МЕХАНОХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ТРИКЛАБЕНДАЗОЛА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ПРОТИВОФАСЦИОИДНОГО ПРЕПАРАТА

Халиков М. С.¹,

научный сотрудник научно-исследовательского отдела
marat.xalikov.88@bk.ru

Мусаев М. Б.²,

доктор ветеринарных наук,
главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной терапии
musaev@vniigis.ru

Ильин М. М.(мл.)³,

кандидат химических наук,
научный сотрудник лаборатории сорбционных процессов
kotosok@yandex.ru

Халиков С. С.³,

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

Архипов И. А.²,

доктор ветеринарных наук, профессор,
заведующий лабораторией экспериментальной терапии
arkhipovhelm@mail.ru

Аннотация

Продолжая цикл исследований по увеличению растворимости известной субстанции триклабендазола (ТКБ), использована технология его механохими-

---

¹ АО «Научно-производственная фирма «Экопром» (140070, Московская область, г. Люберцы, р.п. Томилино, ул. Гаршина, д. 11/23)

² 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, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, д. 28)

³ ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук» (119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28)

ческой модификации смесью полимеров – поливинилпирролидона (ПВП) и арабиногалактана (АГ) с добавлением известного эмульгатора – диоктилсульфосукцината натрия (ДСН). При этом получены твердые дисперсии (ТД) составов ТКБ : ПВП = 1 : 9; ТКБ : ПВП : АГ = 1 : 4,5 : 4,5 и ТКБ : ПВП : АГ : ДСН = 1 : 4,5 : 4,5 : 0,1; которые представляют собой легко сыпучие порошки, образующие стабильные суспензии в воде при приготовлении рабочих растворов для применения на животных. Установлено существенное улучшение растворимости (почти в 30 раз) полученных ТД при добавлении ДСН, что позволяет надеяться на их высокую противофасциолоидную активность. Препараты также можно использовать для применения добавлением в корм животным. В настоящее время препарат проходит испытания в лабораторных и производственных условиях. По предварительным данным препараты с добавлением ДСН представляют интерес и требуются дополнительные исследования для внедрения в ветеринарную практику.

Ключевые слова: триклабендазол, полимеры, механохимия, эмульгатор, растворимость.

MECHANOCHEMICAL MODIFICATION OF TRICLABENDAZOLE FOR THE PRODUCTION OF AN EFFECTIVE ANTI-FASCILOID DRUG

Khalikov M. S.¹,

Researcher of the Research Department

marat.xalikov.88@bk.ru

Musaev M. B.²,

Doctor of Veterinary Sciences,

Chief Researcher of the Laboratory of Experimental Therapy

musaev@vniigis.ru

Ilyin M.M. (Jn.)³,

Candidate of Chemical Sciences, Researcher of the Laboratory of Sorption Processes

kotosok@yandex.ru

---

¹ JSC Scientific and Production Company "Ekoprom" (11/23, Garshina st., Tomilino village, Lyubertsy district, Mos. region, 140070, Russia)

² 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)

³ 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)

Khalikov S. S.³,

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

Arkhipov I. A.²,

Doctor of Veterinary Sciences, Professor,
Head of the Laboratory of Experimental Therapy
arkhipovhelm@mail.ru

Abstract

Continuing a series of studies to increase the solubility of the known substance triclabendazole (TCB), the technology of mechanochemical modification was used with a mixture of polymers-polyvinylpyrrolidone (PVP) and arabinogalactan (AG) with the addition of the known emulsifier – sodium dioctyl sulfosuccinate (SDN). In this case, solid dispersions (SD) of TCB compositions were obtained: TCB : PVP = 1 : 9, TCB : PVP : AG = 1 : 4.5 : 4.5 and TCB : PVP : AG : SDN = 1 : 4.5 : 4.5 : 0.1, which are easily loose powders that form stable suspensions in water when preparing working solutions for use in animals. A significant improvement in the solubility (almost 30 times) of the obtained SDs with the addition of SDN was established, which allows us to hope for their high antifascioid activity. Drugs can also be used for use by adding to animal feed. Currently, the drug is being tested in laboratory and industrial conditions. According to preliminary data, drugs with the addition of SDN are of interest and additional studies are required for implementation in veterinary practice.

Keywords: triclabendazole, polymers, mechanochemistry, emulsifier, solubility.

Введение. Ранее нами для борьбы с фасциолезом был предложен препарат триклафасцид, полученный на основе совместной механообработки субстанции ТКБ с полисахаридом арабиногалактан (АГ) из лиственницы сибирской *Larix sibirica* [1]. Широкомасштабные испытания показали, что триклафасцид обладает рядом положительных признаков по сравнению с субстанцией триклабендазола и обеспечивает высокую фасциолоцидную и экономическую эффективность, безопасность применения за счёт снижения терапевтической дозы, а также включения в состав препарата арабиногалактана, обладающего гепатопротекторной, антимуtagenной, митогенной, гастропротекторной свойствами [2].

---

² 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)

³ 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)

Целью настоящей работы было изучить влияние состава полимеров (АГ, ПВП) и эмульгаторной добавки (ДСН) на растворимость полученных ТД и их противопаразитарной активности.

