

УДК 547.8:542.8:616.995.1

## ПОЛУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДАМИ МЕХАНОХИМИИ

<sup>1</sup>Халиков С.С., <sup>2</sup>Евсеенко В.И., <sup>3</sup>Варламова А.И., <sup>1,3</sup>Халиков М.С.,

<sup>1</sup>Ильин М.М., <sup>2</sup>Метелева Е.С., <sup>3</sup>Архипов И.А.

<sup>1</sup>Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова

Российской академии наук, Москва, e-mail: khalikov\_ss@ineos.ac.ru;

<sup>2</sup>Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения

Российской академии наук, Новосибирск, e-mail: evseenko@solid.nsc.ru;

<sup>3</sup>Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной

и прикладной паразитологии животных и растений – филиал ФНЦ

Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии

Российской академии наук, Москва, e-mail: arsphoeb@mail.ru

Целью исследования является изучение возможности получения твердых дисперсий на основе двух и более антигельминтных субстанций, путем их совместной механообработки с полимерными веществами – комплексообразователями в валковых мельницах. Для исследований были использованы субстанции фенбендазола (ФБЗ), никлозамида (НЗ) и празиквантела (ПЗК), а также полимер ПВП и растительный метаболит – экстракт солодки (ЭС). Механообработку исходных компонентов проводили в валковых мельницах типа ВМ-1 и LE-101 при различных весовых соотношениях, выбранных с учетом терапевтических доз активных субстанций. Полученные смесевые композиции в виде твердых дисперсий (ТД) анализировали по показателям растворимости и сохранности активных субстанций методом ВЭЖХ, а также следующими физико-химическими методами (термический и рентгенофазовый анализ, электронная микрография и др.). Путем механохимической модификации исходных субстанций с полимерами были получены 8 препаратов следующих составов: ФБЗ:НЗ:ПВП (1:10:99), ФБЗ:НЗ:ПВП (1:15:144), ФБЗ:НЗ:ЭС (1:10:99), ФБЗ:НЗ:ЭС (1:15:144), ПЗК:ФБЗ:ПВП (1:3:36), ПЗК:ФБЗ:ПВП (1:2:27), ПЗК:ФБЗ:ЭС (1:3:36) и ПЗК:ФБЗ:ЭС (1:2:27), которые представляли собой сыпучие порошки с повышенной растворимостью. Анализ рентгенограмм показал, что для исходных кристаллических субстанций после механообработки с полимерными веществами происходит исчезновение и уменьшение интенсивности некоторых рефлексов кристалличности, смешивание компонентов на молекулярном уровне и образование надмолекулярных комплексов. Данными электронных микрографий показано, что исходные компоненты имеют большие размеры (до 1000 мкм), которые при совместной механообработке образуют полидисперсный порошок из частиц неправильной формы со средним размером 5–20 мкм и их агрегатов. Изучение нематоцидной активности смесевых композиций на лабораторной модели трихинеллеза на белых мышах, экспериментально инвазированных *T. spiralis*, подтвердило перспективность получения смесевых композиций методами механохимии.

**Ключевые слова:** фенбендазол, никлозамид, празиквантел, ПВП, экстракт солодки, механохимия, смесевые твердые дисперсии, свойства и антигельминтная активность

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-26-20055.

## PREPARATION OF COMPLEX ANTIHELMINTH DRUGS BY METHODS OF MECHANOCHEMISTRY

<sup>1</sup>Khalikov S.S., <sup>2</sup>Evseenko V.I., <sup>3</sup>Varlamova A.I., <sup>1,3</sup>Khalikov M.S.,

<sup>1</sup>Ilin M.M., <sup>2</sup>Meteleva E.S., <sup>3</sup>Arhipov I.A.

