

УДК 547-3:616.995.1-085

<https://doi.org/10.31016/978-5-6048555-6-0.2023.24.498-502>

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНОХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ В РАЗРАБОТКЕ ПАРАЗИТОЦИДОВ

Халиков С. С.¹,

доктор технических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории физиологически активных фторорганических соединений,
khalikov_ss@ineos.ac.ru

Аннотация

Цель исследования: изучение особенностей механохимической модификации лекарственных субстанций, обладающих незначительной растворимостью в воде. Согласно данным системы биофармацевтической классификации (The Biopharmaceutics Classification System) около 6% лекарственных субстанций относятся к группе нерастворимых, около 47% – практически нерастворимых лекарственных субстанций, т. е. более половины субстанций имеют проблемы с растворимостью, а значит, биодоступностью и фармакологической активностью. Для достижения терапевтического эффекта таких субстанций приходится заведомо повышать дозировку субстанции, что повышает стоимость препарата, а также риски безопасности фармакотерапии. В работе оценены возможности механохимической модификации ряда известных антигельминтных субстанций с незначительной растворимостью для увеличения этого параметра. Показано, что при механообработке таких субстанций в присутствии полимерных веществ образуются твердые дисперсии, обладающие повышенной растворимостью с сохранением высокой антигельминтной активности при снижении дозировки активной субстанции. Препараты в виде твердых дисперсий можно применять как перорально, так и групповым методом по 10–20 животных в смеси с комбикормом. Для низкоплавких субстанций предлагается метод жидкофазной механообработки с получением стабильных суспензионных концентратов, удобных для перорального применения. Показана перспективность получения смесевых композиций на основе двух субстанций, что позволяет получать комплексные препараты широкого спектра действия с минимизацией объема и кратности их применения.

Ключевые слова: лекарственная субстанция, растворимость, механохимия, эффективность

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук» (119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова д. 28, стр. 1)

FEATURES OF MECHANOCHEMICAL TECHNOLOGY IN THE DEVELOPMENT OF PARASITOCIDES

Khalikov S. S.¹,

Doctor of Technical Sciences, Leading Researcher
of the Laboratories of Physiologically Active Fluoroorganic Compounds,
khalikov_ss@ineos.ac.ru

Abstract

The purpose of the research is to study the features of the mechanochemical modification of medicinal substances with low solubility in water. According to the Biopharmaceutics Classification System, about 6% of medicinal substances belong to the group of insoluble medicinal substances, and about 47%, to practically insoluble medicinal substances, i.e. more than a half substances have problems with solubility, and therefore bioavailability and pharmacological activity. To achieve the therapeutic effect of such substances, it is necessary to deliberately increase the dosage of the substance, which increases the cost of the drug, as well as safety risks of pharmacotherapy. The work evaluated possibilities of mechanochemical modification of a number of known anthelmintic substances with low solubility to increase this parameter. It was shown that during machining of such substances in the presence of polymeric substances, solid dispersions were formed that had increased solubility while maintaining high anthelmintic activity with decreased dosage of the active substance. Preparations in the form of solid dispersions can be used both orally and by a group method to 10–20 animals, mixed with compound feed. For low-melting substances, a liquid-phase machining method is proposed to obtain stable suspension concentrates that are convenient for oral administration. The prospects for obtaining mixed compositions based on two substances are shown, which makes it possible to obtain combined preparations with a wide spectrum of action with the minimized volume and frequency of their use.

Keywords: medical substance, solubility, mechanochemistry, efficacy

Введение. Паразитарные заболевания животных наносят ущерб животноводству, приводя к гибели заболевший скот, значительным потерям в живой массе, недоразвитости молодняка, снижению продуктивности зараженных животных (надоев молока, качества и количества шерсти, плодовитости, качества мяса и др.), к выбраковке мяса и субпродуктов при выявлении болезней, снижению устойчиво-

¹ A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences (28, Vavilova st., Bldg. 1, Moscow, 119334, Russia)

сти организма, приводящей к заражению различными инфекционными и незаразным болезнями, огромным затратам на организацию диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на борьбу с паразитарными болезнями.

Материалы и методы. В работе использовали субстанции антигельминтиков (альбендазол, фенбендазол, ивермектин и др.) и полимерные вещества (поливинилпирролидон, арабиногалактан и др.). Механохимическую модификацию проводили в валковых мельницах при обработке исходных компонентов [4]. Полученные композиции, в виде твердых дисперсий (ТД), обладали повышенной растворимостью и были изучены на противопаразитарную активность.

Результаты исследований. Терапия животных при паразитарных болезнях базируется на применении широкого круга антигельминтных препаратов, многие из которых, ввиду их плохой растворимости, часто не обеспечивают необходимую эффективность и для ее достижения приходится использовать их завышенные дозировки. Перспективным направлением повышения растворимости субстанций таких препаратов является технология механохимической модификации этих субстанций с полимерными веществами. Этот метод имеет целый ряд преимуществ, а именно, процесс механообработки проводится в твердой фазе в одну стадию, без использования растворителей, не требует дополнительных технологических стадий, минимизирует образование отходов [4].

