10. Shabunin S.V. Using biferon-b for the prevention of mastitis in cow / S.V. Shabunin, A. Pashentsev, N.T. Klimov, V.I. Morgunova, V.A. Gritsyuk // BIO Web of Conferences. International Scientific-Practical Conference "Agriculture and Food Security: Technology, Innovation, Markets, Human Resources" (FIES 2019). 2020. – P. 00099.

DOI: 10.48612/v7kz-2men-rtkk
УДК 619:615.33

РАЗРАБОТКА И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ВЕТЕРИНАРНОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Кастарнова Елена Сергеевна[1], канд. биол. наук
Оробец Владимир Александрович[2], д-р. вет. наук
[1]ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ставрополь, Российская Федерация
[2]ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», г. Ставрополь, Российская Федерация

Разработаны антибактериальные препараты ветеринарного назначения и изучена их фармакокинетическая характеристика. Было установлено, что разработанные препараты на основе экзосомальных и хитозановых наночастиц обладают рядом преимуществ перед существующими аналогами, а именно пролонгированностью и выраженной селективностью к легочной ткани, что предопределяет однократное применение антибактериальных препаратов при терапии легочной патологии животных.

Ключевые слова: антибиотики; азитромицин; селективность; экзосомы; хитозан; фармакокинетика

DEVELOPMENT AND PHARMACOKINETIC CHARACTERISTICS OF VETERINARY ANTIBACTERIAL DRUGS

Kastarnova Elena Sergeevna[1], PhD Biol. Sci.
Orobets Vladimir Aleksandrovich[2], Dr. Vet. Sci.
[1]Stavropol Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Stavropol, Russian Federation
[2]The Stavropol State Agrarian University, Stavropol, Russian Federation

Antibacterial drugs for veterinary use were developed and the pharmacokinetic characteristics were studied. It was found that the developed drugs based on exosomal and chitosan nanoparticles have a number of advantages over existing analogues, such as, prolongation and pronounced selectivity to lung tissue, which determines the single use of antibacterial drugs in the treatment of pulmonary pathology in animals.

Keywords: antibiotics; azithromycin; selectivity; exosomes; chitosan; pharmacokinetics

Разработка антибактериальных препаратов ветеринарного назначения с повышенной селективностью является актуальным направлением фармакологии [1-5].

Методика исследований. В период с 2015 по 2020 годы на базе кафедры терапии и фармакологии Ставропольского ГАУ и лаборатории биохимии Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора проводилась работа по разработке селективных антибактериальных препаратов на основе экзосомальных и хитозановых наночастиц.

Азитромицин инкорпорировали в экзосомальные частицы (препарат «Экзазит») посредством электропорационного инкубирования. Методом динамического светорассеяния на лазерном корреляционном спектрометре (анализатор NANO-flex, Microtrac, США) определяли размерные характеристики экзосомальных частиц. Методом УФ-спектрофотометрии определяли концентрацию азитромицина, рассчитывали степень

включения азитромицина (таблица 1). Азитромицин к наночастицам хитозана (препарат «Хитазит») прикрепляли посредством модифицированной ионной кросс-сшивки Calvo et al. (1997).

С целью определения фармакинетического профиля разработанных препаратов было сформированно 10 групп (5 групп для оценки экзосомального, 5 групп для хитозанового препаратов) белых мышей по 70 животных в каждой. Препарат вводили внутримышечно в дозе 0,01, 0,03, 0,05, 0,07 и 0,09 мл/кг. Взятие проб плазмы крови и легочной ткани проводили через 30 мин, 1, 3, 6, 12, 24 ч и 2, 3, 4, 5, 8, 11, 14, 18 суток.

Результаты исследований и их обсуждение. Среднее значение диаметра экзосомальных и хитозановых частиц в препаратах составило 91,36±15,3 и 100,41 ± 50,64 нм соответственно. Данные проточной цитометрии экспериментальных образцов препаратов, содержащих наночастицы с включенным антибиотиком, свидетельствуют об относительной гомогенности полученных дисперсий. Эффективность включения азитромицина в экзосомальные частицы составила 77,4 %, а в наночастицы хитозана – 86,6 %.

