

Научная статья

УДК 619.615.033

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-432-438>

Фармакокинетика празиквантела и моксидектина в организме собак после применения гельмимакса

Александр Анатолиевич Смирнов¹, Владимир Олегович Бондаренко²,
Наталья Игоревна Соболева³, Олег Александрович Махлис⁴, Алексей Сергеевич Чагин⁵

¹ ООО «АПИ-САН», Москва, Россия

²⁻⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ «ВГНКИ»), Москва, Россия

⁵ ООО «БИОКОНСАЛТИНГ», Екатеринбург, Россия

¹ info@apicenna.ru

² v.bondarenko@vgnki.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2086-6202>

³ n.soboleva@vgnki.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2558-4113>

⁴ o.mahlis@vgnki.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5594-0102>

⁵ alex@bioconsulting.ru

Аннотация

Цель исследований – изучение фармакокинетики празиквантела и моксидектина в организме собак после применения гельмимакса.

Материалы и методы. Исследования фармакокинетики гельмимакса проводили на 8 взрослых собаках самцах массой тела 15–35 кг разных пород в возрасте от 2 до 5 лет. Гельмимакс вводили перорально натошак с небольшим количеством корма в дозе 5 мг/кг по празиквантелу и 0,25 мг/кг по моксидектину из расчета 1 таблетка на 10 кг массы тела. Отбор крови проводили через различные временные интервалы после введения. Отобранную кровь подвергали пробоподготовке: осаждение форменных элементов, белков, твердофазная экстракция, микрофильтрация. Анализ и детектирование действующих компонентов проводили методом ВЭЖХ МС/МС. Определение действующих веществ в плазме крови проводили по разработанной методике, которая прошла валидацию. Перед измерением осуществляли калибровку прибора.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований были рассчитаны фармакокинетические показатели празиквантела и моксидектина. Максимальная концентрация составила 0,240 и 0,130 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации 2,15 и 1,48 ч, период полувыведения 8,41 и 3,61 ч для моксидектина и празиквантела соответственно.

Ключевые слова: празиквантел, моксидектин, фармакокинетика, гельмимакс

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует

Для цитирования: Смирнов А. А., Бондаренко В. О., Соболева Н. И., Махлис О. А., Чагин А. С. Фармакокинетика празиквантела и моксидектина в организме собак после применения гельмимакса // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16. № 4. С. 432–438.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-432-438>

© Смирнов А. А., Бондаренко В. О., Соболева Н. И., Махлис О. А., Чагин А. С., 2022



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
The content is available under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Original article

Praziquantel and Moxidectin pharmacokinetics in dogs after Helmimax administration

Alexandr A. Smirnov¹, Vladimir O. Bondarenko², Natalia I. Soboleva³,
Oleg A. Makhlis⁴, Alexei S. Chagin⁵

¹ API-SAN LLC, Moscow, Russia

^{2,4} Federal State Budgetary Institution "The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality" (FGBU "VGNKI"), Moscow, Russia

⁵ BIOCONSULTING LLC, Yekaterinburg, Russia

¹ info@apicenna.ru

² v.bondarenko@vgnki.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2086-6202>

³ n.soboleva@vgnki.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2558-4113>

⁴ o.mahlis@vgnki.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5594-0102>

⁵ alex@bioconsulting.ru

Abstract

The purpose of the research is to study Praziquantel and Moxidectin pharmacokinetics in dogs after Helmimax administration.

Materials and methods. Helmimax pharmacokinetics was studied on 8 adult male dogs of different breeds aged 2 to 5 years and weighing 15–35 kg. Helmimax was administered orally in the fasted state with a small amount of feed at a dose of 5 mg/kg for Praziquantel and 0.25 mg/kg for Moxidectin at the rate of 1 tablet per 10 kg of body weight. Blood was sampled at various periods after the administration. The collected blood underwent sample processing: formed element and protein precipitation, solid-phase extraction, and microfiltration. The active components were analyzed and detected by the HPLC-MS/MS. Active substances in the blood plasma were determined according to the developed technique which had been validated. The device was calibrated before the measurement.