Материалы и методы. В работе использованы:

- субстанция триклабендазола-5-хлор-6-(2,3-дихлорфенокси)-2-(метилтио)-1Н-бензимидазол- серии SZBCZZZXW от Sigma Aldrich (сод. 99%). Брутто формула $C_{14}H_9C_{13}N_2OS$;
- диоктилсульфосукцинат натрия Е480 (ДСН)-эмульгатор и стабилизатор, сохраняющий и улучшающий вязкость и консистенцию пищевых продуктов (<http://am-am.su/91-stabilizator-e480-dioktilsulfosukcinat-natriya.html>);
- арабиногалактан (АГ) из лиственницы сибирской *Larix sibirica* / ТУ 9363-021-39094141-08, серия 02042013/;
- поливинилпирролидон (ПВП) (ФСП 42-0345-4368-03) с молекулярной массой $M_w \sim 12$ кДа.

Процесс механохимической обработки проводили в условиях описанных ранее [2] при совместной механообработке субстанции ТКБ смесью полимеров (АГ и ПВП, взятые в равных весовых соотношениях) с последующим добавлением ДСН (в количестве 1%) и общем весовом соотношении компонентов ТКБ:АГ:ПВП:ДСН = 1:4,5:4,5:0,1. Полученные ТД оценивались по параметру «растворимость в воде» методом ВЭЖХ [3].

Результаты исследований. Изучение процесса совместной механообработки компонентов в динамике (1–6 часов) показало значительное увеличение растворимости в ТД в случае добавления ДСН (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, увеличение растворимости при использовании смеси полимеров АГ и ПВП достигает лишь в 1,8 раз, тогда как добавление 1% ДСН приводит к увеличению растворимости до 5,8 раз.

Влияние добавки ДСН на увеличение растворимости было более существенным в случае его добавления в ТД на основе ТКБ и ПВП (табл. 2).

Из данных табл. 2 видно, что увеличение растворимости в ТД состава ТКБ:ПВП = 1:9 достигает лишь в 1,5 раза, тогда как добавление 1% ДСН приводит к увеличению растворимости до 9,3 раз.

Заключение. Таким образом, при совместной механообработке субстанции ТКБ с полимером ПВП или со смесью полимеров (АГ+ПВП) не наблюдается существенного увеличения растворимости, каким

Таблица 1

**Изменение растворимости в образцах ТД
состава ТКБ:ПВП:АГ = 1:4,5:4,5 и таковых с добавлением ДСН**

№ обр.	Наименование образца	Растворимость	
		Абсолютная, мг/л	Увеличение
1	ТКБ (исходная субстанция)	1,3	-
2	ТД состава ТКБ:ПВП:АГ = 1:4,5:4,5; м/о 1 час	1,4	1,03
3	ТД состава ТКБ:ПВП:АГ = 1:4,5:4,5; м/о 3 час	2,4	1,8
4	ТД состава ТКБ:ПВП:АГ:ДСН = 1:4,5:4,5:0,1; м/о 5 час	5,4	4,2
5	ТД состава ТКБ:ПВП:АГ:ДСН = 1:4,5:4,5:0,1; м/о 6 час	7,6	5,8

Таблица 2

**Изменение растворимости в образцах ТД состава ТКБ:ПВП = 1:9
и таковых с добавлением ДСН**

№ обр.	Наименование образца	Растворимость	
		Абсолютная, мг/л	Увеличение
1	ТКБ-исходная субстанция	1,3	-
2	ТД состава ТКБ:ПВП = 1:9; м/о 1 час	1,1	0,8
3	ТД состава ТКБ:ПВП = 1:9; м/о 3 час	2,0	1,5
4	ТД состава ТКБ:ПВП:ДСН = 1:9:0,1; м/о 5 час	7,0	5,4
5	ТД состава ТКБ:ПВП:ДСН = 1:9:0,1; м/о 6 час	12,1	9,3

оно было в препарате триклафасцид [1]. Однако добавление в ТД всего лишь 1% ДСН приводит к увеличению показателя растворимости почти в 6–10 раз.

***Благодарность:** Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.*

Литература

1. Патент РФ № 2640482. Мусаев М.Б., Архипов И.А., Халиков С.С., Миленина М.В., Душкин А.В., Халиков М.С., Скачкова И.И. Супрамолекулярный комплекс триклабендазола для лечения животных при фасциолезе. Заявка: 2016115779 от 22.04.2016. Опубликовано: 09.01.2018. Бюл. № 1.
2. Мусаев М.Б., Халиков М.С., Архипов И.А., Халиков С.С. Отечественный препарат триклафасцид для лечения животных при фасциолезе // В сборнике научных статей «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2018. Т. 19. С. 308–310.
3. Халиков М.С., Мусаев М.Б. Механохимическая модификация триклабендазола для получения эффективного препарата против фасциолеза // В сборнике научных статей «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2019. Т. 20. С. 656–662.

References

1. Patent of the Russian Federation № 2640482. Musaev M.B., Arkhipov I.A., Khalikov S.S., Milenina M.V., Dushkin A.V., Khalikov M.S., Skachkova I.I. *Supramolecular complex of triclabendazole for the treatment of animals with fascioliasis*. Application: 2016115779 from 04.22.2016. Published: 01.09.2018. Bul. No. 1. (In Russ.)
2. Musaev M.B., Khalikov M.S., Arkhipov I.A., Khalikov S.S. Domestic preparation triclafascid for the treatment of animals with fascioliasis. In the collection of scientific articles "*Theory and practice of combating parasitic diseases*". 2018; 19:308–310. (In Russ.)
3. Khalikov M.S., Musaev M.B. Mechanochemical modification of triclabendazole to obtain an effective drug against fascioliasis. In the collection of scientific articles "*Theory and practice of combating parasitic diseases*". 2019; 20:656–662. (In Russ.)