

УДК 619:616.995.1-085

<https://doi.org/10.31016/978-5-6048555-6-0.2023.24.493-497>

ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ТРИКЛАБЕНДАЗОЛА

Халиков М. С.¹,

соискатель, лаборант-исследователь
лаборатории экспериментальной терапии,
halikov@vniigis.ru

Аннотация

Цель исследований: изучение химической стабильности триклабендазола (ТКБ) в препаратах, полученных путем его механохимической модификации с полимерными веществами и янтарной кислотой (ЯК), а также образцов «Триклафасида», полученных в 2015–2022 гг. и оставленных на хранение при температуре 18–25 °С и относительной влажности 55–60%. Для решения поставленной цели были выбраны образцы препаратов, полученных ранее и в свежеприготовленных твердых дисперсиях (ТД) на основе ТКБ, ЯК, поливинилпирролидона (ПВП) и арабиногалактана (АГ). Модификацию ТКБ с помощью полимерных веществ проводили при весовом соотношении компонентов 1:9, в шаровой мельнице LE-101 при скорости вращения 65–70 об/мин с отбором проб для проведения анализа на стабильность (сохранность) ТКБ методом высокоэффективной хроматографии (ВЭЖХ). Анализ сохранности ТКБ в его ТД, полученных в 2015–2022 гг., показал, что в них нет химической деструкции ТКБ. Субстанция ТКБ является стабильной химической молекулой, которая не подвергается деструкции ни при механохимической обработке, ни при обработке с янтарной кислотой. Полученные ТД сохраняют стабильность по ТКБ при хранении более чем 7 лет.

Ключевые слова: триклабендазол, Триклафасид, механохимия, твердая дисперсия, сохранность

¹ Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук» (117218, Россия, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, д. 28)

STUDYING THE CHEMICAL STABILITY OF TRICLABENDAZOLE-BASED PREPARATIONS

Khalikov M. S.¹,

Candidate of the Academic Degree,

Laboratory Assistant Researcher of the Laboratory of Experimental Therapy,

halikov@vniigis.ru

Abstract

The purpose of the research is to study the chemical stability of triclabendazole (TCB) in preparations obtained by its mechanochemical modification with polymeric substances and succinic acid (SA), as well as samples of Triclafascid obtained in 2015–2022 and left for storage at a temperature of 18–25 °C and a relative humidity of 55–60%. To achieve this goal, we selected samples of preparations obtained earlier and in freshly prepared solid dispersions (SD) based on TCB, SA, polyvinylpyrrolidone (PVP) and arabinogalactan (AG). Modification of TCB by polymeric substances was carried out at a weight ratio of components 1:9 in an LE-101 ball mill at a rotation speed of 65–70 rpm with sampling for stability (integrity) analysis of TCB by high performance liquid chromatography (HPLC). The integrity analysis of TCB in its SDs obtained in 2015–2022 showed that there was no chemical destruction of TCB in them. The TCB substance is a stable chemical molecule that is not affected by destruction either during machining or during succinic acid treatment. The obtained SDs remain stable for TCB during storage for more than 7 years.

Keywords: triclabendazole, Triclafascid, mechanochemistry, solid dispersion, integrity

Введение. В соответствии с требованиями Всероссийского государственного Центра качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов среди основных 5 условий, обеспечивающих качество, безопасность и эффективность лекарственных средств, является контроль качества готового продукта в течение всего срока годности препарата [1].

¹ All-Russian Scientific Research Institute for Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plant – a branch of the Federal State Budget Scientific Institution "Federal Scientific Centre VIEV" (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, Russia)

Принимая во внимание эти требования к ветеринарным препаратам, нами проведены исследования химической стабильности триклабендазола (ТКБ) в его твёрдых дисперсиях (ТД) с полимерными веществами, в том числе в образцах «Триклафасцида» [2].

Материалы и методы. Для получения «Триклафасцида» использованы следующие вещества:

- триклабендазол (ТКБ) -5-хлор-6-(2,3-дихлорфенокси)-2-(метилтио)-1Н-бензимидазол. Субстанция серии SZBCZZZXW от Sigma-Aldrich.
- полисахарид – арабиногалактан (АГ) марки «Левитол-арабиногалактан» ТУ 9325-008-70692152-08. Продукция компании АО «Аметис» (Россия, г. Благовещенск).

Образцы «Триклафасцида» получали по методике, которая представлена ранее [2].

Анализ сохранности ТКБ проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в условиях, описанных ранее [4].

Результаты исследований. Данные анализа в образцах «Триклафасцида», полученных в 2015–2022 гг., показали (табл. 1), что молекула ТКБ химически стабильна как при механохимическом получении «Триклафасцида», так и при хранении его ранее полученных образцов. Однако в образце «Триклафасцида», полученном методом растворения, наблюдается несоответствие между теоретическим значением ТКБ и найденным методом ВЭЖХ.