Results and discussion. As a result of the studies, the Praziquantel and Moxidectin pharmacokinetic parameters were calculated. The maximum concentration was 0.240 and 0.130 µg/mL, the time-to-peak concentration was 2.15 and 1.48 hours, and the elimination half-life was 8.41 and 3.61 hours for Moxidectin and Praziquantel, respectively.

Keywords: Praziquantel, Moxidectin, pharmacokinetics, Helmimax

Financial Disclosure: none of the authors has financial interest in the submitted materials or methods.

There is no conflict of interests

For citation: Smirnov A. A., Bondarenko V. O., Soboleva N. I., Makhlis O. A., Chagin A. S. Praziquantel and Moxidectin Pharmacokinetics in dogs after Helmimax administration. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2022; 16(4): 432–438. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-432-438>

© Smirnov A. A., Bondarenko V. O., Soboleva N. I., Makhlis O. A., Chagin A. S., 2022

Введение

Празиквантел – соединение группы пирозинизохинолинов; активен в отношении желудочно-кишечных цестод на всех стадиях развития. Повышая проницаемость клеточных мембран паразита для ионов кальция (Ca²⁺), вызывает деполяризацию мембран, сокращение мускулатуры и разрушение тегумента, что приводит к гибели гельминтов

и способствует их выведению из организма животного. Соединение быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 1–3 ч, обратимо связывается с белками сыворотки крови (70–80%), частично метаболизируется в печени, реэкскретируется в кишечник, выводится из организма, в основном, с мочой (до 80%) в течение 24 ч.

При исследовании фармакокинетики празиквантела на 6 биглях после перорального введения в дозе 5 мг/кг массы тела [4] установлено, что C_{max} составила $0,49 \pm 0,26$ мкг/мл, T_{max} – $1,33 \pm 0,58$ ч, MRT $3,76 \pm 0,98$ ч, AUC_{total} – $2,06 \pm 1,63$ (нг*ч/мл). У собак после перорального применения грейпфрутового сока площадь под кривой может увеличиваться на 150–200% [9, 5]. Период полураспада в плазме составляет 30 мин, следовательно, глистогонное действие непродолжительно, и отсутствует остаточное действие [5].

Моксидектин относится к макроциклическим лактонам, получаемым из продуктов ферментации почвенных организмов *Streptomyces cyaneogriseus*. Применяется системно и контактно против широкого спектра экзо- и эндопаразитов [6].

Моксидектин обладает антипаразитарным эффектом при нематодозах и арахноэнтомозах. Основной его мишенью являются глутаматчувствительные хлорные каналы, а также рецепторы гаммааминомасляной кислоты. Изменение тока ионов хлора нарушает проведение нервных импульсов, что приводит к параличу и гибели паразита.

При изучении фармакокинетики моксидектина 8 биглям каждого пола задавали препарат перорально в дозе 250 мкг/кг массы тела [8]. C_{max} составила $234,0 \pm 64,3$ нг/мл, T_{max} – $2,0 \pm 1,0$ ч, AUC_{total} – $11,8 \pm 2,3$ нг*ч/мл.

При изучении фармакодинамики на крысах установлено, что через 24, 48 и 72 ч после применения моксидектина 92–95% моксидектина было обнаружено в фекалиях, менее 0,7% – в моче, в выдыхаемом воздухе моксидектин не был обнаружен [7].

Цель работы – изучение фармакокинетики празиквантела и моксидектина в организме собак после применения гелмимакса.

Материалы и методы

Гелмимакс вводили перорально натошак с небольшим количеством корма в дозе 5 мг/кг по празиквантелу и 0,25 мг/кг по моксидектину из расчета 1 таблетка на 10 кг массы тела.

Отбор крови проводили через различные временные интервалы после введения (табл. 1). Отобранную кровь подвергали пробоподготовке: осаждение форменных элементов, белков, твердофазная экстракция, микрофльтрация.

Анализ и детектирование действующих компонентов проводили методом ВЭЖХ МС/МС.

