

УДК 619:616.995.1-085

<https://doi.org/10.31016/978-5-6050437-8-2.2024.25.432-437>

ИЗУЧЕНИЕ ДИАЛИЗА ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ТРИКЛАБЕНДАЗОЛА

Халиков М. С.^{1,2},

лаборант-исследователь, младший научный сотрудник,
marat.xalikov.88@bk.ru

Ильин М. М.²,

кандидат химических наук, научный сотрудник,
kotosok@yandex.ru

Аннотация

Целью исследования было изучение диализа триклабендазола (ТКБ) и его твердых дисперсий (ТД), полученных методами механохимии путем модификации ТКБ с помощью поливинилпирролидона (ПВП), арабиногалактана (АГ) и янтарной кислоты (ЯК).

Были получены ТД следующих составов: ТКБ:АГ:ПВП (1:4,5:4,5), ТКБ:ЯК:АГ (1:1:8) и ТКБ:ЯК:ПВП (1:1:8), которые были охарактеризованы по растворимости в воде. Для изучения высвобождения ТКБ из полученных ТД (диализ) использовали лабораторную установку, состоящую из термостатированного стакана с буферным раствором (борат натрия) с рН = 9,18 (среда кишечника). Концентрацию субстанции ТКБ в диализате определяли методом ВЭЖХ, из данных которого определено, что высвобождение ТКБ в буферный раствор с различной скоростью в зависимости от состава ТД. Установлено, что включение ЯК в состав ТД существенно повышает скорость высвобождения ТКБ видимо из-за образования солевой формы из ТКБ (слабое основание) и ЯК (слабая кислота).

Были сделаны следующие выводы: повышение растворимости ТКБ в изученных ТД, а также увеличение скорости высвобождения ТКБ из ТД с янтарной кислотой согласуется с ранее полученными данными по высокой противопаразитарной активности этих ТД при фасциозе овец.

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. Черемушкинская, д. 28)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементо-органических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук» (119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова д. 28, стр. 1)

Ключевые слова: триклабендазол, полимеры, механохимия, твердые дисперсии, диализ

DIALYSIS STUDY OF TRICLABENDAZOLE-BASED DRUGS

Khalikov M. S.^{1,2},

Research Laboratory Assistant, Junior Researcher,
marat.xalikov.88@bk.ru

Ilyin M. M.²,

Candidate of Chemical Sciences, Researcher,
kotosok@yandex.ru

Abstract

The research purpose was to study the dialysis of triclabendazole (TCB) and its solid dispersions (SDs) obtained by mechanochemical methods by modifying TCB with polyvinylpyrrolidone (PVP), arabinogalactan (AG) and succinic acid (SA).

Solid dispersions of the following compositions were obtained: TCB:AG:PVP (1:4,5:4,5), TCB:SA:AG (1:1:8) and TCB:SA:PVP (1:1:8), which were characterized by their solubility in water. To study the TCB release from the obtained SDs (dialysis), we used a laboratory installation consisting of a thermostated glass with a buffered solution (sodium borate) with pH 9.18 (intestinal environment). The TCB substance concentration in the dialysate was determined by HPLC the data of which determined that the TCB release into the buffered solution at different rates depended on the SD composition. It was found that SA included in the SD composition significantly increased the TCB release rate, apparently due to the buildup of a salt form from TCB (weak base) and SA (weak acid).

The following conclusions were drawn: the increase in the TCB solubility in the studied SDs, as well as the increase in the rate of the TCB release from the SDs with succinic acid was consistent with previously obtained data on high antiparasitic activity of these SDs in sheep fascioliasis.

Keywords: triclabendazole, polymers, mechanochemistry, solid dispersions, dialysis

Введение. Основным методом исследования высвобождения лекарственных веществ (ЛВ) *in vitro* является метод прямой диффузии, или метод диализа через полупроницаемую мембрану, который включен

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)

² A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences (28, Vavilova st., Bldg. 1, Moscow, 119334, Russia)

в ряд зарубежных фармакопей, в том числе и в Государственную Фармакопею РФ. Высвобождение ЛВ – это первый этап процесса, в ходе которого лекарственное средство попадает в организм и высвобождает активный ингредиент от носителя или наполнителя, с которым оно было смешано при производстве. Оценка высвобождения ЛВ из их лекарственных форм является одним из важных этапов в поиске и разработке перспективного препарата [1]. Мембраны, используемые в исследованиях высвобождения *in vitro*, были разработаны для обеспечения постоянного контакта между лекарственной формой препарата и рецепторной средой.

Принимая во внимание, эти требования к лекарственным препаратам, нами проведено изучение процесса высвобождения субстанции триклабендазола (ТКБ) из его твёрдых дисперсий (ТД) с полимерными и вспомогательными веществами.

Материалы и методы. Для получения ТД триклабендазола 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, Благовещенск).
- медицинский полимер -поливинилпирролидон (ПВП) -1 этенилпирролидин-2-он марки К-15. Продукция компании Woai NKY (Китай).
- янтарная кислота (ЯК) производства ООО «Верфарм» (Москва).

Механохимическую модификацию ТКБ проводили по методике, описанной ранее [2] и были получены соответствующие ТД, для которых была изучена растворимость по методике, описанной в работе [2].