Таблица 1 – Усредненные исследованные характеристики суспензий экзосом

Исследуемый параметр	Среднее значение (n = 3)
Средний диаметр экзосом, нм	91,36±15,3
Средний диаметр экзосом при хранении (7 дней, 20 °С), нм	103,19±21,1
Агрегативная устойчивость (стабильность), дни	8,12 ± 1,5
Концентрация азитромицина, мг/мл	50,53±0,09
Степень включения препарата, %	77,4

При изучении фармакокинетических свойств разработанных препаратов установлено, что их оптимальная терапевтическая концентрация составляла в дозе 0,05 мл/кг. Минимальная подавляющая концентрация в плазме крови отмечалась через 0,5 ч, достигая максимального уровня, и сохранялась при введении экзосомального препарата на протяжении 6, а при введении хитозанового препарата 8 суток (рис. 1).

При этом минимальная подавляющая концентрация в легочной ткани отмечалась через 12 ч, достигая максимального уровня на 5-е сутки, и сохранялась на протяжении 14 суток (рис. 2).

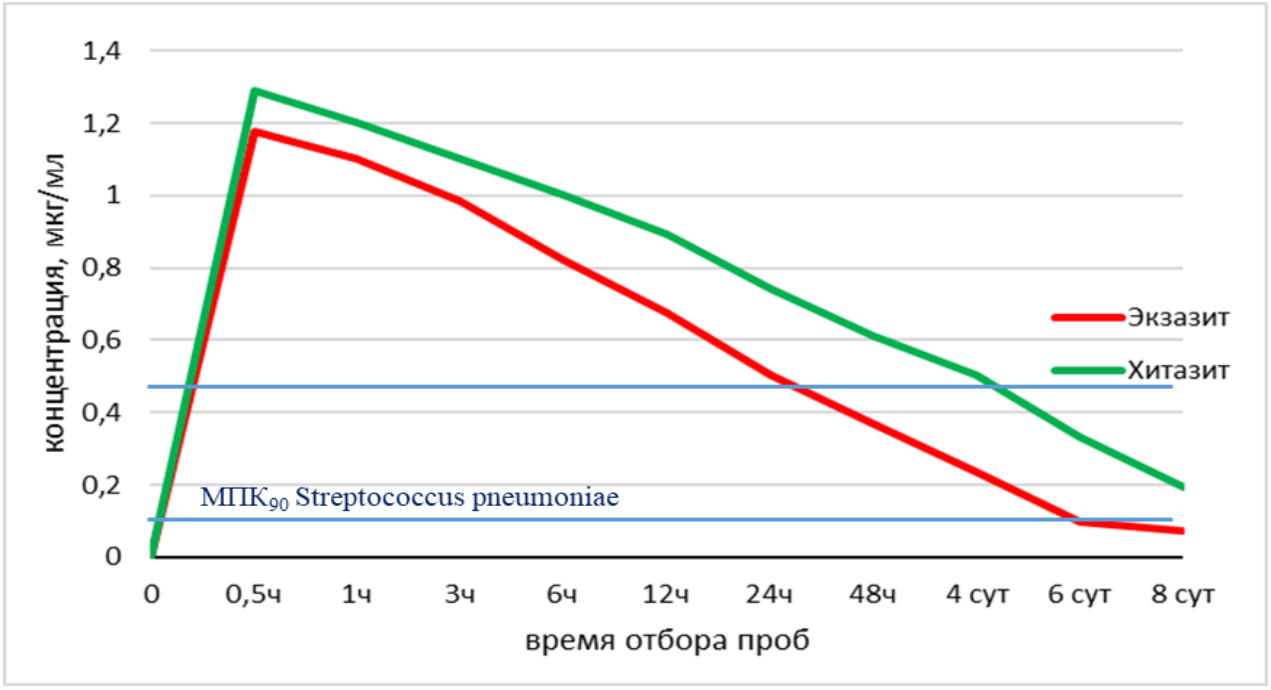

Рисунок 1 – Динамика концентрации препаратов «Экзазит» и «Хитазит» в плазме крови

