DOI: 10.31016/978-5-9902341-5-4.2020.21.456-464

УДК 619.616.095-1-084

СВОЙСТВА ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ АЛБЕНДАЗОЛА, ПОЛУЧЕННЫХ МЕХАНОХИМИЧЕСКИМ МОДИФИЦИРОВАНИЕМ ПОЛИМЕРАМИ

Халиков С. С. ¹,

доктор технических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фторорганических физиологически активных соединений salavatkhalikov@mail.ru

Орипов А. О.²,

доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий лаборатории гельминтологии uzniiv@mail.ru

Исаев Ж. М.²,

ведущий научный сотрудник лаборатории гельминтологии jmisaev@mail.ru

Улашев И. А.²,

старший научный сотрудник лаборатории гельминтологии uzniiv@mail.ru

Аннотапия

Учитывая перспективность использования методов механохимической модификации трудно растворимых субстанций лекарственных веществ с помощью водорастворимых полимеров синтетического и природного происхождения, нами проведены исследования по улучшению показателей растворимости антигельминтной субстанции албендазола (АБЗ) путем совместной обработки АБЗ с полимерами хитозан и ПВП. При этом были получены твердые дисперсии (ТД) составов АБЗ: хитозан = 1:9 и АБЗ:ПВП = 1:9, представляющие собой легко сыпучие порошки, которые образовывали стабильные суспензионные концентраты, удобные для применения на животных. При этом растворимость АБЗ в этих ТД была в 20 и 27 раз соответственно выше таковой исходной субстанции. При изучении антгельминтной активности полученных ТД против возбудителей фасциолёза, мониезиоза, маршаллагиоза, нематоди-

 $^{^1}$ ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук» (119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28)

² Научно-исследовательский институт ветеринарии Государственного комитета ветеринарии и развития животноводства Республики Узбекистан (141500, Республика Узбекистан, Самаркандская область, пос. Тайляк)

роза и других желудочно-кишечных стронгилятозов на овцах установлена их высокая эффективность. Так, если до применения AБ3 : хитозан = 1:9 овцы были инвазированы маршаллагиями на 88,8%, нематодирусами — 58,0%, другими желудочно-кишечными стронгилятами (остертагии, трихостронгилюссы и др.) на 80,6%, фасциолами — 96,7%, мониезиями — 6,4%, а общая инвазированность составила 96,7%, то через 5 дней после применения препарата экстенсинвазированность (ЭИ) этими гельминтами соответственно составила: 58,0%, 3,2%, 9,6%, 5,8%, 0% и 83,8%.

При испытании препарата состава АБЗ:ПВП = 1:9 на овцах, инвазированных маршаллагиями на 88,8%, нематодирусами на 66,6%, другими желудочно-кишечными стронгилятами на 72,2%, фасциолами на 24,0%, мониезиями на 5,5%, всеми гельминтами на 100%, наблюдалось снижение инвазий до 50,0%, 0%, 5,5%, 27,7%, 0% и 50,0% соответственно. Эти экспериментальные данные позволили авторам рекомендовать препараты на основе АБЗ для практического применения.

Ключевые слова: албендазол, полимеры, механохимия, растворимость, активность.

PROPERTIES OF ALBENDAZOLE SOLID DISPERSIONS OBTAINED BY MECHANOCHEMICAL MODIFICATION WITH POLYMERS

Khalikov S. S. ¹,

Doctor of Technical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Fluoroorganic Physiologically Active Compounds salavatkhalikov@mail.ru

Oripov A. O.²,

Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Helminthology uzniiv@mail.ru

Isaev Zh. M.²,

Leading Researcher of the Laboratory of Helminthology jmisaev@mail.ru

Ulashev I. A.2,

Senior Researcher of the Laboratory of Helminthology uzniiv@mail.ru

13-15 мая 2020 года, Москва

-

¹ Federal State Budgetary Institution of Science "A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences" (28, Vavilova st., Moscow, 119991, Russia)

² Scientific Research Institute of Veterinary Medicine of the State Committee of Veterinary and Development of Animal Breeding of the Republic of Uzbekistan (Taylyak Settlement, Samarkand Region, 141500, Republic of Uzbekistan)

