

Высокая эффективность однократного применения препарата Флорфорте

Фармакокинетика флорфеникола в организме поросят и бройлеров

Андрей БАЛЫШЕВ, кандидат биологических наук

Сергей АБРАМОВ, кандидат ветеринарных наук

ГНУ НИИММП

Никита СТАРИКОВ, кандидат ветеринарных наук

Уральский ФАНИЦ Уральского отделения РАН

Павел КОЧЕТКОВ

Вячеслав ГОЛОВИН, кандидат биологических наук

ООО «БИОВИЗОР»



В последнее время в Российской Федерации интенсивно развивается производство антибактериальных препаратов. Лекарственные препараты, разработанные ООО НПО «Уралбиовет» (г. Екатеринбург) производят во ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН». Данная площадка имеет сертификат GMP, а значит, качество выпускаемой продукции соответствует высоким требованиям российских и международных стандартов.

Для лечения инфекционных болезней свиней и птицы специалисты ООО НПО «Уралбиовет» разработали антибактериальный препарат Флорфорте на основе флорфеникола (100 мг в 1 мл). Это действующее вещество относится к бактериостатическим антибиотикам широкого спектра действия фармакотерапевтической группы амфениколов. Препарат применяют при лечении поросят и бройлеров. Это обусловлено тем, что микроорганизмы, вызывающие инфекционные заболевания бактериальной этиологии, чувствительны к флорфениколу.

Мы провели исследование, в ходе которого изучили фармакокинетику флорфеникола и его основного метаболита флорфениколамина в организ-

ме бройлеров и молодняка свиней после однократного перорального введения отечественного препарата Флорфорте (его выпускают в виде раствора). На основе полученных данных определили оптимальные режимы дозирования и порядок применения препарата Флорфорте при выращивании бройлеров и свиней.

Эксперименты проводили с участием 18 цыплят кросса «Росс 308» и 6 поросят породы ландрас. Исследуемый препарат бройлеры получали из расчета 20 мг флорфеникола на 1 кг живой массы, что соответствовало 0,2 мл Флорфорте на 1 кг живой массы. Для удобства применения 100 мл препарата смешивали с 400 мл воды, после чего полученный водный раствор через зонд однократно вводили в зоб каждо-

му цыпленку в дозе 1 мл на 1 кг живой массы.

Исследуемый препарат свиньи получали из расчета 5 мг флорфеникола на 1 кг живой массы, что соответствовало 0,05 мл Флорфорте на 1 кг живой массы. Для удобства 25 мл препарата смешивали с 475 мл воды, после чего полученный водный раствор через зонд однократно вводили в желудок каждому поросенку в дозе 1 мл на 1 кг живой массы.

Из-за невозможности многократного отбора проб крови у бройлеров их разделили на три группы по шесть голов в каждой. Пробы крови брали до выпойки препаратом, а также через 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 6; 12 и 24 часа после его однократного введения. В каждую временную точку пробы крови брали у шести цыплят.

У поросят брали кровь до введения препарата и через 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4; 6; 8; 12 и 24 часа после его однократного применения. Для удобства в каждую временную точку брали кровь у шести поросят.

Сыворотку крови цыплят и молодняка свиней маркировали, замораживали и отправляли в аналитическую

лабораторию. Изучение фармакокинетики было основано на определении концентрации флорфеникола и его метаболита флорфениколамина в сыворотке крови животных, в том числе птицы, в заданные временные точки после однократного перорального введения препарата. Для этого использовали характеризующийся чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием. Концентрацию действующего вещества препарата и его метаболита определяли при помощи жидкостного хроматографа высокого давления Agilent 1260 Infinity (США).

Полученные данные обработали статистически с нахождением средних величин и относительных стандартных отклонений от средних и стандартных ошибок при помощи программного обеспечения Microsoft Excel. При определении внутрисуточных и междневной прецизионности (степень близости друг к другу результатов независимых испытаний, полученных в стандартных условиях) использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

Результаты исследования подтвердили высокую биодоступность флорфеникола при его пероральном введении. У бройлеров детектируемая концентрация флорфеникола была отмечена через 15 минут после применения препарата. Через 0,5–1,5 часа действующее вещество достигло максимальной концентрации — 7,539–9,918 мкг/мл. Через 2–3 часа концентрация флорфеникола снизилась более чем в два раза. Спустя 24 часа в сыворотке крови бройлеров концентрация флорфеникола варьировала от 0,095 до 0,209 мкг/мл.

В сыворотке крови птицы максимальную концентрацию флорфениколамина (1,416–2,118 мкг/мл) — метаболита флорфеникола — зарегистрировали через 1–1,5 часа после применения препарата. Затем в сыворотке крови бройлеров, за исключением двух цыплят (в сыворотке их крови концентрация флорфениколамина оказалась ниже предела количественного определения, указанного в методике), концентрация метаболита постепенно снижалась и через 24 часа достигла 0,053–0,096 мкг/мл.