Процесс высвобождения проводили методом прямой диффузии (или методом диализа) через полупроницаемую мембрану на приборе Л. Крувчинского, представляющего собой термостатируемый стакан, в который помещают необходимый объем рецепторной среды (вода, буферные растворы и пр.) [1]. В качестве мембраны использовали различные материалы, а именно нитроцеллюлозную пленку, синтетические мембраны в виде диализных мешков Spectrapor фирмы Spectrum Medical Industry (США) и М-Cel фирмы Viscase (Франция)

[3]. Исследуемое ЛВ или его лекарственную форму вносили внутрь полупроницаемой мембраны, которая погружалась в рецепторную среду (буферные растворы, имитирующие среду желудка и кишечника). Высвобождаемое ЛВ, попадая в эту среду, образует диализат, из которого производят отбор проб через равные промежутки времени с восполнением рецепторной среды [1].

Анализ содержания субстанции ТКБ в диализате определяли методом ВЭЖХ, описанным ранее [2].

Результаты исследований. Продолжая исследования по механохимической модификации ТКБ с помощью водорастворимых полимеров и вспомогательных веществ были получены новые ТД, составы которых и растворимость приведены в таблице.

Таблица

**Растворимость триклабендазола (ТКБ) и его твердых дисперсий (ТД) в воде.
Погрешность анализа $\pm 3\%$**

Состав образца ТД и условия их получения	Растворимость в воде	
	абсолютная, мг/л	Увеличение, раз
Исходный ТКБ	1,0	-
ФС*состава ТКБ:ЯК:АГ (1:1:8)	3,9	4
ТД состава ТКБ:ЯК:АГ (1:1:8), 6 час м/о	59,3	59
ФС*состава ТКБ:ЯК:ПВП (1:1:8)	4,7	5
ТД состава ТКБ:ЯК:ПВП (1:1:8), 6 час м/о	70,1	70
ФС*состава ТКБ:АГ:ПВП (1:4,5:4,5)	2,8	3
ТД состава ТКБ:АГ:ПВП (1:4,5:4,5), 6 час м/о	31,5	32

Примечание: *-ФС – физическая смесь, полученная при механообработке компонентов в ступке (5 мин).

Анализ данных таблицы показывает, что вновь синтезированные ТД обладают повышенной растворимостью, что объясняется наличием в составе ТД янтарной кислоты, которая, по-видимому, протонирует слабое основание – триклабендазол и тем самым существенно увеличивает растворимость соответствующих ТД по сравнению с ТД состава ТКБ:АГ:ПВП (1:4,5:4,5).

При проведении диализа в буферный раствор высвобождение ТКБ из изученных ТД происходит с незначительной скоростью, и ее величина зависит от состава ТД (см. рис.).

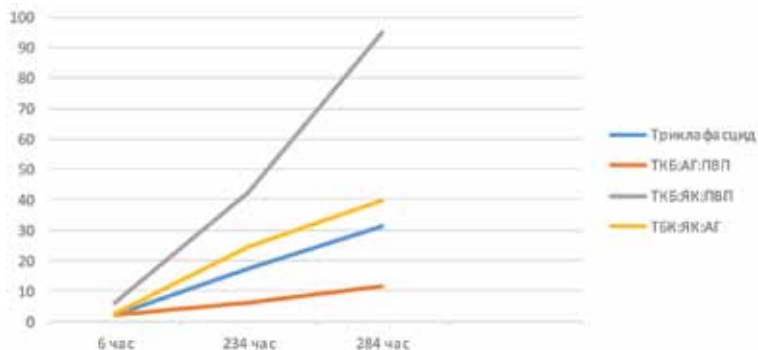


Рис. Динамика высвобождения ТКБ из его твердых дисперсий за 284 часа в боратный буферный раствор с рН = 9,18

Данные по растворимости и диализу согласуются с ранее полученными данными по противопаразитарной активности этих ТД при фасциолезе овец [2].

Заключение. Изучение высвобождения триклабендазола из его твердых дисперсий показало, что скорость диализа зависит от природы компонентов, входящих в состав ТД, и согласуется с ранее полученными данными по паразитарной активности этих ТД при фасциолезе овец.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ с использованием научного оборудования центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

Список источников

1. *Ляпунов А. Н., Безуглая Е. П., Ляпунов Н. А.* Исследование высвобождения мелоксикама из мягких лекарственных средств в опытах in vitro методом диализа через полупроницаемую мембрану // *Фармаком.* 2016. № 2. С. 33-42.
2. *Мусаев М. Б., Халиков М. С., Джамалова А. З., Ильин М. М., Халиков С. С.* Твердодисперсные комплексные препараты триклабендазола с янтарной кислотой и их фасциолоцидная активность // *Российский паразитологический журнал.* 2023. Т. 17. № 3. С. 406-412.
3. *Fridley G. E., Holstein C. A., Oza S. B., Yager P.* The evolution of nitrocellulose as a material for bioassays // *Materials Research Bulletin.* 2013; 38(4): 326-330.

References

1. *Lyapunov A. N., Bezuglaya E. P., Lyapunov N. A.* Study of meloxicam release from semi-solid preparations in in vitro experiments using dialysis through a semipermeable membrane. *Farmakom.* 2016; 2: 33-42. (In Russ.)
2. *Musaev M. B., Khalikov M. S., Dzamalova A. Z., Ilyin M. M., Khalikov S. S.* Combined solid dispersion triclabendazole preparations with succinic acid and their fasciolocidal activity. *Russian Journal of Parasitology.* 2023;17(3): 406-412. (In Russ.)
3. *Fridley G. E., Holstein C. A., Oza S. B., Yager P.* The evolution of nitrocellulose as a material for bioassays. *Materials Research Bulletin.* 2013; 38(4): 326-330.