

STUDYING THE TOLERABILITY OF A DRUG BASED ON AMOXICILLIN AND SUCCINIC ACID ON PIGLETS

Olesya A.I. Tokareva, PhD of Veterinary Science, Docent, orcid.org/0000-0002-5941-9506
Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia

To date, an important task is the development of medicines based on antibiotics and excipients with an active effect. Such combinations, in turn, should enhance the susceptibility of microorganisms to chemotherapeutic agents [1]. The main purpose of our experiments was to study the tolerability of a drug based on amoxicillin and succinic acid on piglets in therapeutic and fivefold doses [5]. The tests were carried out at a pig breeding complex in the Leningrad region. All selected piglets of a large white breed were quarantined for seven days, after which they were admitted to the experiment. 60 healthy piglets, two months old with an average body weight of 25 kg, were divided into 3 groups: 2 experimental and 1 control group of 20 animals each. One of the experimental groups was administered the drug with feed at a dose of 0.0175 g per kg of body weight, the second at a fivefold increased dose of 0.0875 g per kg of body weight 1 time once for 10 days. Based on the data obtained to study the tolerability of a drug based on amoxicillin and succinic acid, we found that using it with food once, for 10 days in a therapeutic 0.0175 g and in a fivefold increased dose of 0.0875 g per kg of body weight did not have a pathological effect on the body of the piglets tested. During the experiment, all animals remained alive, the indicators of the control and experimental groups were within the reference range and did not significantly differ from each other. The results obtained confirm the safety of using the drug based on amoxicillin and succinic acid in the recommended dosage regimen.

Key words: amoxicillin, succinic acid, portability, piglets.

REFERENCES

1. Komarov, A. A. Amoxicillin and succinic acid: effective drugs for protecting animal health (review) / A. A. Komarov, S. V. Engashev, E. S. Engasheva, D. I. Udavliev, M. A. Egorov, B. V. Usha, R. N. Selimov, I. G. Glamazdin // Storage and processing of agricultural raw materials. - 2021. - No. 4. - P. 98-117.
2. Kapay, N. A. Efficiency of different antibacterial drugs in the treatment of respiratory diseases in pigs / N. A. Kapay, I. M. Kugelev // Effective animal husbandry. - 2020. - No. 8. - P. 34-36.
3. Melikhov, S. V. Use of complex antibacterial drugs in poultry and livestock farming / S. V. Melikhov, V. N. Rodionov // Veterinary Science of Kuban. - 2012. - No. 6. - P. 6-8.
4. Sein, O. B. Complex drug for correction of metabolism and non-specific resistance in animals / O. B. Sein, K. B. Kerimov // Bulletin of the Kursk State Agricultural Academy. - 2020. - No. 5. - P. 141-147.
5. Tokareva, O. A. Study of the effectiveness of a drug based on amoxicillin and succinic acid for colibacillosis in piglets / O. A. Tokareva, S. V. Engashev, E. S. Engasheva, A. N. Tokarev // Issues of legal regulation in veterinary medicine. - 2024. - No. 2. - P. 93-97.
6. Shakhmardanova, S. A. Preparations of succinic and fumaric acids as means of prevention and therapy of various diseases / S. A. Shakhmardanova, O. N. Gulevskaya, Ya. A. Khananashvili, A. V. Zelenskaya, D. A. Nefedov, P. A. Galenko-Yaroshevsky // Journal of Fundamental Medicine and Biology. - 2016. - No. 3. - P. 16-30.