Таблица 1 [Table 1]

Точки отбора крови у собак
[Blood collection points in dogs]

Номер точки [Point number]	Время после введения, ч [Time after administration, h]
1	0,25
2	0,5
3	0,75
4	1,0
5	1,33
6	1,66
7	2,0
8	2,5
9	3,0
10	4,0
11	8,0
12	12
13	24
14	36
15	72
16	144
17	288
18	432
19	576
20	720

По полученным данным вычисляли такие показатели, как:

- площадь под кривой «концентрация-время» – AUC_t , мкг/мл.ч;
- площадь под кривой «концентрация-время» в пределах от 0 до ∞ – AUC_{∞} , мкг/мл.ч;
- среднее время пребывания молекулы ДВ в организме, (мкг·ч²)/мл
- максимальная концентрация вещества в крови, мкг/мл;
- время достижения максимальной концентрации, ч;
- период полувыведения, ч;
- константа элиминации, 1/ч;
- константа абсорбции, 1/ч;
- кажущийся объем распределения, л (Vd);
- клиренс (Cl), л/ч.

Индивидуальные значения площади под кривыми «концентрация-время» – AUC (как в пределах длительности наблюдения за концентрацией лекарственного средства – AUC_t ,

так и в пределах от 0 до ∞ – AUC_{∞}), максимальной концентрации (C_{max}) и времени ее достижения (t_{max}) оценивали внемоделными методами по данным «концентрация-время», установленным у каждого испытуемого для каждого из изучаемых веществ. Значения параметров C_{max} и t как наибольшее из измеренных значений концентрации и соответствующее время наблюдаемого максимума. Величину AUC_t рассчитывали при помощи метода обычных или логарифмических трапеций; нами данный параметр был рассчитан методом обычных трапеций. Значения AUC_{∞} определяли по формуле: $AUC_{\infty} = AUC_t + C_t / kel$ где C_t и kel – расчетные значения концентрации лекарственного средства в последней пробе и константы элиминации, соответственно [1]. Параметр St определяли графическим методом, константу элиминации (kel) – методом вычисления тангенса угла кривой зависимости натурального логарифма концентрации от времени «lnC-t»; кривую стро-

или по концентрациям, полученным после достижения максимума, т. е. в той части, где доминируют процессы выведения препарата из кровотока над процессами его поступления [3]. Кажущийся объем распределения препарата в крови рассчитывали, как отношение дозы к начальной концентрации препарата в крови при внутривенном введении, при внутримышечном и внутривенном введении – к максимальной концентрации препарата в крови. Клиренс (Cl) рассчитывали, как произведение константы элиминации на кажущийся объем распределения [2].

Определение действующих веществ в плазме крови проводили по разработанной методике, которая прошла валидацию. Перед измерением осуществляли калибровку прибора.

Результаты и обсуждение

Фармакокинетические параметры исследуемых препаратов, полученные в ходе исследования, приведены в таблице 2 и на рисунках 1 и 2.

Таблица 2 [Table 2]

Фармакокинетические параметры действующих веществ при пероральном введении собакам гелмимакса [Pharmacokinetic parameters of active substances administered orally to dogs with Helmimax]

Параметр [Parameter]		Значение параметра для [Parameter value for]	
		моксидектина [Moxidectin]	празиквантела [Praziquantel]
1	2	3	4
Площадь под кривой «концентрация-время» [Area under the curve "concentration-time"] – AUC_t	Среднее значение [Mean]	2,93	0,62
	Станд. отклонение [Standard deviation]	0,55	0,09
	Коэф. вариации, % [The coefficient of variation, %]	18,92	15,21
Площадь под кривой «концентрация-время» в пределах от 0 до ∞ [Area under the curve "concentration-time" ranging from 0 to ∞] – AUC_{∞}	Среднее значение [Mean]	2,93	0,62
	Станд. отклонение [Standard deviation]	0,55	0,09
	Коэф. вариации, % [The coefficient of variation, %]	18,92	15,21
Максимальная концентрация вещества в крови, мкг/мл [The maximum concentration of the substance in the blood, mcg/ml]	Среднее значение [Mean]	0,240	0,13
	Станд. отклонение [Standard deviation]	0,016	0,03
	Коэф. вариации, % [The coefficient of variation, %]	6,597	21,41
Время достижения максимальной концентрации, ч [Time to reach maximum concentration, h]	Среднее значение [Mean]	2,15	1,48
	Станд. отклонение [Standard deviation]	0,32	0,76
	Коэф. вариации, % [The coefficient of variation, %]	14,72	51,67
Период полувыведения, ч [Half-life, h]	Среднее значение [Mean]	8,41	3,61
	Станд. отклонение [Standard deviation]	1,25	1,26
	Коэф. вариации, % [The coefficient of variation, %]	14,82	34,87
Константа элиминации, 1/ч [Elimination constant (kel), 1/h]	Среднее значение [Mean]	0,075	0,178
	Станд. отклонение [Standard deviation]	0,025	0,051
	Коэф. вариации, % [The coefficient of variation, %]	33,6	28,728
Кажущийся объем распределения, л [Apparent volume of distribution, l (Vd)]	Среднее значение [Mean]	24,9	985,37
	Станд. отклонение [Standard deviation]	7,9	382,60
	Коэф. вариации, % [The coefficient of variation, %]	31,7	38,83