<sup>1</sup>A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences,  
Moscow, e-mail: khalikov\_ss@ineos.ac.ru;

<sup>2</sup>Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch  
of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, e-mail: evseenko@solid.nsc.ru;

<sup>3</sup>All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals  
and Plants – branch of the FSC VIEV RAS, Moscow, e-mail: arsphoeb@mail.ru

The aim of the study is to study the possibility of obtaining solid dispersions based on two or more anthelmintic substances by their joint mechanical processing with polymeric substances – complexing agents in roller mills. The substances of fenbendazole (FBZ), niclosamide (NS) and praziquantel (PZ), as well as PVP polymer and plant metabolite – licorice extract (LE) were used for research. Machining of the initial components was carried out in roller mills of the VM-1 and LE-101 types at various weight ratios selected taking into account the therapeutic doses of active substances. The resulting mixed compositions in the form of solid dispersions (SD) were analyzed in terms of solubility and preservation of active substances by HPLC, as well as by the following physicochemical methods (thermal and X-ray phase analysis, electron microphotography, etc.). By mechanochemical modification of the initial substances with polymers, 8 preparations of the following compositions were obtained: FBZ:NS:PVP (1:10:99), FBZ:NS:PVP (1:15:144), FBZ:NS:LE (1:10: 99), FBZ:NS:LE (1:15:144), PZ:FBZ:PVP (1:3:36), PZ:FBZ:PVP (1:2:27), PZ:FBZ:LE (1: 3:36) and PZ:FBZ:LE (1:2:27), which were loose powders with increased solubility. Analysis of X-ray patterns showed that for the initial crystalline substances after mechanical treatment with

polymeric substances, the disappearance and decrease in the intensity of some crystallinity reflections, the mixing of components at the molecular level and the formation of supramolecular complexes occur. Electron micrograph data show that the initial components are large (up to 1000  $\mu\text{m}$ ), which, upon joint mechanical processing, form a polydisperse powder of irregularly shaped particles with an average size of 5–20  $\mu\text{m}$  and their aggregates. The study of nematocidal activity of mixed compositions on a laboratory model of trichinosis on white mice experimentally infested with *T.spiralis* confirmed the promise of obtaining mixed compositions by mechanochemistry methods.

**Keywords:** fenbendazole, niclosamide, praziquantel, PVP, licorice extract, mechanochemistry, mixed solid dispersions, properties and anthelmintic activity

Проблема гельминтозов, на решение которой направлены усилия широкого круга ученых, является весьма актуальной. Для лечения применяют субстанции препаратов, которые в большинстве своем не растворимы в воде, и из-за этого они имеют низкую эффективность. Для их совершенствования перспективными являются механохимические методы увеличения их растворимости [1]. Полученные твердые дисперсии (ТД), состоящие из субстанций лекарственных веществ (ЛВ) и полимеров, обладали не только повышенной растворимостью, но и высокой антигельминтной активностью. Комбинируя такие ТД из различных субстанций, были получены двух- и трехкомпонентные препараты, которые позволяют расширить их спектр действия и решить вопрос минимизации объема и кратности применения [2]. Учитывая преимущества таких многокомпонентных препаратов, представляло научный и практический интерес получить комбинированные препараты в виде ТД путем прямой механохимической обработки смеси субстанций и полимерных веществ. Для этого в настоящей работе изучена возможность комбинирования препаратов на основе таких субстанций, как фенбендазол (ФБЗ), никлозамид (НЗ) и празиквантел (ПЗК) с поливинилпирролидоном (ПВП) и экстрактом солодки (ЭС).

Цель настоящей работы – получить смесевые твердые дисперсии на основе вышеуказанных субстанций и полимеров, изучить их физико-химические свойства и оценить антигельминтную активность.

#### Материалы и методы исследования

**Фенбендазол (ФБЗ)** – 5-(фенилтио)-2-бензимидазолкарбамат (99,0%) производства Changzhou Yabang Pharmaceuticals Co. Ltd (КНР). Растворимость в воде 1,0 мг/л.  $T_{\text{пл}} = +233^{\circ}\text{C}$ .

**Никлозамид (НЗ)** – 5-Хлор-N-(2-хлор-4-нитрофенил)-2-гидроксибензамид (99,3%). Продукция компании Ghangzhou Yabang-Qh Pharmachem Co, Ltd. (КНР). Серия 61014102. Растворимость в воде 5,0 мг/л.  $T_{\text{пл}} = +225\text{--}230^{\circ}\text{C}$ .