УДК 615.033.1:636.4

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2024.3.98

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРЕПАРАТА АМОКСИЯНТАРЬ В ОРГАНИЗМЕ СВИНЕЙ

Енгашев С.В.¹, д-р.ветеринар.наук, проф., академик РАН, orcid.org/0000-0002-7230-0374

Комаров А.А.², д-р.биол.наук, проф., профессор РАН, orcid.org/0000-0003-2799-6760

Лунегов А.М.³, канд.ветеринар.наук, доц., orcid.org/0000-0003-4480-9488

Хлебалина А.С.⁴, orcid.org/0009-0001-7660-7904

¹ООО «Научно-внедренческий центр Агроветзащита», Россия;

²Московский государственный университет пищевых производств» (РОСБИОТЕХ), Россия;

³Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Россия;

⁴«Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института птицеводства» (ВНИВИП) - филиал Федерального научного центра «Всероссийский научно-технологический институт птицеводства» ВНИТИП, Россия;

РЕФЕРАТ

Аннотация. В статье представлены результаты фармакокинетических исследований препарата Амоксиантарь в организме свиней. Полученные результаты свидетельствуют, что амоксициллин распределяется по тканям животных, обеспечивая терапевтические концентрации в исследуемой дозировке, обеспечивая эффективное распределение в органах и тканях организма свиней, а также подтверждают биодоступность янтарной кислоты с высокой концентрацией в плазме крови в среднем до двух часов. По результатам определения динамики выведения остаточных количеств амоксициллина, он был выявлен только у одного животного в почках в концентрации 54,9 мкг/кг и в мышечной ткани в концентрации 25,2 мкг/кг. В остальных образцах тканей свиней, полученных через двое суток после применения препарата, а также во всех образцах тканей свиней, полученных с шестого дня по 18 сутки после применения препарата, амоксициллин не был обнаружен.

Ключевые слова: Амоксиантарь, амоксициллин, янтарная кислота, остаточные количества, фармакокинетика, свиньи.

ВВЕДЕНИЕ

Фармако-токсикологические исследования

новых лекарственных средств включают исследования не только фармакодинамики, но и фар-

макокинетические исследования. В особенности эти исследования должны включать описание методов определения остаточных количеств действующих веществ, достигающих системного кровотока, в продукции животного происхождения после применения исследуемого лекарственного средства [4].

В зависимости от вида животного, продуктов животного происхождения, исследования фармакокинетики лекарственных средств направлены на изучение максимальной концентрации лекарственных веществ в плазме крови, с учетом временного интервала нахождения в плазме, распределения их в организме и влияния на органы и системы экспериментальных животных, а также пути сроков выведения из организма [1, 2, 3, 5, 6].

Нашей целью были фармакокинетические исследования препарата Амоксиантарь на целевых видах животных – свиньях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили свиньи породы ландрас и дюрок, возраста 3-4 месяца, массой тела от 23 до 42 кг в количестве 37 голов (табл. 1).

Животные содержались согласно нормам зоогигиенических условий, температура в помещении в среднем составляла 21,5°C, относительная влажность не превышала 70%. Подопытные свиньи были клинически здоровыми, кормление осуществлялось комбикорм СПК-5, составленного с учетом возраста свиней.

Фармакокинетические исследования изучались на 6 животных, исследования динамики выведения препарата Амоксиантарь изучались на 31 животном.

Для изучения фармакокинетики у свиней отбирали кровь до введения препарата Амоксиантарь, а также после введения через 15 минут; 30 минут; 45 минут; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 48 часов. Препарат вводили перорально однократно в дозе 17,5 мг/кг массы тела.

Для изучения динамики выведения остаточных количеств действующих веществ препарата в органах и тканях у свиней отбирали мышцы, печень, почки, жир с кожей до введения препарата Амоксиантарь у одного контрольного животного, а также через двое, шесть, восемь, десять, 15, 18 суток от 5 животных одновременно. Препарат вводили перорально в дозе 35 мг/кг массы тела

один раз в день, пять дней, с интервалом в 24 часа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакокинетические исследования исследуемого лекарственного препарата Амоксиантарь изучали по концентрациям амоксициллина и янтарной кислоты. Результаты измерений концентрации амоксициллина в плазме крови свиней представлены в таблице 2.

Полученные результаты свидетельствуют, что амоксициллин распределяется по тканям животных, обеспечивая терапевтические концентрации в исследуемой дозировке, обеспечивая эффективное распределение в органах и тканях организма свиней.

Биодоступность янтарной кислоты при энтеральном применении препарата Амоксиантарь представлена в таблице 3.