Окончание таблицы 2 [End of table 2]

Параметр [Parameter]		Значение параметра для [Parameter value for]	
		моксидектина [Moxidectin]	празиквантела [Praziquantel]
1	2	3	4
Клиренс, л/ч [Clearance, l/h (Cl)]	Среднее значение [Mean]	1,91	163,40
	Станд. отклонение [Standard deviation]	0,95	44,88
	Коэф. вариации, % [The coefficient of variation, %]	49,9	27,47
Константа всасывания, 1/ч [Suction constant (ka), 1/h]	Среднее значение [Mean]	0,94	0,62
	Станд. отклонение [Standard deviation]	0,13	0,09
	Коэф. вариации, % [The coefficient of variation, %]	13,83	15,21

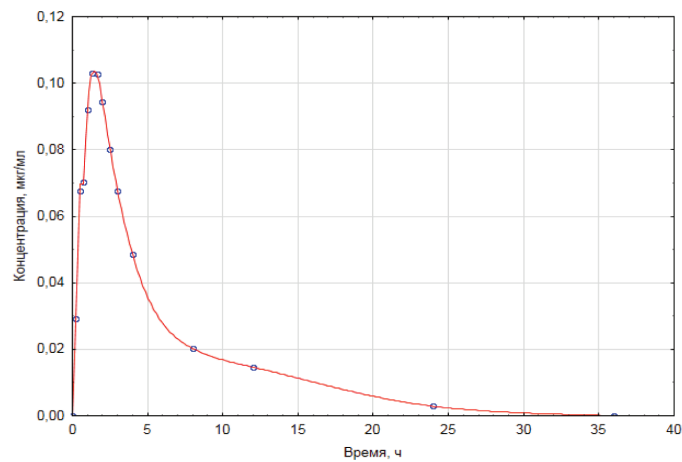


Рис. 1. Фармакокинетический профиль празиквантела в плазме крови собак

[Fig. 1. Pharmacokinetic profile of praziquantel in dog plasma]

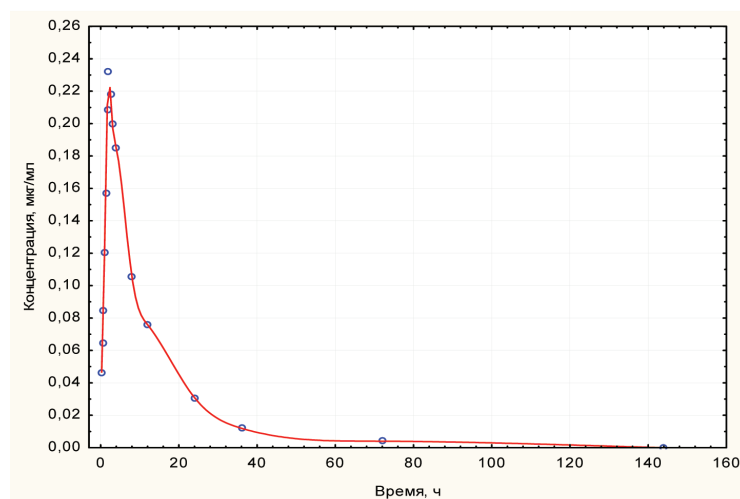


Рис. 2. Фармакокинетический профиль моксидектина в плазме крови собак

[Fig. 2. Pharmacokinetic profile of moxidectin in dog plasma]