Были разработаны композиции в виде ТД состава «лекарственная субстанция – полимер» в весовом соотношении компонентов 1:9, которые обладали высокой противопаразитарной активностью при снижении дозировки активных субстанций в 4–10 раз [5]. Такие композиции содержали в своем составе только одну субстанцию антигельминтика, что значительно снижало качество противопаразитарных обработок животных и ограничивало спектр действия препарата.

Смешанные инвазии у жвачных животных характеризуются разнообразием и представлены практически всеми основными классами возбудителей – нематодами, трематодами, цестодами и пр. Поэтому актуальным направлением исследований является разработка комплексных паразитоцидных средств широкого спектра действия с минимизацией объема и кратности их применения [3]. Совместная механохимическая обработка субстанций ивермектинового ряда и бензимидазолов позволила получить паразитоцидные композиции, которые обладали повышенной растворимостью и проявили высо-

кую эффективность против стронгилят ЖКТ при существенном (пятикратном) снижении дозировки бензимидазольной субстанции без потери гелминтоцидной активности.

Учитывая химическую природу бензимидазольных субстанций (слабые основания), было предложено в ранее разработанные твердые дисперсии состава «бензимидазольная субстанция – полимерное вещество» добавлять эквивалентное количество трикарбоновых кислот, входящих в цикл Кребса. Одной из таких кислот, является янтарная, которая не ограничивается только участием в этом цикле, она выполняет в организме еще сигнальную и регуляторную функции. Поэтому лекарственные средства на основе янтарной кислоты нашли применение в лечении и профилактике множества заболеваний [2]. Благодаря своему механизму действия, янтарная кислота обладает широким спектром фармакологических эффектов и оказывает влияние на ключевые базисные звенья патогенеза различных заболеваний. Доказано, что янтарная кислота и сукцинаты являются активными адаптогенами, увеличивая сопротивляемость организма неблагоприятным воздействиям факторов внешней среды.

С учетом этих уникальных свойств янтарной кислоты, нами были получены композиции [1] в виде твердых дисперсий путем совместной твердофазной механохимической обработки субстанции фенбендазола с поливинилпирролидоном и арабиногалактаном с добавлением янтарной кислоты при массовом соотношении компонентов 1:1:8.

Заключение. Показана перспективность получения композиций антигельминтиков с широким спектром действия методом механохимической модификации субстанций в присутствии полимерных веществ.

Список источников

1. *Архипов И. А., Мовсесян С. О., Халиков С. С.* и др. Влияние различных методов получения твердых дисперсий и кристаллов фенбендазола на биологическую активность // Известия РАН. Серия биологическая. 2023. № 3. С. 1-10. <https://doi.org/10.31857/S1026347022600856>
2. *Лебедев А. Ф., Швец О. М., Евлевский А. А.* и др. Разработка и применение препаратов на основе янтарной кислоты // Ветеринария. 2009. № 3. С. 48-51.

3. Марченко В. А., Халиков С. С., Бирюков И. В. и др. Эффективность супрамолекулярных комплексов ивермектина и карбендазима при гельминтозах овец в Республике Алтай // Вестник Алтайского ГАУ. 2020. № 3. С. 122-130.
4. Халиков С. С., Душкин А. В. О методах улучшения растворимости антигельминтных лекарственных веществ // Химико-фармацевтический журнал. 2020. Т. 54. № 5. С. 33-37. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-5-33-37>
5. Khalikov S. S. Mechanochemical technology for regulation of the solubility of anthelmintic drugs by using polymers // INEOS OPEN. 2021; 4(2): 53-60. <https://doi.org/10.32931/io2108r>

References

1. Arkhipov I. A., Movsesyan S. O., Khalikov S. S., et al. Effects of various methods of obtaining fenbendazole solid dispersions and crystals on biological activity. *Proceedings of the Russian Academy of Sciences. Biological series.* 2023; 3: 1-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S1026347022600856>
2. Lebedev A. F., Shvets O. M., Evglevsky A. A., et al. Development and use of succinic acid-based preparations. *Veterinary Medicine.* 2009; 3: 48-51. (In Russ.)
3. Marchenko V. A., Khalikov S. S., Biryukov I. V., et al. Efficacy of supramolecular complexes of ivermectin and carbendazim against helminthiasis of sheep in the Altai Republic. *Bulletin of the Altai State Agrarian University.* 2020; 3: 122-130. (In Russ.)
4. Khalikov S. S., Dushkin A. V. Strategies for solubility enhancement of anthelmintics (Review). *Chemical Pharmaceutical Journal.* 2020; 54(5): 504-508. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02229-4>
5. Khalikov S. S. Mechanochemical technology for regulation of the solubility of anthelmintic drugs by using polymers. *INEOS OPEN.* 2021; 4(2): 53-60. <https://doi.org/10.32931/io2108r>