Полученные результаты подтверждают биодоступность янтарной кислоты с высокой концентрацией в плазме крови в среднем до двух часов.

По результатам определения динамики выведения остаточных количеств амоксициллина, он был выявлен только у одного животного в почках в концентрации 54,9 мкг/кг и в мышечной ткани в концентрации 25,2 мкг/кг. В остальных образцах тканей свиней, полученных через двое суток после применения препарата, а также во всех образцах тканей свиней, полученных с шестого дня по 18 сутки после применения препарата, амоксициллин не был обнаружен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам фармакокинетического исследования можно сделать вывод, что при однократном введении препарата Амоксиантарь, амоксициллин, входящий в состав препарата, циркулирует в крови до 10 часов и распределяется по тканям животного, с сохранением терапевтической концентрации и также отмечена биодоступность янтарной кислоты, что подтверждается увеличением уровня янтарной кислоты в плазме крови после введения препарата в течение 1,5 – 2 часов. По результатам изучения динамики выведения остаточных количеств действующих веществ препарата Амоксиантарь, убой свиней следует осуществлять не раньше, чем через шесть суток после последнего приема препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева, Н. Л. Фармакокинетические параметры D-глюцитолы у лабораторных животных в

Таблица 1.

Сведения об экспериментальных свиньях

Показатель	Вид исследования	
	Изучение фармакокинетики препарата на свиньях	Изучение динамики выведения остаточных количеств действующих веществ препарата из органов и тканей свиней
Пол	♂	♂
Порода	ландрас / дюрок	ландрас / дюрок
Возраст	3-4 мес.	3 мес.
Масса	35-42 кг	23-28 кг
Количество	6	31

Таблица 2.

Содержание амоксициллина в плазме крови свиней при однократном пероральном введении препарата Амоксиантарь в дозе 17,5 мг препарата/кг, нг/мл

Временной интервал исследований	Животное №1 (инд.№ 3372)	Животное №2 (инд.№ 3378)	Животное №3 (инд.№ 3349)	Животное №4 (инд.№ 3672)	Животное №5 (инд.№ 3674)	Животное №6 (инд.№ 3676)
до введения	< НПКО *	< НПКО	< НПКО	< НПКО	< НПКО	< НПКО
15 мин	565.9	537	298.5	1374.0	637.1	1190.4
30 мин	1717.2	1791.2	3175	1646.0	1732.8	5513.7
45 мин	2494.8	2298.4	4312.8	2457.0	2114.6	6986.9
1 ч	2519.4	3357.8	5001.4	2512.0	2379.4	7026.9
1,5 ч	2423.4	3266.2	5896.8	4545.0	1629.9	5523.4
2 ч	2120.0	2818.8	4366.0	4320.0	1304.8	4247.0
3 ч	1889.6	1965.8	2187.6	2581.0	929.0	1878.8
4 ч	1212.4	1512.4	1016.9	968.1	628.2	996.4
6 ч	429.7	256.0	127.5	113.4	143.4	153.0
8 ч	29.5	64.1	35.6	76.5	35.6	38.2
10 ч	< НПКО	16.9	14.1	17.6	< НПКО	< НПКО
12 ч	< НПКО	< НПКО	< НПКО	< НПКО	< НПКО	< НПКО
24 ч	< НПКО	< НПКО	< НПКО	< НПКО	< НПКО	< НПКО
48 ч	< НПКО	< НПКО	< НПКО	< НПКО	< НПКО	< НПКО

*НПКО амоксициллина в плазме крови = 10 нг/мл

Таблица 3.

