

УДК 619:616.995.1-085

<https://doi.org/10.31016/978-5-6050437-8-2.2024.25.438-443>

ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСИИ ТРИКЛАБЕНДАЗОЛА И ИХ СВОЙСТВА

Халиков М. С.^{1,2},лаборант-исследователь, младший научный сотрудник,
marat.xalikov.88@bk.ru

Аннотация

Цель исследования: систематизация результатов исследований по технологии получения и свойствам твердых дисперсий на основе триклабендазола (ТКБ) и полимерных веществ. Результаты исследования: проведен анализ особенностей технологии получения твердых дисперсий (ТД) субстанции ТКБ с различными полимерными веществами (поливинилпирролидон, гидроксипропилкрахмал, пектины, арабиногалактан и др.), физико-химических свойств полученных ТД (растворимость, сохранность ТКБ и его высвобождение в модельных системах), токсичности и биологической активности. Для изучения растворимости, сохранности и высвобождения ТКБ из ТД использованы методы ВЭЖХ и УФ-спектроскопии. Показатель растворимости взят за параметр оптимизации, согласно которого выбран препарат Триклафасцид в виде ТД состава ТКБ:АГ (1:9) для дальнейшего внедрения его в ветеринарную практику. Исследованы параметры токсичности, фасцилоидной активности, технологические и другие показатели, необходимые для внедрения препарата Триклафасцид. Для улучшения растворимости Триклафасцида использован альтернативный подход получения его солевых форм путем включения в его состав янтарной кислоты. Полученные при этом ТД обладали значительно высокими параметрами растворимости и эффективности при снижении дозировки ТКБ. Проведен цикл исследований по отработке лабораторного регламента и опытно-промышленного регламента для внедрения препарата Триклафасцид в ветеринарную практику. Выводы: проведенная систематизация полученных данных по технологии получения,

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)

изучению физико-химических, технологических и биологических свойств позволила определиться с мероприятиями по внедрению препарата Триклафасцид в ветеринарную практику.

Ключевые слова: фасциолез, триклафасцид, механохимия, свойства

SOLID DISPERSIONS OF TRICLABENDAZOLE AND THEIR PROPERTIES

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

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

Abstract

The study purpose: systematization of research results on the production technology and properties of triclabendazole (TCB)-based solid dispersions and polymer substances. Research results: we performed the analysis of technology features for producing solid dispersions (SDs) of the TCB substance with various polymeric substances (polyvinylpyrrolidone, hydroxyethyl starch, pectins, arabinogalactan, etc.), physicochemical properties of the obtained SDs (solubility, TCB preservation and release in model systems), toxicity, and biological activity. HPLC and UV spectroscopy methods were used to study the TCB solubility, preservation, and release from SDs. The solubility rate was taken as an optimization parameter according to which Triclafascid was selected in the form of a SD in the formulation TCB:AG (1:9) for its further introduction into veterinary practice. We studied parameters of the toxicity and anti-fasciloid effect, process performance, and other parameters as required to introduce Triclafascid. To improve the solubility of Triclafascid, an alternative approach was used to obtain its salt forms by including succinic acid in its formulation. The resulting SDs had significantly higher solubility and efficacy parameters when the TCB dosage was reduced. A series of studies was conducted to develop laboratory regulations and pilot production regulations for introducing Triclafascid into veterinary practice. Conclusions: the systematization of the obtained data on formulation, and on studying physical, chemical, technological, and biological properties made it possible to determine measures to introduce Triclafascid into veterinary practice.

Keywords: fascioliasis, triclafascid, mechanochemistry, properties

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)

Введение. Как известно, единственным препаратом, активным против молодых фасциол, является препарат фазинекс в виде 5%-ной суспензии. Этот препарат является разработкой фирмы «Сибга-Гейги» с активной субстанцией триклабендазол (ТКБ) -5-хлоро-6(2,3-дихлорофенокси)-2-(метилтио)1Н-бензимидазол. Фазинекс нашел широкое применение за рубежом, но в РФ препарат практически не применяется из-за высокой стоимости.

Важным недостатком субстанции ТКБ является его плохая растворимость не только в воде, но и большинстве органических растворителей. Поэтому нами использована технология его механохимической модификации полимерными веществами. Параметром оптимизации процесса модификации был выбран показатель «увеличение растворимости ТКБ в полученных твердых дисперсиях» [1]. Из использованных в работе полимеров (ПВП, ГЭК, пектины, декстрины, арабиногалактан, фукус, ламинария и др.) наиболее высокие показатели растворимости наблюдались в твердых дисперсиях (ТД) следующих составов: ТКБ:ПВП (1:9) и ТКБ:АГ (1:9).

Учитывая ограничения по содержанию ПВП в лекарственных препаратах, а также уникальные биологические свойства арабиногалактана, нами был выбран для дальнейших исследований препарат состава ТКБ:АГ (1:9), названный Триклафасцидом, оптимальным временем его получения установлено 4 ч. Полученная ТД была исследована методом СЭМ, которая показала, что если исходная субстанция ТКБ представляет собой частично аморфизованный порошок со средним размером частиц 20-30 мкм, а полисахарид АГ состоит из сферических частиц со средним размером 5-20 мкм, то Триклафасцид состоит из частиц неправильной формы размером 5-20 мкм и их агрегатов.

