

УДК 619:616.5

<https://doi.org/10.31016/978-5-6055300-5-3.2026.27.299-303>

ФАРМАКОКИНЕТИКА МОКСИДЕКТИНА, ПРАЗИКВАНТЕЛА, ФИПРОНИЛА И ДИФЛУБЕНЗУРОНА У СОБАК ПРИ НАКОЖНОМ НАНЕСЕНИИ

Новиков Д. Д. ¹,

кандидат ветеринарных наук, соискатель

Енгашева Е. С. ²,доктор биологических наук, профессор кафедры паразитологии
и ветеринарно-санитарной экспертизы,
e.engasheva@mail.ru

Аннотация

После однократного кожного нанесения лекарственного препарата собакам в минимальной терапевтической дозе 10 мг/кг фипронила, 2,5 мг/кг моксидектина, 8,5 мг/кг празиквантела и 0,1 мг/кг дифлубензурана действующие вещества всасываются в системный кровоток, в котором выявляются уже через 1 ч. Максимальная концентрация моксидектина (C_{\max}) составила $13,6 \pm 5,2$ нг/мл, время ее достижения (T_{\max}) составило 96 ч. Среднее значение периода полувыведения моксидектина из плазмы крови составило 345 ± 134 ч. Значимые концентрации моксидектина выявляли в плазме крови до 42 сут. после введения. C_{\max} празиквантела составила $15,4 \pm 6,5$ нг/мл (при $T_{\max} = 17,3 \pm 6,0$ ч), в то время как C_{\max} транс-гидроксипразиквантела составила $3,62 \pm 2,04$ нг/мл (при $T_{\max} = 22,0 \pm 11,5$ ч), что свидетельствует об интенсивном метаболизме празиквантела в печени путем гидроксирования: для празиквантела выражен эффект первичного прохождения через печень. C_{\max} фипронила составила $23,7 \pm 8,2$ нг/мл (при $T_{\max} = 60,0 \pm 10,8$ ч), в то время как C_{\max} фипронилсульфона составила $36,4 \pm 11,4$ нг/мл (при $T_{\max} = 80,0 \pm 10,2$ ч), что свидетельствует об интенсивном метаболизме фипронила путем окисления. $T_{1/2}$ фипронила и его активного метаболита составляет 328 ± 81 ч и 181 ± 41 ч соответственно. Дифлубензурон не был выявлен в плазме крови: нижний предел количественного определения дифлубензурана в плазме крови равен 0,5 нг/мл.

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной санитарии, гигиены и экологии» (123022, Россия, г. Москва, Звенигородское шоссе, д. 5)

² Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К. И. Скрябина (109472, Россия, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23)

Ключевые слова: моксидектин, празиквантел, транс-гидроксипразиквантел, фипронил, фипронилсульфон, дифлубензурон, фармакокинетика

PHARMACOKINETICS OF MOXIDECTIN, PRAZIQUANTEL, FIPRONIL, AND DIFLUBENZURON IN DOGS WITH SKIN APPLICATION

Novikov D. D. ¹,

Candidate of Veterinary Sciences, Candidate of the Academic Degree

Engasheva E. S. ²,

Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Parasitology
and Veterinary and Sanitary Examination,
e.engasheva@mail.ru

Abstract

After a single skin application of the drug to dogs at a minimum therapeutic dose of 10 mg/kg of fipronil, 2.5 mg/kg of moxidectin, 8.5 mg/kg of praziquantel and 0.1 mg/kg of diflubenzuron, the active substances are absorbed into the systemic circulation where they are detected after 1 hour. The maximum concentration of moxidectin (C_{max}) was 13.6 ± 5.2 ng/mL, and the time to reach it (T_{max}) was 96 hours. The average plasma elimination half-life of moxidectin was 345 ± 134 hours. Significant concentrations of moxidectin were detected in blood plasma up to 42 days after administration. The C_{max} of praziquantel was 15.4 ± 6.5 ng/mL (at $T_{max} = 17.3 \pm 6.0$ h), while the C_{max} of trans-hydroxypraziquantel was 3.62 ± 2.04 ng/mL (at $T_{max} = 22.0 \pm 11.5$ h), which indicates the intensive metabolism of praziquantel in the liver by hydroxylation: for praziquantel, the effect of primary passing through the liver is pronounced. The C_{max} of fipronil was 23.7 ± 8.2 ng/mL (at $T_{max} = 60.0 \pm 10.8$ h), while the C_{max} of fipronil sulfone was 36.4 ± 11.4 ng/mL (at $T_{max} = 80.0 \pm 10.2$ h), indicating intensive metabolism of fipronil by oxidation. $T_{1/2}$ of fipronil and its active metabolite is 328 ± 81 hours and 181 ± 41 hours, respectively. Diflubenzuron was not detected in blood plasma: the lower limit of quantitative determination of diflubenzuron in blood plasma = 0.5 ng/mL.

Keywords: moxidectin, praziquantel, trans-hydroxypraziquantel, fipronil, fipronil sulfone, diflubenzuron, pharmacokinetics

¹ State Scientific Institution All-Russian Research Institute for Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology (5, Zvenigorodskoe highway, Moscow, 123022, Russia)

² Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA named after K. I. Skryabin (23, Akademika Skryabina st., Moscow, 109472, Russia)

Введение. Паразитарные заболевания домашних плотоядных животных являются актуальной проблемой ветеринарной медицины [1].

Для борьбы с экто- и эндопаразитами собак компанией ООО «НВЦ Агроветзащита» разработан комбинированный лекарственный препарат в виде капель на холку (раствор для наружного применения), содержащий в качестве действующих веществ фипронил, празиквантел, моксидектин и дифлубензурон.