**Празиквантел (ПЗК)** – 2-(Циклогексилкарбонил)-1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4Н-пиразино[2,1-а] изохинолин-4-он (99,2%).

Продукция компании Shanghai Jiayi Pharmaceuticals Co. Ltd (КНР). Растворимость в воде 234,0 мг/л.  $T_{\text{пл}} = +136\text{--}138^{\circ}\text{C}$ .

**Поливинилпирролидон (ПВП)** – 1 этенилпирролидин-2-он марки К-15. Продукция компании Boai NKY Pharmaceuticals Ltd. (КНР). Серия P160828002-0.

**Экстракт солодки (ЭС)** – сухой мелкодисперсный порошок от светло- до темно-коричневого цвета производства ООО «Вистерра», Алтайский край (Декларация соответствия ТСН RU Д-RU.AF96.В.00958).

Целевые многокомпонентные препараты получали путем совместной механообработки выбранных субстанций с полимерами в валковых мельницах ВМ-1 и LE-101, в условиях описанных ниже:

1) Совместную механохимическую обработку компонентов в массовых соотношениях, представленных в табл. 1, проводили в валковой мельнице ВМ-1 (ускорение 1г). В металлический барабан с фторопластовой футеровкой (емкость 300 мл, загрузка мелюющих тел – стальных шаров диаметром 23 мм, 675 г) помещали образец, общая масса которого ~ 20 г, обработку проводили в течение 4–24 ч.

2) Получение механокомпозиций с другим соотношением компонентов проводили в металлическом барабане объемом 800 мл, установленном на валковой мельнице LE-101, в условиях обработки, представленных в табл. 2. Под модулем процесса механообработки подразумевается массовое отношение вещества (или суммы веществ), подвергаемых механообработке, к весу шаров.

Полученные композиции анализировали методом ВЭЖХ на их растворимость в воде из полученных композиций на хроматографе Agilent 1200 с колонкой Zorbax Eclipse XDB-C18, 4,6\*50 мм; температура колонки  $+30^{\circ}\text{C}$ ; детектор диодно-матричный. В качестве элюента применяли систему ацетонитрил-ацетатный буфер pH 3,4 (55:45), скорость потока – 1 мл/мин, объем пробы – 5 мкл.

Для препаратов 1 и 2: Детектирование проводили на длине волны 290 нм (ФБЗ) и 336 нм (НЗ). Концентрации ФБЗ и НЗ определяли по калибровкам, полученным относительно специально приготовленных растворов ФБЗ в ДМСО, а НЗ в смеси ацетонитрил/этиловый спирт/хлористый метилен 250/225/25.

Таблица 1

Состав препаратов, полученных в мельнице BM-1

| Препарат 1                      |   | Препарат 2                     |  |
|---------------------------------|---|--------------------------------|--|
| Соотношение                     | Загрузка в ФБ*                            | Соотношение                    | Загрузка в ФБ*                           |
| ФБЗ – 3<br>НЗ – 30<br>ПВП – 297 | ФБЗ – 0,2 г<br>НЗ – 2,0 г<br>ПВП – 19,8 г | ФБЗ – 3<br>НЗ – 30<br>ЭС – 297 | ФБЗ – 0,2 г<br>НЗ – 2,0 г<br>ЭС – 19,8 г |
| Препарат 3                      |   | Препарат 4                     |  |
| Соотношение                     | Загрузка в ФБ*                            | Соотношение                    | Загрузка в ФБ*                           |
| ПЗК – 1<br>ФБЗ – 3<br>ПВП – 36  | ПЗК – 0,5 г<br>ФБЗ – 1,5 г<br>ПВП – 18 г  | ПЗК – 1<br>ФБЗ – 3<br>ЭС – 36  | ПЗК – 0,5 г<br>ФБЗ – 1,5 г<br>ЭС – 18 г  |

\* ФБ – барабан с фторопластовой футеровкой.