При однократном приеме длительность наблюдения считается удовлетворительной, если для усредненного фармакокинетического профиля величина площади под кривой «концентрация-время» в пределах от нуля до момента отбора последней пробы составляет не менее 80% от полной площади [4]. Для фармакокинетических данных по празиквантелу и моксидектину эта величина составляет 100%, так как концентрация в последней пробе ниже предела обнаружения.

Заключение

В результате проведенных исследований были рассчитаны фармакокинетические показатели празиквантела и моксидектина.

Максимальная концентрация составила 0,240 и 0,130 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации 2,15 и 1,48 ч, период полувыведения 8,41 и 3,61 ч для моксидектина и празиквантела соответственно.

Список источников

1. Методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30.08.2004 г. «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств».
2. Соловьев В. Н., Филов В. А., Фирсов А. А. Фармакокинетика: руководство. М.: Медицина, 1980. 422 с.
3. Токсикологическая химия: учебник для вузов / под ред. Т. В. Плетеневой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 125–144.
4. Giorgi M., MacCheroni M., Del Carlo S., Yun H. I., Saccomanni G. Effect of oral co-administration of frozen-dried grapefruit juice on pharmacokinetics of tramadol in dogs. *Iranian J. of Vet. Res. Shiraz University*. 2011; 12 (1). 34: 8-15.
5. Junquera P. Praziquantel for veterinary use on dogs, cats and livestock as anthelmintic against tapeworms. PARASITIPEDIA.NET: Информационный портал о паразитах домашнего скота, лошадей, собак и кошек. 2015. URL: http://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2500&Itemid=2772.
6. Junquera P. Moxidectin for veterinary use on dogs, cats, cattle, sheep and goats against external and internal parasites: worms, lice, mites, ticks and flies. PARASITIPEDIA.NET: Информационный портал о паразитах домашних животных, собак и кошек. 2015. URL: http://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2451&Itemid=2719.
7. Moxidectin. INCHEM.ORG: Международная программа по химической безопасности, 2015. URL: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v36je03.htm>.
8. Al-Azzam S. I., Fleckenstein L., Cheng K., Dzimianski M. T., McCall J. W. Comparison of the pharmacokinetics of moxidectin and ivermectin after oral administration to beagle dogs. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2007. 28. 431-438. doi: 10.1002/bdd.572.
9. Susan K. Mikota, Donald C. Plumb, Praziquantel. ELEPHANTCARE.ORG: Международный информационный портал, посвященный здравоохранению и защите слонов. 2014. URL: <http://www.elephantcare.org/Drugs/praziqua.htm>.

Статья поступила в редакцию 10.05.2022; принята к публикации 10.10.2022

Об авторах:

Смирнов Александр Анатольевич, ООО «АПИ-САН» (129090, Москва, ул. Щепкина, 25/20), Москва, Россия, кандидат медицинских наук, info@apicenna.ru

Бондаренко Владимир Олегович, ФГБУ «ВГНКИ» (123022, Москва, Звенигородское шоссе, 5), Москва, Россия, доктор биологических наук, ORCID ID: 0000-0002-2086-6202, v.bondarenko@vgnki.ru

Соболева Наталья Игоревна, ФГБУ «ВГНКИ» (123022, Москва, Звенигородское шоссе, 5), Москва, Россия, кандидат биологических наук, ORCID ID: 0000-0003-2558-4113, n.soboleva@vgnki.ru

Махлис Олег Александрович, ФГБУ «ВГНКИ» (123022, Москва, Звенигородское шоссе, 5), Москва, Россия, младший научный сотрудник, ORCID ID: 0000-0001-5594-0102, o.mahlis@vgnki.ru

Чагин Алексей Сергеевич, ООО «БИОКОНСАЛТИНГ» (620014, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 56), г. Екатеринбург, Россия, alex@bioconsulting.ru

Вклад соавторов:

Смирнов Александр Анатольевич – предоставление образцов препарата для исследований, анализ экспериментальных данных, редактирование статьи.