Содержание янтарной кислоты в плазме крови свиней при однократном пероральном введении препарата Амоксиантарь в дозе 17,5 мг препарата/кг, нг/мл

Временной интервал исследований	Животное №1 (инд.№ 3372)	Животное №2 (инд.№ 3378)	Животное №3 (инд.№ 3349)	Животное №4 (инд.№ 3672)	Животное №5 (инд.№ 3674)	Животное №6 (инд.№ 3676)
до введения	1231.2	841.6	894.6	1251.2	1210.0	1244.8
15 мин	1942.2	2357.7	1899.8	1211.3	1350.5	2570.3
30 мин	1563.5	2064.0	1174.5	1701.8	1752.7	2056.3
45 мин	1778.7	1701.3	1349.6	1432.9	2297.4	2625.4
1 ч	1800.2	2357.2	1266.5	1407.5	2272.2	1885.1
1,5 ч	1448.5	1477.0	1054.0	940.9	1664.4	1811.6
2 ч	1716.9	1393.4	951.3	993.0	1120.5	1285.1
3 ч	1084.0	1068.6	826.7	895.2	1158.7	1050.3
4 ч	997.5	1123.6	741.5	1103.6	995.4	649.1
6 ч	887.9	857.1	831.2	969.5	705.1	769.3
8 ч	733.0	1119.0	681.9	1000.0	1070.8	1161.3
10 ч	1159.0	1044.8	821.0	1017.1	824.8	800.4
12 ч	1274.1	1137.2	845.7	910.7	547.3	983.0
24 ч	1292.1	1455.0	666.6	976.9	605.5	1174.8
48 ч	1322.3	949.7	1003.6	1213.1	703.6	1294.4

контексте оценки функционального состояния печени / Н. Л. Андреева, В. С. Понамарев, П. С. Погодаева, А. В. Кострова // Международный вестник ветеринарии. – 2024. – № 1. – С. 91-98. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2024.1.91.

2. Головин, В. В. Исследование фармакокинетики доксициклина и линкомицина в организме цыплят и поросят после однократного применения препарата «Линдокс» / В. В. Головин, С. В. Абрамов, А. В. Балышев [и др.] // Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка : материалы Международной научно-практической конференции, Витебск, 02–04 ноября 2023 года. – Витебск: Учреждение образования "Витебская ордена "Знак Почета" государственная академия ветеринарной медицины", 2023. – С. 77-81.

3. Лигидова, М. М. Изучение фармакокинетики действующих веществ препарата "Энтриким"

при применении его животным / М. М. Лигидова, Е. А. Толстова, А. М. Семиволос [и др.] // Аграрный научный журнал. – 2022. – № 8. – С. 47-49. – DOI 10.28983/asj.y2022i8pp47-49.

4. Приказ МСХ РФ от 27 июля 2023 года №648 «Об утверждении порядка формирования регистрационного досье на лекарственный препарат для ветеринарного применения и требований к документам в его составе, а также порядка представления документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для ветеринарного применения в целях государственной регистрации»].

5. Селимов, Р. Н. Фармакокинетика и динамика выведения остаточных количеств амоксициллина при внутримышечном и подкожном введении овцам / Р. Н. Селимов, Е. Н. Гончарова, А. А. Комаров [и др.] // Ветеринария. – 2024. – № 5. – С.

42-46. – DOI 10.30896/0042-4846.2024.27.5.42-46.
6. Яновская, Е. А. Фармакокинетика дигидро-
кверцетина после однократного и повторного
введения крысам / Е. А. Яновская, Г. А. Фрелих,

А. П. Лакеев, В. А. Яновский // Бюллетень экс-
периментальной биологии и медицины. – 2023. – Т.
176, № 12. – С. 715-718. – DOI 10.47056/0365-
9615-2023-176-12-715-718.

PHARMACOKINETICS OF THE DRUG AMOXYANTAR IN PIGS

S.V. Engashev¹, Dr.Habil. in Veterinary Sciences, Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, orcid.org/0000-0002-7230-0374

A.A. Komarov², Dr.Habil. in Biological Sciences, Prof., Professor of the Russian Academy of Sciences, orcid.org/0000-0003-2799-6760

A.M. Lunegov³, PhD of Veterinary Sciences, Docent, orcid.org/0000-0003-4480-9488

A.S. Khlebalina⁴, orcid.org/0009-0001-7660-7904

¹ LLC "Scientific and innovation center Agrovetzashchita", Russia

² Moscow State University of Food Production (ROSBIOTECH), Russia

³ Sankt-St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia

⁴ "All-Russian Scientific Research Veterinary Institute of Poultry Farming" (VNIVIP) - branch of the Federal Scientific Center "All-Russian Scientific and Technological Institute of Poultry Farming" VNITIP, Russia