Таблица 2

Состав препаратов, полученных в мельнице LE-101

| Препарат 5                      |  | Препарат 6                     |   |
|---------------------------------|--|--------------------------------|---|
| Соотношение                     | Загрузка в МБ**                            | Соотношение                    | Загрузка в КБ***                          |
| ФБЗ – 2<br>НЗ – 30<br>ПВП – 288 | ФБЗ – 0,6 г<br>НЗ – 9,0 г<br>ПВП – 86,4 г  | ФБЗ – 2<br>НЗ – 30<br>ЭС – 288 | ФБЗ – 0,4 г<br>НЗ – 6,0 г<br>ЭС – 57,6 г  |
| Модуль                          | 1:18                                       | Модуль                         | 1:10                                      |
| Препарат 7                      |  | Препарат 8                     |   |
| Соотношение                     | Загрузка в МБ**                            | Соотношение                    | Загрузка в МБ**                           |
| ПЗК – 1<br>ФБЗ – 2<br>ПВП – 27  | ПЗК – 3,0 г<br>ФБЗ – 6,0 г<br>ПВП – 81,0 г | ПЗК – 1<br>ФБЗ – 2<br>ЭС – 27  | ПЗК – 3,0 г<br>ФБЗ – 6,0 г<br>ЭС – 81,0 г |
| Модуль                          | 1:18                                       | Модуль                         | 1:18                                      |

\*\* МБ – металлический барабан на 800 мл.

\*\*\* КБ – капролоновый барабан на 300 мл.

Для определения растворимости твердых дисперсий в коническую колбу помещали 0,275 г (с точностью 0,001 г) дисперсии и добавляли 5 мл воды. Перемешивали в течение 24 ч на орбитальном шейкере со скоростью 200 об/мин при 37°C. Далее растворы фильтровали и отправляли на анализ.

Для препаратов 3 и 4: Детектирование проводили на длине волны 210 нм (ПЗК) и 290 нм (ФБЗ). Концентрации ПЗК и ФБЗ определяли по калибровкам, полученным относительно специально приготовленных растворов ФБЗ и ПЗК в ДМСО.

Для определения растворимости твердых дисперсий в коническую колбу помещали 0,4 г (с точностью 0,001 г) дисперсии и добавляли 5 мл воды. Перемешивали в течение 24 ч на шейкере со скоростью 200 об/мин при 37°C. Далее растворы фильтровали и отправляли на анализ.

Для определения растворимости образцов смесевых препаратов 5 и 6 (табл. 2) в коническую колбу на 50 мл помещали 1,0 г (с точностью 0,001 г) ТД и добавляли 10 мл воды. Содержимое колбы перемешивали на магнитной мешалке в течение 3 ч и полученную суспензию центрифугировали при 12500 об/мин в течение 10 мин. Фильтрат анализировали методом ВЭЖХ [1]. Аналогично определяли растворимость образцов 7 и 8 (табл. 2), используя соответственно навески образцов 0,77 г (с точностью 0,001 г) в 10 мл воды.

Рентгенофазовый анализ проводили на порошковом дифрактометре D8 Advance Bruker (Германия) для изучения изменения кристалличности исходных лекарственных субстанций (ФБЗ, НЗ, ПЗК).

Термический анализ исследуемых образцов проводился методом дифференци-

альной сканирующей калориметрии (ДСК) с помощью прибора DSC-550 (США) в атмосфере Ar. Температурная программа  $+20\text{--}+300^{\circ}\text{C}$ , скорость нагрева  $5^{\circ}/\text{мин}$ .

Электронные микрофотографии получали на микроскопе НИТАСНІ ТМ-1000 для оценки формы исходных частиц и продуктов механообработки.

Биологическую активность исследуемых образцов оценивали на лабораторной модели трихинеллеза на 80 белых мышах массой тела 16–18 г в возрасте 1,0–1,5 мес. Мышей экспериментально инвазировали личинками *Trichinella spiralis* в дозе  $250\pm10$  личинок на животное путем внутрижелудочного введения суспензии с личинками. На 3 сутки после заражения было сформировано 7 опытных групп и одна контрольная по 10 голов в каждой. Образцы различных комплексных твердых дисперсий в дозе 2 мг/кг по действующему веществу (ДВ) вводили в желудок животным всех опытных групп. Базовым препа-

ратом служила субстанция ФБЗ, которую вводили в дозе 2 мг/кг по ДВ. Животные контрольных групп препараты не получали. На 4-е сутки после введения опытных образцов животных убивали декапитацией и активность препаратов учитывали по результатам гельминтологического вскрытия кишечника, эффективность рассчитывали по типу «контрольный тест» [3].