Abstract

Given the potential for using methods of mechanochemical modification of difficultly soluble substances of drugs using water soluble polymers of synthetic and natural origin, we conducted studies to improve the solubility of the anthelmintic substance of albendazole (ABZ) by coprocessing ABZ with polymers chitosan and PVP. In this case, solid dispersions (SD) of the ABZ compositions - chitosan = 1.9 and ABZ: PVP = 1:9 - were obtained, which were easy loose powders that formed stable suspension concentrates suitable for the use on animals. Moreover, the solubility of ABZ in these SDs was 20 and 27 times higher respectively than that of the initial substance. When studying the anthelmintic activity of the obtained SDs against the causative agents of fascioliasis, monieziasis, marshallagiasis, nematodirosis and other gastrointestinal strongylatoses in sheep, their high efficiency was established. Thus, if before ABZ: chitosan = 1:9 was used, sheep were infected with Marshallagia at 88.8%, Nematodirus at 58.0%, and other gastrointestinal strongylates (Ostertagia, Trychostrongilus, etc.) at 80.6%, Fasciola at 96.7%, Moniezia at 6.4%, and the total invasion rate was 96.7%, the prevalence (EI) of these helminths amounted to 58.0%, 3.2%, 9.6%, 5.8%, 0% and 83.8% respectively after 5 days following the use of the drug.

When testing the drug composition ABZ : PVP = 1:9 on sheep infected with Marshallagia at 88.8%, Nematodirus at 66.6%, other gastrointestinal strongylates at 72.2%, Fasciola at 24.0%, Moniezia at 5.5%, and all helminths at 100%, decrease in the invasion was observed to 50.0%, 0%, 5.5%, 27.7%, 0% and 50.0% respectively. These experimental data allowed the authors to recommend the ABZ-based drugs for practical use.

Keywords: albendazole, polymers, mechanochemistry, solubility, activity.

Введение. Известно, что гельминтозы относятся к особо опасным паразитарным болезням человека и животных. Наиболее эффективным звеном в борьбе гельминтозами животных является дегельминтизация с использованием различных антгельминтных препаратов. Поэтому разработка и изыскание новых противопаразитарных средств для лечения и профилактики гельминтозов сельскохозяйственных животных всё ещё являются одной из актуальных проблем ветеринарии. Данное положение имеет важное значение ещё и потому, что гельминтам, как и другим биологическим объектом — паразитам, микроорганизмам и др., свойственна адаптация к действию отдельных препаратов, в том числе и антгельминтиков, что обосновывает систематическое обновление и расширение арсенала таких средств.

Во всех странах мира, также как в Республике Узбекистан и в Российской Федерации, проводятся комплексные исследования по поиску и разработке новых препаратов с антгельминтными свойствами.

Ряд этих разработок широко применяется в ветеринарной практике в виде высокоэффективных препаратов бензимилазольного ряда с широким спектром антгельминтного действия, в числе которых особое место занимает АБЗ [1]. Субстанция АБЗ, обладая плохой растворимостью в воде, часто не обеспечивает необходимую эффективность. Для ее достижения приходится использовать завышенные дозировки препаратов, что сказывается на цене препарата и увеличивает его токсичность.

Целью работы было увеличить растворимость AБ3 путем получения его ТД методами механохимии и изучение антгельминтной активности препаратов на основе AБ3 и ряда полимеров.

Материалы и методы. Процесс механохимической модификации субстанции АБЗ с помощь хитозана и ПВП проводили по методике, описанной нами ранее [2]. При этом были получены ТД следующих составов:

- АБЗ : хитозан = 1:9, содержащая 10% АБЗ и 90% полисахарида хитозана (Препарат №1);
- АБЗ:ПВП = 1:9, содержащая 10% АБЗ и 90% полимера ПВП (Препарат №2).

Растворимость в воде полученных ТД проводили методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1100 [2]. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 Растворимость ТД албендазола с полимерами

Название образца	Способ обработки	Растворимость	
		абсолютная, мг/л	увеличение
АБЗ - исходная субстанция	Без обработки	0,76	-
АБ3 : хитозан = 1:9	Шар.мельница LE-101, 4 часа	15,2	20
АБ3:ПВП = 1:9	-"-	20,8	27

Анализ данных растворимости указывает на значительное увеличение растворимости полученных ТД, что предполагало и увеличение антгельминтной активности.

Исследования противопаразитарной активности препаратов №1 и №2 были направлены на определение эффективности против гельминтов овец, имеющих широкое распространение и представляю-

¹³⁻¹⁵ мая 2020 года, Москва

щих большую опасность — возбудителей фасциолёза, мониезиоза, маршаллагиоза, нематодироза и других желудочно-кишечных стронгилятозов. Исследования проводились в Самаркандской области Республики Узбекистан в феврале—марте 2019 года на овцах, спонтанно инвазированных указанными выше гельминтами. Всего в опытах использованы 63 овцы в возрасте от 2 до 5 лет.

Препараты №1 и №2 были испытаны в дозе 5 мг/кг (по действующему веществу /ДВ/) ж. м. овец, при этом препарат №1 испытан на 31 овце, а препарат №2 — на 18 овцах.