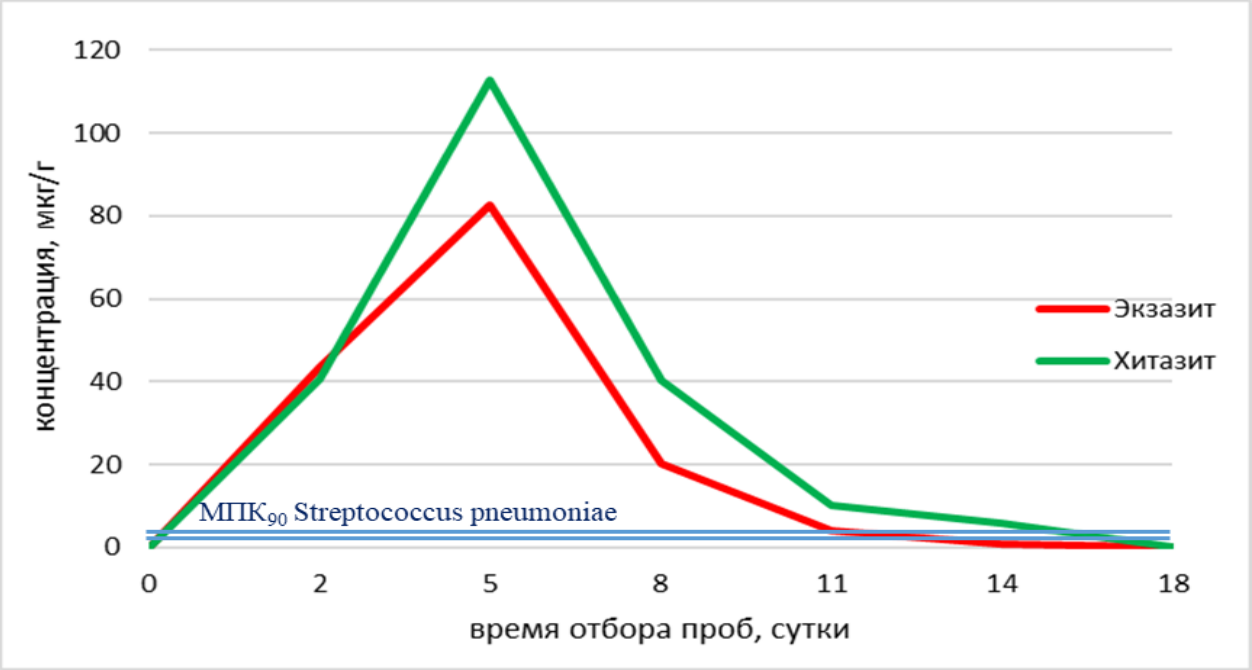

Рисунок 2 – Динамика концентрации препаратов «Экзазит» и «Хитазит»

Установлена возможность однократного применения препарата при антибактериальной терапии патологии легких животных, так как терапевтическая концентрация антибиотика в легочной ткани сохраняется в течение 14 суток. При этом спустя 14 суток после введения препаратов «Экзазит» и «Хитазит» их внутрилегочная концентрация составляет 0,823 и 5,823 мкг/г, что намного больше, чем $МПК_{90}$ для большинства патогенов.

Выводы. Таким образом, разработаны селективные препараты на основе экзосомальных («Экзазит») и хитозановых («Хитазит») наночастиц, проведен анализ их физико-химических и фармакокинетических свойств. Посредством фармакокинетических исследований, проведенных на белых мышах, установлено, что при введении препаратов «Экзазит» и «Хитазит» максимальная концентрация антибиотика в легочной ткани превышает плазменные показатели в 70 и 91 раз соответственно и разработанные препараты «Экзазит» и «Хитазит» обладают селективностью к легочной ткани.

Список литературы

1. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. / А.Н. Миронов. – М.: Гриф и К. 2012. – 944 с.

2. Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных. – Режим доступа: https://www.begalacts.ru/

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». – Режим доступа: https://www.begalacts.ru/

4. Приказ Минсельхоза России № 101 от 06.03.2018 «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».

5. Novel Hydrophilic Chitosan-Polyethylene Oxide Nanoparticles as Protein Carriers / P. Calvo, C. Remuñán-López, J.L. Vila-Jato and M.J. Alonso // Journal of Applied Polymer Science. 1997. – Vol. 63. – P. 125-132.