### Результаты исследования и их обсуждение

#### Характеристики растворимости полученных твердых дисперсных систем

Во всех исследованных случаях имеет место увеличение растворимости ЛВ, что демонстрирует высокую эффективность ПВП и ЭС в качестве комплексообразователей. Механохимическую обработку проводили 4–24 ч, для достижения максимальных значений растворимости, при этом контролируя, чтобы не происходила деструкция молекул лекарственного вещества (ЛВ) (рис. 3).

Таблица 3

Растворимость твердых дисперсий, полученных в мельнице ВМ-1

| Препарат № 1 (указаны весовые соотношения компонентов) |                                 |                                    |                    |                                 |                                   |                   |
|--|---------------------------------|------------------------------------|--------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| ФБЗ – 3<br>НЗ – 30<br>ПВП – 297                        |                                 |                                    |                    |                                 |                                   |                   |
|  | Растворимость ФБЗ (290 нм), г/л | Увеличение растворимости ФБЗ, разы | Сохранность ФБЗ, % | Растворимость НЗ, (336 нм), г/л | Увеличение растворимости НЗ, разы | Сохранность НЗ, % |
| Исх.   | 0,0002                          |                                    |                    | 0,0009                          |                                   |                   |
| Физ. смесь   | 0,0007                          | 4                                  |                    | 0,0079                          | 9                                 |                   |
| ВМ 4 ч   | 0,0056                          | 28                                 |                    | 0,1426                          | 158                               |                   |
| ВМ 8 ч   | 0,0097                          | 49                                 |                    | 0,2748                          | 305                               |                   |
| ВМ 12 ч  | 0,0099                          | 50                                 |                    | 0,3030                          | 337                               |                   |
| ВМ 24 ч  | 0,0103                          | 52                                 | 96                 | 0,3732                          | 415                               | 98                |
| Препарат № 2 (указаны весовые соотношения компонентов) |                                 |                                    |                    |                                 |                                   |                   |
| ФБЗ – 3<br>НЗ – 30<br>ЭС – 297                         |                                 |                                    |                    |                                 |                                   |                   |
|  | Растворимость ФБЗ (290 нм), г/л | Увеличение растворимости ФБЗ, разы | Сохранность ФБЗ, % | Растворимость НЗ, (336 нм), г/л | Увеличение растворимости НЗ, разы | Сохранность НЗ, % |
| Исх.   | 0,0002                          |                                    |                    | 0,0009                          |                                   |                   |
| Физ. смесь   | 0,0033                          | 17                                 |                    | 0,0161                          | 18                                |                   |
| ВМ 4 ч   | 0,0283                          | 142                                |                    | 0,1066                          | 118                               |                   |
| ВМ 8 ч   | 0,0317                          | 159                                |                    | 0,1846                          | 205                               |                   |
| ВМ 12 ч  | 0,0344                          | 172                                |                    | 0,2868                          | 319                               |                   |
| ВМ 24 ч  | 0,0350                          | 175                                | 98                 | 0,4165                          | 463                               | 97                |