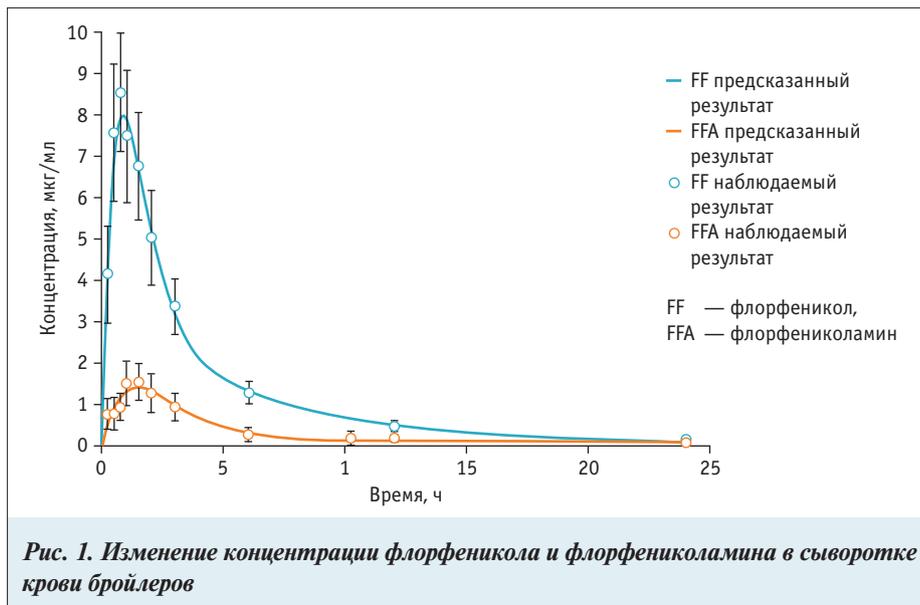


Рис. 1. Изменение концентрации флорфеникола и флорфениколамина в сыворотке крови бройлеров

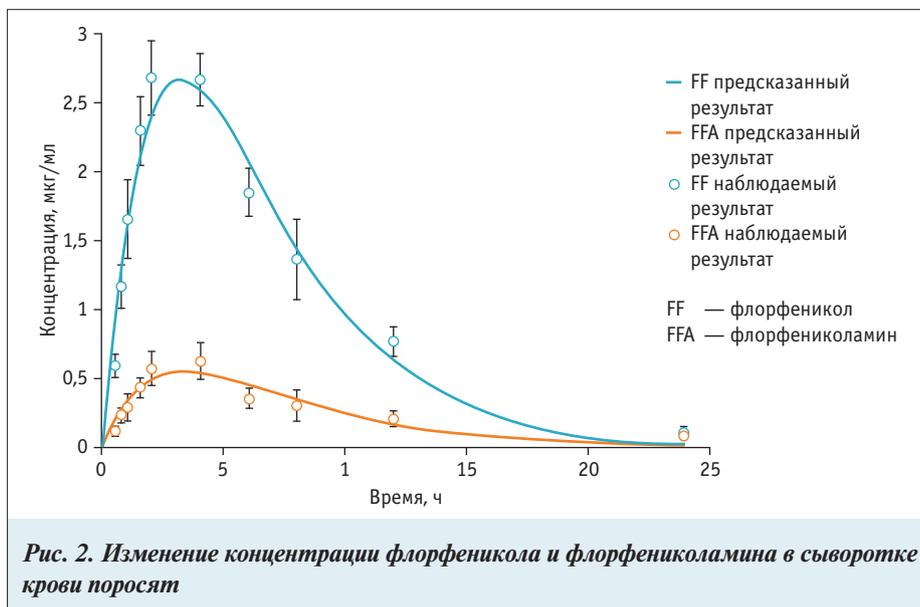


Рис. 2. Изменение концентрации флорфеникола и флорфениколамина в сыворотке крови поросят

Установлено, что в кровь поросят препарат поступал через 30 минут после однократного перорального введения, а спустя 2–4 часа его концентрация достигала максимальных значений (2,539–3,002 мкг/мл). Через 12–18 часов после введения в сыворотке крови молодняка свиней концентрация флорфеникола увеличилась более чем в два раза, а через 24 часа снизилась до 0,15–0,054 мкг/мл.

В сыворотке крови поросят максимальная концентрация флорфениколамина — метаболита флорфеникола — была зафиксирована через 1,5–4 часа после введения препарата. Через сутки в сыворотке крови трех поросят концентрация флорфениколамина варьировала в диапазоне 0,061–0,091 мкг/мл. При последнем отборе

проб в сыворотке крови других трех поросят концентрация флорфениколамина оказалась ниже предела количественного определения, указанного в методике.

Показатели, характеризующие изменение концентрации флорфеникола и его метаболита флорфениколамина в сыворотке крови бройлеров и поросят, представлены на рисунках 1 и 2.