Подопытные овцы до начала опытов, т.е. до дачи овцам испытуемых препаратов, подвергались гельминтоово- и ларвоскопическим исследованиям с целью определения степени инвазированности их теми или иными гельминтами. При этом исследовались пробы фекалий методами гельминтоовоскопии по Фюллеборну и последовательного промывания, а также методом гельминтоларвоскопии по Берману-Орлову в усовершенствовании УзНИИВ [3]. Исследования по Фюллеборну и последовательным промыванием проводились стандартизированным методом (ВИГИС) [4].

До дачи овцам испытуемых препаратов в течение 48—72 часов проводили клиническое наблюдение за состоянием животных, при этом определяли общее состояние овец, аппетит и приём корма и воды, дефекацию, мочеиспускание, состояние дыхания и сердцебиения, состояние кожного (волосяного) покрова и видимых слизистых оболочек.

Результаты исследований. Результаты изучения противопаразитарной активности препаратов приведены табл. 2 и табл. 3.

Из данных табл. 2 видно, что препарат №1 проявляет довольно высокое антгельминтное действие на гельминтов овец. Если до дачи препарата №1 овцы были инвазированы маршаллагиями на 88,8%, нематодирусами на 58,0%, другими желудочно-кишечными стронгилятами (остертагии, трихостронгилюссы и др.) на 80,6%, фасциолами на 96,7%, мониезиями на 6,4%, а общая инвазированность составила 96,7%, то через 5 дней после дачи овцам препарата №1 экстенсинвазированность (ЭИ) этими гельминтами соответственно составила: 58,0%, 3,2%, 9,6%, 5,8%, 0% и 83,8%.

Следует отметить, что хотя ЭИ отдельными гельминтами и в целом общая ЭИ снизились незначительно, однако интенсивность инвазии, судя по снижению количеству яиц гельминтов, была значительно низкой после дачи препарата. Так, среднее количество яиц

Биологическая эффективность ТД албендазола с полимерами против гельминтов овец (по данным гельминтоовоскопии)

Таблица 2.

всеми гельминт. гол., % 44,5 54,6 ЭИ, 5,6 3,2 3096,7 2683,8 18100 кол-во 950,0 сред. гол., 50,0 50,0 ЭИ, % мониезии кол-во 15,5 26,4 24,6 гол., % 25,7 2,5 1,8 фасциолы Инвазированность 3096,7 1688,8 **КОЛ-ВО** 825,8 527,7 сред. ШК гол., 13,1 25,3 др. ж-к строн. 1,0 1,3 % 2580,6 1372,2 **КОЛ-ВО** сред. 39,6 15,5 гол., 3,7 9,6 нематодир. 1548,3 1266,6 кол-во 13,2 ШИК гол., 6,5 2,4 9,5 1,7 маршаллаг. % 2683,8 1858,0 1688,8 K0.II-B0 сред. 950,0 ШК Период опыта Через 5 дней До дачи пре-Через 5 дней До дачи препосле дачи после дачи препарата препарата парата парата 31 18 Кол-во овец в опыте Препарат №1, Препарат №2, дозы, по АДВ Препараты и 10% AB3; 10% AB3; 5 MT/KT5 MF/KF

маршаллагий до дачи препарата составила 6,5 экз., а после дачи препарата снизилась почти в три раза и составила лишь 2,4 экз. Эти показатели в отношении нематодирусов составили соответственно 3,7 и 1,0 экз.; в отношении других желудочно-кишечных стронгилят − 13,1 и 1,3 экз.; в отношении фасциол − 25,7 и 2,2 экз.; среднее количество яиц мониезий у двух инвазированных этими гельминтами овец в пробах фекалий составило 50 экз., а после дачи препарата они были свободными от этой инвазии. Интенсинвазированность всеми гельминтами также резко снизилась: через 5 дней после дачи препарата среднее количество яиц снизилось с 44,5 до 3,2 экз., т.е. около 14 раз. Полученные данные испытаний показывают, что препарат №1 оказывает достаточно высокое антгельминтное действие на основные, наиболее широко распространенные гельминты овец и может быть рекомендован для применения в ветеринарной практике.