## Окончание табл. 3

| Препарат № 3 (указаны весовые соотношения компонентов)          |                                 |                                    |                    |                                 |                                    |                    |
|---|---------------------------------|------------------------------------|--------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| ПЗК – 1<br>ФБЗ – 3<br>ПВП – 36                                  |                                 |                                    |                    |                                 |                                    |                    |
| Зависимость растворимости от времени механохимической обработки |                                 |                                    |                    |                                 |                                    |                    |
|   | Растворимость ПЗК (210 нм), г/л | Увеличение растворимости ПЗК, разы | Сохранность ПЗК, % | Растворимость ФБЗ (290 нм), г/л | Увеличение растворимости ФБЗ, разы | Сохранность ФБЗ, % |
| Исх.  | 0,165                           |                                    |                    | 0,0002                          |                                    |                    |
| Физ. смесь  | 0,207                           | 1,3                                |                    | 0,0010                          | 5                                  |                    |
| ВМ 4 ч  | 0,313                           | 1,9                                |                    | 0,0021                          | 10,5                               |                    |
| ВМ 8 ч  | 0,326                           | 2,0                                |                    | 0,0029                          | 14,5                               |                    |
| ВМ 12 ч   | 0,332                           | 2,0                                | 96,9               | 0,0035                          | 17,5                               | 99,4               |
| ВМ 24 ч   | 0,337                           | 2,0                                |                    | 0,0027                          | 13,5                               |                    |
| Препарат № 4 (указаны весовые соотношения компонентов)          |                                 |                                    |                    |                                 |                                    |                    |
| ПЗК – 1<br>ФБЗ – 3<br>ЭС – 36                                   |                                 |                                    |                    |                                 |                                    |                    |
| Зависимость растворимости от времени механохимической обработки |                                 |                                    |                    |                                 |                                    |                    |
|   | Растворимость ПЗК (210 нм), г/л | Увеличение растворимости ПЗК, разы | Сохранность ПЗК, % | Растворимость ФБЗ (290 нм), г/л | Увеличение растворимости ФБЗ, разы | Сохранность ФБЗ, % |
| Исх.  | 0,165                           |                                    |                    | 0,0002                          |                                    |                    |
| Физ. смесь  | 0,108                           | -                                  |                    | 0,0023                          | 12                                 |                    |
| ВМ 4 ч  | 0,336                           | 2,0                                | 97,5               | 0,2110                          | 1055                               | 99,9               |
| ВМ 8 ч  | 0,314                           | 1,9                                |                    | 0,1979                          | 990                                |                    |
| ВМ 12 ч   | 0,303                           | 1,8                                |                    | 0,1743                          | 872                                |                    |
| ВМ 24 ч   | 0,300                           | 1,8                                |                    | 0,1547                          | 774                                |                    |

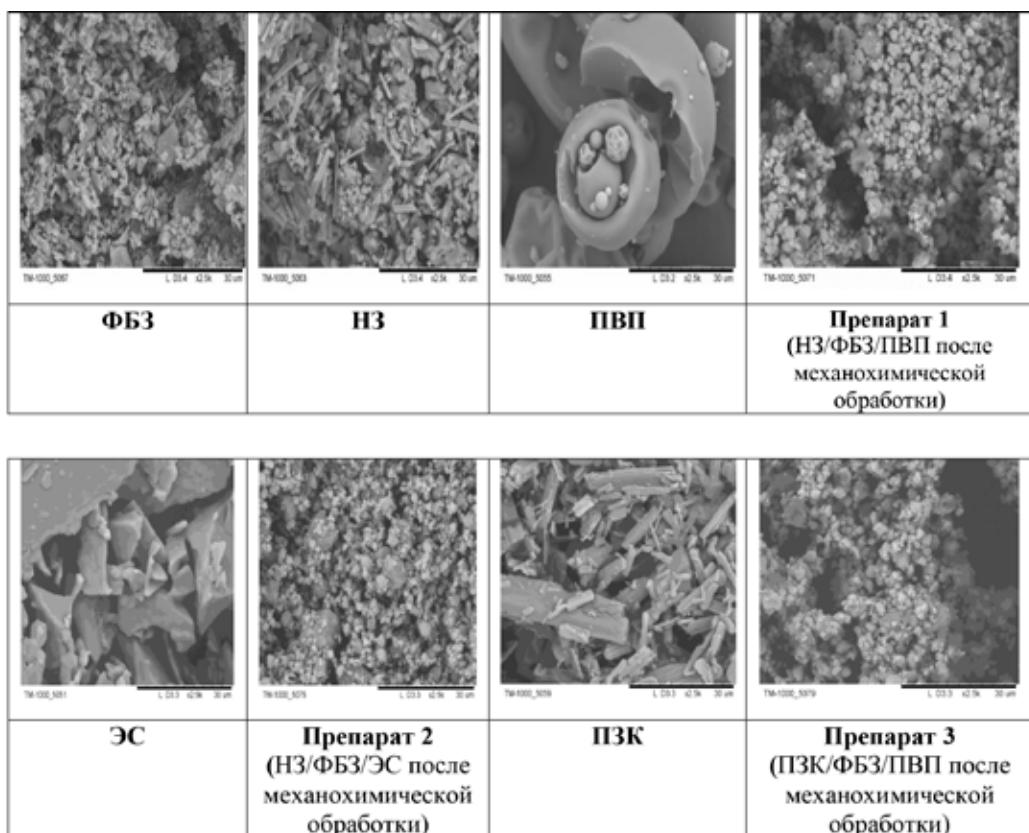
\*«Сохранность» определялась как отношение обнаруженного по анализу ВЭЖХ (см. «Материалы и методы исследования») количества активного вещества к расчетному, относительно начального состава композиций.