В рамках обоснования способа и кратности применения препарата было проведено исследование фармакокинетики действующих веществ на собаках.

Материалы и методы. Изучение фармакокинетики действующих веществ лекарственного препарата проводили на 6 беспородных собаках разного пола, в возрасте от 2 до 3 лет и массой тела от 25,5-31,0 кг. Точки отбора проб: до применения и через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 192, 288, 408, 504, 672, 768, 912, 1008 часов после однократного наружного применения препарата.

Кровь отбирали из подкожных вен конечностей с соблюдением мер асептики в количестве не менее 4 мл в пробирки с антикоагулянтом – гепарином лития. Далее стабилизированную кровь центрифугировали при 3000-3500 об/мин в течение 15 мин, полученную плазму помещали во вторичные (транспортные) пробирки и замораживали (-22°C.).

Для целей определения действующих веществ в плазме крови был выбран метод ВЭЖХ-МС, ввиду его универсальности, селективности и чувствительности.

В процессе исследования контролировали концентрации действующих веществ препарата и их метаболитов (моксидектин, дифлубензурон, фипронил, фипронилсульфон, празиквантел, транс-гидроксипразиквантел) в плазме крови.

Статистическую обработку результатов (расчет средних значений, среднеквадратическое отклонение, относительное среднеквадратическое отклонение, смещения) проводили с использованием ПО Microsoft Excel 2010. Расчет фармакокинетических параметров проводили с помощью ПО PK Solver.

Результаты исследований. Максимальная концентрация моксидектина (C_{\max}) составила $13,6 \pm 5,2$ нг/мл, время ее достижения (T_{\max}) составило 96 ч. Среднее значение периода полувыведения моксидектина

из плазмы крови составило 345 ± 134 ч. Значимые терапевтические концентрации моксидектина выявляли в плазме крови до 42 сут. после введения. Таким образом, установлена очень долгая циркуляция моксидектина в организме собак. Это может быть объяснено, во-первых, выраженными липофильными свойствами моксидектина, ввиду чего он может на длительное время депонироваться в жировой ткани животных. Во-вторых, имеются сведения об устойчивости моксидектина и других макроциклических лактонов к печеночной биотрансформации, а также об их малоинтенсивном выведении с мочой [2, 3].

C_{\max} празиквантела составила $15,4 \pm 6,5$ нг/мл (при $T_{\max} = 17,3 \pm 6,0$ ч), в то время как C_{\max} транс-гидроксипразиквантела составила $3,62 \pm 2,04$ нг/мл (при $T_{\max} = 22,0 \pm 11,5$ ч), что свидетельствует об интенсивном метаболизме празиквантела в печени путем гидроксилирования: для празиквантела выражен эффект первичного прохождения через печень. $T_{1/2}$ празиквантела и его активного метаболита составляет 440 ± 157 ч и 428 ± 150 ч соответственно.

C_{\max} фипронила составила $23,7 \pm 8,2$ нг/мл (при $T_{\max} = 60,0 \pm 10,8$ ч), в то время как C_{\max} фипронилсульфона составила $36,4 \pm 11,4$ нг/мл (при $T_{\max} = 80,0 \pm 10,2$ ч), что свидетельствует об интенсивном метаболизме фипронила путем окисления. $T_{1/2}$ фипронила и его активного метаболита составляет 328 ± 81 ч и 181 ± 41 ч соответственно.

Дифлубензурон не был выявлен в плазме крови: нижний предел количественного определения дифлубензурона в плазме крови равен $0,5$ нг/мл.

Заключение. После кожного нанесения лекарственного препарата на основе моксидектина и празиквантела вещества хорошо всасываются через кожу и проникают в системный кровоток, распределяются в органах и тканях, где оказывают системное нематодоцидное и цестодоцидное действие. Фипронил и дифлубензурон плохо проникают в системный кровоток (менее 1% от нанесенной дозы), равномерно распределяются по поверхности тела, накапливаются в эпидермисе, волосяных луковицах и сальных железах тела животного, где оказывают длительное контактное инсектоакарицидное действие.

Список источников

1. *Василевич Ф. И., Есаулова Н. В., Акбаев Р. М.* Инвазионные болезни и паразиты плотоядных животных: монография. Москва, 2019. 314 с.
2. *Lallemand E., Lespine A., Alvinerie M., Bousquet-Melou A., Toutain P.-L.* Estimation of absolute oral bioavailability of moxidectin in dogs using a semi-simultaneous method: influence of lipid co-administration // *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2007; 30(5), 375-380.
3. Studies to evaluate the metabolism and residues kinetics of veterinary drugs in human food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies. [Электронный ресурс] // https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl49-studies-evaluate-metabolism-and-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals-validation-analytical-methods-used-residue-depletion-studies_en.pdf (Дата обращения 25.02.2026).

References

1. Vasilevich F. I., Esaulova N. V., Akbaev R. M. Invasive diseases and parasites of carnivorous animals: Monograph. Moscow, 2019. 314 p. (In Russ.)
2. Lallemand E., Lespine A., Alvinerie M., Bousquet-Melou A., Toutain P.-L. Estimation of absolute oral bioavailability of moxidectin in dogs using a semi-simultaneous method: influence of lipid co-administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2007; 30(5): 375-380.
3. Studies to evaluate the metabolism and residues kinetics of veterinary drugs in human food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies. [Electronic resource] // URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl49-studies-evaluate-metabolism-and-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals-validation-analytical-methods-used-residue-depletion-studies_en.pdf (Retrieved 02/25/2026).