Бондаренко Владимир Олегович – анализ экспериментальных данных, подготовка первоначального варианта статьи.

Соболева Наталья Игоревна – редактирование статьи, перевод на английский язык.

Махлис Олег Александрович – анализ экспериментальных данных, редактирование статьи.

Чагин Алексей Сергеевич – получение экспериментальных данных при проведении хроматографического анализа, редактирование статьи.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

References

1. Guidelines by the Russian Federation Ministry of Health and Social Development dated August 30, 2004 "Qualitative bioequivalence investigations for medicinal products".
2. Solovyov V. N., Filov V. A., Firsov A. A. Pharmacokinetics: a guide. M.: Meditsyna (Medicine), 1980; 422. (In Russ.)
3. Toxicological Chemistry: Textbook for High Schools / Edited by T. V. Pleteneva. M.: GEOTAR-Media, 2005; 125–144. (In Russ.)
4. Giorgi M., MacCheroni, M., Del Carlo S., Yun H. I., Saccomanni G. Effect of oral co-administration of frozen-dried grapefruit juice on pharmacokinetics of tramadol in dogs. *Iranian J. of Vet. Res. Shiraz University*. 2011; 12 (1). 34: 8-15.
5. Junquera P. Praziquantel for veterinary use on dogs, cats and livestock as anthelmintic against tapeworms. PARASITIPEDIA.NET, 2015. URL: http://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2500&Itemid=2772.
6. Junquera P. Moxidectin for veterinary use on dogs, cats, cattle, sheep and goats against external and internal parasites: worms, lice, mites, ticks and flies. PARASITIPEDIA.NET, 2015. URL: http://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2451&Itemid=2719.
7. Moxidectin. INCHEM.ORG, 2015. URL: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v36je03.htm>.
8. Al-Azzam S. I., Fleckenstein L., Cheng K., Dzimianski M. T., Mccall J. W. Comparison of the pharmacokinetics of moxidectin and ivermectin after oral administration to beagle dogs. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2007. 28: 431-438. doi: 10.1002/bdd.572.
9. Susan K. Mikota, Donald C. Plumb, Praziquantel. ELEPHANTCARE.ORG, 2014. URL: <http://www.elephantcare.org/Drugs/praziqua.htm>.

The article was submitted 10.05.2022; accepted for publication 10.10.2022

About the authors:

Smirnov Alexandr A., API-SAN LLC (25/20 Shchepkina Str., Moscow, 129090), Moscow, Russian Federation, Cand. Sc. Med., info@apicenna.ru

Bondarenko Vladimir O., FGBU "VGNKI" (5 Zvenigorodskoe shosse, Moscow, 123022), Moscow, Russian Federation, Dr. Sc. Biol., ORCID ID: 0000-0002-2086-6202, v.bondarenko@vgnki.ru

Soboleva Natalia I., FGBU "VGNKI" (5 Zvenigorodskoe shosse, Moscow, 123022), Moscow, Russian Federation, Cand. Sc. Biol., ORCID ID: 0000-0003-2558-4113, n.soboleva@vgnki.ru

Makhlis Oleg A., FGBU "VGNKI" (5 Zvenigorodskoe shosse, Moscow, 123022), Moscow, Russian Federation, Junior Staff Scientist, ORCID ID: 0000-0001-5594-0102, o.mahlis@vgnki.ru

Chagin Alexei S., BIOCONSULTING LLC (56 Pervomayskaya Str., Yekaterinburg, 620014), Yekaterinburg, Russian Federation, alex@bioconsulting.ru

Contribution of co-authors:

Smirnov Alexandr A. – drug sample provision for research, experimental data analysis, article review.

Bondarenko Vladimir O. – experimental data analysis, initial article version preparation.

Soboleva Natalia I. – article review, English translation.

Makhlis Oleg A. – experimental data analysis, article review.

Chagin Alexei S. – obtaining experimental data in chromatographic analysis, article review.

All authors have read and approved the final manuscript.