minimally pronounced post-antibiotic effect (beta-lactams, macrolides, glycopeptides, etc.) the ratio of the time period (T) during which the concentration of the drug in the blood exceeds the MIC for a specific infectious agent, compared to the entire period between drug administrations, determined in % ( $T > MIC$ ).

- For concentration-dependent antimicrobial drugs with a pronounced post-antibiotic effect (fluoroquinolones, aminoglycosides, nitroimidazoles, etc.) the ratio of the area under the pharmacokinetic curve (AUC) and MIC (AUC/MIC) and the maximum concentration of the drug (C<sub>max</sub>) and MIC (C<sub>max</sub>/MIC).

For example, the maximum efficacy of antibiotics such as ciprofloxacin, levofloxacin and ampicillin is achieved with an AUC/MIC value of 80 to 125 for gram-negative bacteria with a C<sub>max</sub>/MIC of 8–10 [5], and for penicillins, the dose will be effective with a  $T > \text{MIC}$  ratio of about 40 % to achieve a bactericidal concentration, and for cephalosporins — 65–75 % [6, 7]. Thus, the study of the pharmacokinetic profile of the active substances of drugs is an important part of research that allows choosing the optimal doses and routes of administration of the drug for the effective treatment of animals and reducing the rate of spread of antibiotic resistance.

## MATERIAL AND METHODS

The drug under study was an innovative combined antimicrobial drug in the form of an injection suspension “Amoxiyantar 150”, designed as a result of the implementation of a comprehensive project on the topic Development of Innovative Means of Protecting the Health of Farm Animals and Their Introduction into Production, the main executor of which is the FSBEI HE “ROSBIOOTEKH”, and the industrial partner is the company LLC “NVC Agrovetzashchita S-P.” The competitive advantages of the designed drug lie in its unique composition, which has no analogues in our country and abroad due to the combination of a highly effective prolonged antimicrobial agent of a wide spectrum of action (amoxicillin) with a natural component of living cells (succinic acid), providing a more effective effect on microorganisms, being capable of forming biofilms by increasing the permeability of bacterial cell membranes and antioxidant action (reference to patent No. RU2786919 C1).

### Animals

The study of the pharmacokinetics of amoxicillin was conducted on five 3-month-old Kholmogory calves and six 3-year-old Romanov sheep. All animals used in the study were clinically healthy.

When studying the pharmacokinetics of amoxicillin, control blood samples were taken from calves and sheep. After which the drug was administered intramuscularly or subcutaneously once at a dose of 15 mg of amoxicillin per 1 kg of animal body weight. After administration of the drug, blood samples were taken at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 30, 48, 54,

72, 96, 120, 144, 192 and 264 h. Blood samples were placed into test tubes with lithium heparin, and plasma was separated by centrifugation, in which the content of active substances was subsequently determined [8].

### Detection method

HPLC—MS/MS analysis was used to detect amoxicillin. Chromatographic separation was performed on a column with a reversed-phase sorbent Synergi Fusion-RP (50 mm x 2 mm; 4 μm, Phenomenex, USA). The mobile phases were a 0.5 % solution of formic acid in water and methanol. Separation was carried out in a gradient elution mode. The substance to be detected is a derivative obtained during sample preparation using pyrrolidine, having a molar mass of 436 g/mol. The final analyte is detected in the negative ionization mode with  $m/z$  435.3, and upon fragmentation gives product ions with  $m/z$  263.1, 357.2 and 340.1 [9].

## STUDY RESULTS

For the purpose of assessing the pharmacokinetics of amoxicillin in cattle and sheep after intramuscular and subcutaneous administration, a 2-compartment pharmacokinetic model was used, which ensured good agreement between the predicted values of amoxicillin concentration in blood plasma and the actually measured ones. The applicability of the 2-compartment model is explained by the ability of amoxicillin to penetrate both tissues with very intensive metabolism (liver, kidneys) and tissues with less intensive metabolism (muscle, adipose tissue), which is additionally facilitated by the relatively low (17–20 %) degree of amoxicillin binding to plasma proteins [10].

After intramuscular (IM) or subcutaneous (SC) administration of the drug to cattle and sheep, amoxicillin quickly enters the systemic bloodstream. Already 15 minutes after intramuscular administration, the average plasma concentration was 250–1139 ng/ml. Then the concentration of amoxicillin consistently increased, the time to reach the maximum concentration was 2.3–3.8 h [8].