Данные исследования свидетельствуют о том, что в организме цыплят и молодняка свиней распределение флорфеникола и его преобразование во флорфениколамин происходило одинаково. С учетом того, что при введении Флорфорте поросятам дозу препарата снизили, концентрация аналита (обнаруживаемый или количественно определяемый компонент) в сыворотке кро-

Таблица 1

Фармакокинетические параметры флорфеникола при однократном пероральном введении в организм бройлеров

Исследуемый параметр	Значение			RSD, %
	минимальное	максимальное	среднее	
$t_{1/2ka}$, ч	0,374	0,553	0,489	13,1
T_{max} , ч	0,74	0,92	0,84	7,6
C_{max} , мкг/мл	7,192	9,184	8,005	9,4
AUC_{0-t} , мкг/мл × ч	28,07	32,2	30,68	4,9
AUC_{0-inf} , мкг/мл × ч	28,12	33,97	31,68	7
AUMC, мкг/мл × ч ₂	103,75	265,3	173,33	38,8
MRT, ч	3,69	7,81	5,39	32,9

Примечание. RSD — относительное стандартное отклонение.

Таблица 2

Фармакокинетические параметры флорфеникола при однократном пероральном введении в организм поросят

Исследуемый параметр	Значение			RSD, %
	минимальное	максимальное	среднее	
$t_{1/2ka}$, ч	1,367	2,254	1,84	18,3
T_{max} , ч	2,86	3,4	3,12	6,1
C_{max} , мкг/мл	2,58	2,801	2,652	3,2
AUC_{0-t} , мкг/мл × ч	21,75	25,54	23	6,8
AUC_{0-inf} , мкг/мл × ч	21,8	26,01	23,18	7,3
AUMC, мкг/мл × ч ₂	124,83	191,36	151,44	15,9
MRT, ч	5,73	7,36	6,5	8,6

Примечание. RSD — относительное стандартное отклонение.

ви также была ниже. При этом соотношение между содержанием исходного вещества и содержанием его метаболита в сыворотке крови молодняка свиней и бройлеров оказалось примерно одинаковым. Полученные нами данные согласуются с данными проведенных ранее исследований по изучению фармакокинетики флорфеникола в организме бройлеров и поросят.

На основе результатов научно-хозяйственного опыта по использованию флорфеникола в лечении инфекционных заболеваний птицы и свиней были рассчитаны следующие фармакокинетические параметры:

- $t_{1/2ka}$ — время, необходимое для того, чтобы половина введенной дозы препарата достигла системного кровотока;
- T_{max} — время достижения максимальной концентрации действующего вещества;
- C_{max} — максимальная концентрация действующего компонента;
- AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация действующего вещества — время» (интервал от 0 до момента отбора последней пробы биоматериала);
- AUC_{0-inf} — площадь под кривой «концентрация действующего ве-

щества — время» (интервал от 0 до бесконечности);

- AUMC — площадь под кривой «произведение времени и концентрации препарата ($t \times C$)»;
- MRT — среднее время удержания вещества в системном кровотоке.

Фармакокинетические параметры флорфеникола рассчитывали при помощи программы PKSolver (надстройка для Microsoft Excel) с использованием однокамерной модели распределения действующих веществ препарата (табл. 1, 2).

Фармакокинетические параметры флорфениколамина не рассчитывали, поскольку его антибактериальная активность ниже, чем антибактериальная активность исходного действующего вещества.

Данные исследования свидетельствуют о том, что после однократного перорального введения Флорфорте действующее вещество флорфеникол в организме бройлеров и свиней быстро всасывается в кровь, частично метаболизируясь во флорфениколамин.

Детектируемые концентрации флорфеникола в крови цыплят и поросят обнаруживали на протяжении 24 часов после однократного применения

препарата: при пероральном введении в зоб бройлеров — в дозе 20 мг/кг (по действующему веществу), а при пероральном введении в желудок поросят — в дозе 5 мг/кг. При этом среднее значение C_{max} флорфеникола в сыворотке крови птицы составляло 8,005 мкг/мл, а в крови молодняка свиней — 2,652 мкг/мл.

Таким образом, установлено, что использование препарата Флорфорте в рекомендованных дозах позволяет достичь минимальной ингибирующей концентрации (МИК) флорфеникола в крови животных, в том числе птицы, от 1,55 до 6,25 мкг/мл (МИК₉₀ — концентрация, эффективная в отношении 90% микроорганизмов). Следовательно, препарат Флорфорте целесообразно применять в клинической ветеринарной практике при лечении антибактериальных заболеваний молодняка свиней и бройлеров. **ЖР**

ООО НПО «Уралбиовет»
620142, г. Екатеринбург,
ул. Белинского, д. 112а
Тел.: +7 (343) 345-37-05 доб. 305, 306
E-mail: sale@npoubv.ru
<https://www.npoubv.ru/>