Положительные результаты получены также при испытании препарата №2 (см. табл. 2), который при испытании на 18 овцах, инвазированных маршаллагиями на 88,8%, нематодирусами на 66,6%, другими ж-к стронгилятами на 72,2%, фасциолами на 24,0%, мониезиями на 5,5%, всеми гельминтами на 100%, показал снижение инвазий, которые составили соответственно 50,0%, 0%, 5,5%, 27,7%, 0% и 50,0%. Заметно снизилась и ИИ, так как количество яиц в фекалиях овец после дачи препарата снизилось. Так, если до дачи препарата №2 количество яиц маршаллагий в среднем у одного животного было 9,5 экз., нематодирусов -5,6 экз., других стронгилят -25,3 экз., фасциол -24,6 экз., мониезий – 50,0 экз., а ИИ всеми гельминтами по количеству яиц было 54,6 экз., то через 5 дней после дачи препарата было обнаружено в пробах фекалий овец яиц маршаллагий в среднем 1,7; других стронгилят -1,0; фасциол -1,8 экз.; яиц нематодирусов, мониезий вообще не было обнаружено, а общая ИИ всеми гельминтам характеризовались также низким количеством обнаруженных яиц в среднем лишь 2,6 экз. Эти данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности препарата №2 против гельминтов овец.

Расчёт и определение экстенсэффективности (ЭЭ) и интенсэффективности (ИЭ) испытанных препаратов отражены в табл. 3, из которой видно, что:

• препарат №1 показал 100% экстенс- и интенсэффективности против мониезий; ЭЭ и ИЭ соответственно были: против маршаллагий 30,0 и 75,0%, против нематодирусов — 96,7 и 93,0%, против других ж-к стронгилят — 89,0 и 99,2%, против фасциол — 74,0 и 98%. Об-

97.0 93,0

Габлица 3

Все гельминты 20,0 50.0 Экстенс- и интенсэффективность (%) ТД албендазола с полимерами против гельминтов овец 100,0 001 Мониезии 100 00 98.0 98,0 Фасциолы 80.0 74,0 99.2 стронгиляты EИ 99 Др. ж-к 89,0 94.0 Нематодирусы 93,0 00 0.001 7.96 Маршаллагии 75,0 92,0 30,0 40.0 10% AB3; 5 Mr/Kr Трепарат №1, 10% АБЗ; 5 мг/кг Трепараты и дозы Препарат №2,

щая инвазированность овец всеми гельминтами снизилась до 20%, а ИЭ составила 93.0%.

• препарат №2 полностью освободил овец от нематодирусов и мониезий (ЭЭ и ИЭ = 100%). Экстенсэффективность данного препарата против маршаллагий была 40,0%, против других желудочно-кишечных стронгилят – 94,0%, против фасциол -80,0%, при ИЭ соответственно 92.0: 98.8 и 98.0. ЭЭ в отношении общей зараженности овец всеми гельминтами составила лишь 50,0% при высокой ИЭ, равной 97,0%.

Заключение. Препараты в виде твердых дисперсий, полученные методом механохимической модификации субстанции албендазола полимерами (поливинилпирролидон, хитозан), обладали повышенной растворимостью в воде (почти в 30 раз по сравнению с исходной субстанцией) и проявили высокую антгельминтную эффективность против гельминтов овен.

Литература

- 1. Архипов И.А. Антигельминтики: фармакология и применение. М.: РАСХН, 2009. 406 с.
- 2. Халиков С.С., Чистяченко Ю.С., Душкин А.В., Метелева Е.С., Поляков Н.Э., Архипов И.А., Варламова А.И., Гламаздин И.И., Данилевская Н.В. Создание антигельминтных препаратов повышенной эффективности на основе межмолекулярных комплексов действующих веществ с водорастворимыми полимерами, в том числе с полисахаридами // Химия в интересах устойчивого развития. 2015. T. 23. № 5. C. 567-577.
- 3. Никольский Я.Л. Метолы качественного и количественного гельминтологического анализа при прижизненной диагностике

- гельминтозов мелкого рогатого скота // Труды Узбекского НИВИ. 1961. T. 14. C. 153—159.
- 4. *Котельников Г.А.* Гельминтологические исследования животных и окружающей среды. М.: Колос, 1984. 240 с.

References

- 1. Arkhipov I.A. Anthelmintics: pharmacology and use. Moscow: RAAS, 2009. 406 p. (In Russ.)
- Khalikov S.S., Chistyachenko Yu.S., Dushkin A.V., Meteleva E.S., Polyakov N.E., Arkhipov I.A., Varlamova A.I., Glamazdin I.I., Danilevskaya N.V. Creation of anthelmintic drugs of increased effectiveness on the basis of intermolecular complexes of active substances with water soluble polymers including polysaccharides. *Chemistry in the interests of sustainable development*. 2015; 23(5):567–577. (In Russ.)
- 3. Nikolsky Ya.D. Methods of qualitative and quantitative helminthological analysis in intravital diagnosis of helminthiases of small cattle. *Proceedings of the Uzbek Scientific Research Veterinarian Institute*. 1961; 14:153–159. (In Russ.)
- 4. Kotelnikov G.A. Helminthological studies of animals and the environment. Moscow: Kolos, 1984. 240 p. (In Russ.)