The apparent distribution volume  $V/F$  was 2.7–5.7 L/kg. High values of the distribution volume indicate that amoxicillin intensively penetrates organs and tissues from the blood. This is critically important, since for beta-lactam antibiotics, an important condition for the implementation of the antimicrobial effect is maintaining the concentration of the antibiotic at a level exceeding the MIC [7].

Amoxicillin is highly effective against common pathogens: *M. haemolytica* (MIC 0.1–0.2 μg/ml), *P. multocida* (MIC 0.18–0.3 μg/ml), *Staphylococcus* spp. (MIC ≤ 0.25–0.5 μg/ml), *Streptococcus* spp.

(MIC  $\leq$  0.25—0.5  $\mu\text{g/ml}$ ), *T. pyogenes* (MIC  $\leq$  0.06  $\mu\text{g/ml}$ ), *Leptospira* spp. (MIC  $\leq$  0.06  $\mu\text{g/ml}$ ). The concentration of amoxicillin in the blood of cattle exceeds the MIC values of these pathogens for up to 30 hours, and for up to 24 hours in the blood of sheep after the drug administration. Considering that the administration interval for the drug under study is 48 hours, this will ensure  $T > \text{MIC}$  of at least 50 % during the course of drug administration. In addition, the values of the distribution volume suggest that amoxicillin concentrations in tissues after the distribution phase exceed blood concentrations [8].

### CONCLUSION

The study of the pharmacological profile of the combined antimicrobial drug “Amoxiyantar 150” made it possible to develop an optimal regimen for its use, ensuring absorption, distribution and prolonged action in the body of cattle and sheep for effective therapy of a wide range of diseases of bacterial etiology and reducing the rate of spread of antibiotic resistance.

### REFERENCES

1. Komarov A. A., Karabanov S. Yu., Makarov D. A., Ivanova O. E., Bogomazova A. N., Kirsanova N. A., Ryabova E. S., Timofeeva I. A. Study of resistance to antimicrobial agents of zoonotic bacteria isolated from food-producing animals and from food and feed products // KMAKh. 2019. Vol. 21. P. 37.
2. Bogomazova A., Gordeeva V., Krylova E., Soltynskaya I., Davydova E., Ivanova O., Komarov A. Mega-plasmid found worldwide confers multiple antimicrobial resistance in *Salmonella* *Infantis* of broiler origin in Russia // Inter. J. Food Microbio. 2020. V. 319. P. 108—497.
3. Drlica K. The mutant selection window and antimicrobial resistance // J. Antimicrob. Chemother. 2003. V. 52. PP. 11—17.
4. Craig W. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of MICs and men // Clin. Infect. Dis. 1998. V. 26. PP. 1—10.
5. Lacy M. K., Lu W., Xu X., Tessier P., Nicolau D., Quintiliani R., Nightingale C. Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro model of infection // Antimicrob. Agents. Chemother. 1999. V.43. P. 672—677.
6. Turnidge J. D. The pharmacodynamics of beta-lactams // Clin. Infect. Dis. 1998. V. 27. P. 10—22.
7. Veselov A. V. Amoxicillin / clavulanate: features of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the treatment of respiratory infections. Prakticheskaya pulmonologiya (Practical pulmonology). 2008. No. 4. P. 33—38.
8. Selimov R. N., Goncharova E. N., Komarov A. A., Engasheva E. S., Engashev S. V. Pharmacokinetics and dynamics of elimination of residual amounts of amoxicillin after intramuscular and subcutaneous administration to sheep // Veterinariya (Veterinary science). 2024. No. 1. P. 42—46.
9. Goncharova E. N., Gabidullina D. E., Selimov R. N., Koryakovtsev P. A., Karsakova Yu. V., Kozlov S. V., Komarov A. A., Engasheva E. S., Engashev S. V., Usha B. V., Glamazdin I. G., Udavliev D. I. HPLC—MS/MS determination of amoxicillin in blood plasma using derivatization // Sorption and chromatographic processes. 2022. Vol. 22. No. 6. P. 816—828.
10. Plumb D. C. (2011). Plumb’s veterinary drug handbook. Stockholm, Wis: PharmaVet.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**A. A. Komarov** — Doctor of Biological Sciences, Professor of the RAS, Professor of the Department of Veterinary Medicine;

**E. N. Goncharova** — Candidate of Chemical Sciences, Head of the Laboratory.

The article was submitted 09.10.2024.