The article presents the results of pharmacokinetic studies of the drug Amoxiyantar in pigs. The results obtained indicate that amoxicillin is distributed throughout the tissues of animals, providing therapeutic concentrations in the studied dosage, ensuring effective distribution in the organs and tissues of the body of pigs, and also confirm the bioavailability of succinic acid with a high concentration in the blood plasma for an average of two hours. Based on the results of determining the dynamics of excretion of residual amounts of amoxicillin, it was detected in only one animal in the kidneys at a concentration of 54.9 µg/kg and in muscle tissue at a concentration of 25.2 µg/kg. In the remaining tissue samples of pigs obtained two days after application of the drug, as well as in all tissue samples of pigs obtained from the sixth day to the 18th day after application of the drug, amoxicillin was not detected.

Key words: Amoxicyantar, amoxicillin, succinic acid, residual amounts, pharmacokinetics, pigs.

REFERENCES

1. Andreeva, N. L. Pharmacokinetic parameters of D-glucitol in laboratory animals in the context of assessing the functional state of the liver / N. L. Andreeva, V. S. Ponamarev, P. S. Pogodaeva, A.V. Kostrova // International Bulletin of Veterinary Medicine. - 2024. - No. 1. - pp. 91-98. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2024.1.91.
2. Golovin, V. V. Investigation of the pharmacokinetics of doxycycline and lincomycin in the body of chickens and piglets after a single application of the drug "Lindox" / V. V. Golovin, S. V. Abramov, A.V. Balyshov [et al.] // Actual problems of treatment and prevention of diseases of young animals : materials of the International scientific and practical conference, Vitebsk, November 02-04 In 2023. – Vitebsk: Educational institution "Vitebsk Order "Badge of Honor" State Academy of Veterinary Medicine", 2023. – pp. 77-81.
3. Ligidova, M. M. Studying the pharmacokinetics of the active substances of the drug "Entrikim" when applied to animals / M. M. Ligidova, E. A. Tolstova, A.M. Semivolos [et al.] // Agrarian Scientific Journal. – 2022. – No. 8. –

pp. 47-49. – DOI 10.28983/asj.y2022i8pp47-49.

4. Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation dated July 27, 2023 No. 648 "On approval of the procedure for forming a registration dossier for a medicinal product for veterinary use and the requirements for documents in its composition, as well as the procedure for submitting documents from which a registration dossier for a medicinal product for veterinary use is formed for state registration purposes".

5. Selimov, R. N. Pharmacokinetics and dynamics of excretion of residual amounts of amoxicillin during intramuscular and subcutaneous administration to sheep / R. N. Selimov, E. N. Goncharova, A. A. Komarov [et al.] // Veterinary medicine. – 2024. – No. 5. – pp. 42-46. – DOI 10.30896/0042-4846.2024.27.5.42-46.

6. Yanovskaya, E. A. Pharmacokinetics of dihydroquercetin after single and repeated administration to rats / E. A. Yanovskaya, G. A. Frelich, A. P. Lakeev, V. A. Yanovsky // Bulletin of Experimental Biology and medicine. - 2023. - Vol. 176, No. 12. - pp. 715-718. – DOI 10.47056/0365-9615-2023-176-12-715-718.

По заявкам ветспециалистов, граждан, юридических лиц проводим консультации, семинары по организационно-правовым вопросам, касающихся содержательного и текстуального анализа нормативных правовых актов по ветеринарии, практики их использования в отношении планирования, организации, проведения, ветеринарных мероприятий при заразных и незаразных болезнях животных и птиц.

Консультации и семинары могут быть проведены на базе Санкт-Петербургского университета ветеринарной медицины или с выездом специалистов в любой субъект России.

**Тел/факс (812) 365-69-35, Моб. тел.: 8(911) 913-85-49,
e-mail: 3656935@gmail.com**