Таблица 1

Сохранность триклабендазола в образцах «Триклафасцида», полученных в 2015–2022 гг. (погрешность анализа $\pm 3\%$)

Образец «Триклафасцида», условия и дата его получения	Содержание ТКБ в образце «Триклафасцида» при его приготовлении, %	Содержание ТКБ в образце «Триклафасцида» после его хранения (1-7 гг.), %
ТКБ:АГ (1:10), 7 час м/о; август 2015	9,1	8,9
ТКБ:АГ (1:10), 6 час м/о; июль 2016	9,0	9,1
ТКБ:АГ (1:9), 16 час м/о; апрель 2018	10,1	10,0
ТКБ:АГ (1:9), метод растворения; январь 2019	9,8	7,1
ТКБ:АГ (1:9), 6 час м/о; октябрь 2022	10,1	9,9

Для увеличения растворимости ТКБ были проведены исследования по включению в состав ранее полученных ТД с ПВП и АГ, субстанции янтарной кислоты (ЯК), способной взаимодействовать с ТКБ, как слабым основанием. Янтарная кислота является биологически активной молекулой, которая, стимулируя рост животных, повышает резистентность их организма против различных стрессовых факторов и др. [3]. Поэтому включение ее в состав ТД имело и научный, и практический интерес.

После совместной механообработки трехкомпонентных систем были получены ТД составов ТКБ:ЯК:АГ (1:1:8) и ТКБ:ЯК:ПВП (1:1:8), обладающие повышенной (до 59-70 раз) растворимостью (табл. 2). Такое повышение растворимости, несомненно, должно отразиться и на их биологической эффективности. Исследования в этом направлении будут продолжены.

Таблица 2

Растворимость ТД на основе ТКБ и ЯК с АГ (или ПВП)

Наименование образца, его состав и условия получения	Растворимость	
	абсолютная, мг/л	увеличение
ТКБ – исходная субстанция	1,0	-
ТКБ:ЯК:АГ (1:1:8) после 1 час м/о	17,8	18
ТКБ:ЯК:АГ (1:1:8) после 3 час м/о	33,3	33
ТКБ:ЯК:АГ (1:1:8) после 6 час м/о	59,3	59
ТКБ:ЯК:ПВП (1:1:8) после 1 час м/о	22,1	22
ТКБ:ЯК:ПВП (1:1:8) после 3 час м/о	53,2	53
ТКБ:ЯК:ПВП (1:1:8) после 6 час м/о	70,0	70

Полученные ТД с ЯК и полимерами были также изучены и на сохранность ТКБ. Было показано, что не происходит химического взаимодействия ТКБ с ЯК ни при механообработке, ни при их хранении до 7 лет.

Эти данные позволяют внести изменения в технические условия и инструкцию по применению «Триклафасцида» по критерию «срок хранения» – до 7 лет.

Заключение. Проведенные исследования по механохимической модификации субстанции ТКБ с помощью полимеров и янтарной кислоты подтвердили стабильность ТКБ в отмеченных выше условиях и при хранении его твердых дисперсий до 7 лет.

Список источников

1. *Архипов И. А.* Антигельминтики: фармакология и применение. М., 2009. 406 с.
2. *Мусаев М. Б., Халиков М. С., Архипов И. А., Халиков С. С.* Отечественный препарат триклафасид для лечения животных при фасциолезе // Материалы докладов научной конференции «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2018. Вып. 19. С. 308-311.
3. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве / под ред. *М. Н. Кондрашовой, Ю. Г. Каминского, Е. И. Маевского.* Пушкино: Ин-т теорет. и эксперим. биофизики, 1996. 299 с.
4. *Chistyachenko Yu. S., Meteleva E. S., Pakharukova M. Yu., et al.* A Physicochemical and Pharmacological Study of the Newly Synthesized Complex of Albendazole and the Polysaccharide Arabinogalactan from Larch Wood // *Current Drug Delivery.* 2015; 12(5): 477-490. <https://doi.org/10.2174/1567201812666150518094739>

References

1. Arkhipov I. A. Anthelmintics: pharmacology and application. Moscow, 2009. 406 p. (In Russ.)
2. Musaev M. B., Khalikov M. S., Arkhipov I. A., Khalikov S. S. Domestic drug Triklafascid for treatment of animals with fascioliasis. *Materials of the Scientific Conference "Theory and practice of parasitic disease control"*. 2018; 19: 308–311. (In Russ.)
3. Succinic acid in medicine, food industry, and agriculture. Edited by M. N. Kondrashova, Yu. G. Kaminsky, E. I. Mayevsky. Pushchino, Institute of Theoret. and Experiment. Biophysics, 1996. 299 p. (In Russ.)
4. Chistyachenko Yu. S., Meteleva E. S., Pakharukova M. Yu., et al. A Physicochemical and Pharmacological Study of the Newly Synthesized Complex of Albendazole and the Polysaccharide Arabinogalactan from Larch Wood. *Current Drug Delivery.* 2015; 12(5): 477-490. <https://doi.org/10.2174/1567201812666150518094739>