Препарат Триклафасцид был изучен по параметрам токсичности и фасцилоидной активности. Так, изучение Триклафасцида по параметрам острой токсичности при введении в желудок белым мышам показал результаты, которые отражены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты изучения острой токсичности образцов ТКБ и триклафасцида при введении в желудок белым мышам

Вариант	ЛД ₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄	ЛД ₁₀₀
Субстанция ТКБ	4300	6800	7567 – (8400) – 9324	10500	14000
Триклафасцид	4500	8600	9583 – (11500) – 13800	17500	23500

В то время как изучение параметров острой токсичности Триклафасцида на белых крысах показал, что препарат менее токсичен, чем субстанция ТКБ. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты изучения острой токсичности образцов ТКБ и триклафасцида при введении в желудок белым крысам

Вариант	ЛД ₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄	ЛД ₁₀₀
Субстанция ТКБ	2800	6800	7863 – 10300 – 13493	16000	27000
Триклафасцид	2800	7800	9352 – 13000 – 18070	21000	35000

Сравнение параметров острой токсичности на белых мышах и крысах показало, что мыши оказались более чувствительны к Триклафасциду, а значит субстанция ТКБ и Триклафасцид могут иметь индивидуальную видовую чувствительность к ним.

Разработана методика определения массовой доли субстанции ТКБ в препарате триклафасцид, которая была применена при изучении его фармакокинетики в сыворотке крови овец после применения [2]. Полученные данные показали, что ТКБ всасывается в кровь у животных сразу после перорального применения. ТКБ и его метаболиты были определены в сыворотке крови овец на протяжении 2-х недель. По данным проведенных исследований, убой животных для хозяйственных нужд можно разрешить через 15 суток после дегельминтизации.

Для титрации терапевтической дозы триклафасцида были отобраны 40 спонтанно инвазированных фасциолами овец тушинской породы. Препарат вводился в различной дозе перорально однократно в форме суспензии. Учет эффективности проведен через 25 суток после дачи препаратов по данным копроовоскопических исследований (методом «критический тест») показал, что триклафасцид в дозе 20 мг/кг по препарату (или 2,0 мг ТКБ/кг) проявил 100% эффективностью против половозрелых фасциол, т.е. препарат обладает активностью в дозе, которая меньше в 5 раз терапевтической дозы субстанции ТКБ (10 мг/кг ж. м.).

Испытание Триклафасцида при фасциолезе овец в Южном Федеральном округе и было выявлено освобождение от фасциол 11 из 12 животных; при этом ЭЭ = 91,6%, а количество яиц фасциол в г/фекалий снижена на 96,6%.

При изучении иммунотропных свойств, триклафасцид при однократном введении в терапевтической и десятикратно увеличенной

дозе не оказывает угнетающего влияния на антителогенез, нет отрицательного влияния на гуморальный иммунный ответ. Препарат в терапевтической и 3 раза увеличенной дозе в различные периоды эмбриогенеза, не проявил эмбриотропной активности [3].

Для увеличения растворимости ТКБ и, принимая во внимание, что ТКБ является слабым основанием, а янтарная кислота (ЯК) обладает кислыми свойствами и биологической активностью, в состав триклафасцида была включена ЯК. Полученные при этом ТД обладали значительно высокими показателями растворимости и фасцилоидной активностью [4].

Исследования высвобождения лекарственных веществ (ЛВ) *in vitro* через полупроницаемую мембрану являются обязательными для внедряемых в практику ветеринарии препаратов и поэтому включены в ряд зарубежных фармакопей, в том числе и в Государственную Фармакопею РФ. Нашими исследованиями установлено, что механизм высвобождения ТКБ из его ТД зависит как от состава ТД, так и природы рецепторной среды.

Заключение. Систематизация знаний, полученных при разработке технологии получения, а также при изучении ряда физико-химических, технологических и биологических свойств, позволила подготовить препарат Триклафасцид для внедрения в ветеринарную практику.

Часть работы по получению твердых дисперсий и анализу его физико-химических свойств выполнена в рамках Государственного задания № 075-00277-24-00 при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ.

Список источников

1. Халиков М. С. Растворимость триклабендазола как фактор, определяющий активность его твердых дисперсий с полимерами // Российский паразитологический журнал. 2023. Т. 17. № 1. С. 163-169.
2. Мусаев М. Б., Халиков М. С., Кочетов П. П., Патюков Н. Е., Халиков С. С., Абрамов В. Е. Исследование периода выведения препарата триклафасцид после его применения на овцах. Биофармацевтический журнал. 2019. Т. 11. № 6. С. 56-61.
3. Мусаев М. Б., Халиков М. С., Белова Е. Е., Халиков С. С., Архипов И. А. Влияние триклафасцида на организм овец в повышенных дозах // Биофармацевтический журнал. 2021. Т. 13. № 5. С. 31-37.
4. 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.

References

1. Khalikov M. S. Triclabendazole solubility as a factor determining the activity of its solid dispersions with polymers. *Russian Journal of Parasitology*. 2023; 17(1): 163-169. (In Russ.)
2. Musaev M. B., Khalikov M. S., Kochetov P. P., Patyukov N. E., Khalikov S. S., Abramov V. E. Study of the elimination period of Triclafascid after its administration to sheep. *Biopharmaceutical Journal*. 2019; 11(6): 56-61. (In Russ.)
3. Musaev M. B., Khalikov M. S., Belova E. E., Khalikov S. S., Arkhipov I. A. Triclafascid effect in elevated doses on the sheep. *Biopharmaceutical Journal*. 2021; 13(5): 31-37. (In Russ.)
4. Musaev M. B., Khalikov M. S., Dzamalova A. Z., Ilyin M. M., Khalikov S. S. Solid dispersion complex triclabendazole preparations with succinic acid and their fasciolocidal activity. *Russian Journal of Parasitology*. 2023; 17(3): 406-412. (In Russ.)