#### Физико-химические исследования твердых дисперсий

Во всех случаях в необработанных смесях присутствуют характерные для кристаллической фазы ЛВ рефлексы рентгенограмм и фазовые переходы плавления, исчезающие после механической обработки. Вероятно, происходит разупорядочение кристаллической структуры ЛВ, кроме того, в случае использования в качестве вспомогательного вещества ПВП происходит смешивание компонентов на молекулярном уровне и образование надмолекулярных комплексов. В случае с ЭС молекулы ЛВ на молекулярном уровне распределяются в объемном избыtkе аморфной матрицы компонентов ЭС. Это явление способствует одновременному высвобождению компонентов в водный раствор и включению молекул ЛВ в образующиеся мицеллы ГК, содержащийся в ЭС, тем самым значительно облегчая формирование системы «гость – хозяин» [4].

Анализ электронных микрофотографий показал, что частицы исходных веществ имеют довольно большие размеры. Однако при механохимической обработке происходит разрушение кристаллических частиц исходных веществ и образование полидисперсного порошка, состоящего из частиц неправильной формы и их агрегатов (рисунок).

ПВП состоит из сферических частиц со средним размером 10–100 мкм, ЭС состоит из частиц неправильной формы с размерами 20–1000 мкм, ФБЗ – из частиц 5–30 мкм, НЗ – из кристаллических продолговатых частиц размером 5–50 мкм, ПЗК – из кристаллических продолговатых частиц размером 10–20 мкм и их агрегатов размером до 500 мкм. После механохимической обработки происходит разрушение исходных частиц ЛВ и полимерных веществ с образованием полидисперсного порошка, состоящим из частиц со средним размером 5–20 мкм и их агрегатов.



*Препараты после механохимической обработки*

Изменения морфологии частиц компонентов, термограмм ДСК и рентгенограмм в целом характерны для процессов механохимического получения твердых дисперсий из компонентов низкомолекулярных активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ – комплексообразователей [5–7].

*Сравнение параметров растворимости образцов, полученных в мельницах ВМ-1 и LE-101, их анализ*

По данным проведенных исследований установлено, что растворимость образцов смесевых композиций, полученных в различных мельницах, отличается, и этот параметр зависит от многих факторов. Результаты исследований и их анализ представлены в табл. 4–7.

Из данных табл. 4 видно, что увеличение растворимости препаратов № 1 и № 5, полученных в разных мельницах, следующее:

– ФБЗ в 52 раза в ВМ-1 и в 6,4 раза в LE-101;

– НЗ в 415 раз в ВМ-1 и в 27,2 раза в LE-101.

Из данных табл. 5 видно, что увеличение растворимости препаратов № 2 и № 6, полученных в разных мельницах, следующее:

– ФБЗ в 175 раз в ВМ-1 и в 107 раз в LE-101;

– НЗ в 463 раз в ВМ-1 и 1,1 раза в LE-101.

Из данных табл. 6 видно, что увеличение растворимости препаратов № 3 и № 7, полученных в разных мельницах, следующее:

– ФБЗ в 17,5 раза в ВМ-1 и в 0,8 раза в LE-101;

– ПЗК в 2,0 раза в ВМ-1 и 2,6 раза в LE-101.

Из данных табл. 7 видно, что увеличение растворимости препаратов № 4 и № 8, полученных в разных мельницах, следующее:

– ФБЗ в 8,01 раз в ВМ-1 и в 7,95 раз в LE-101;

– ПЗК в 2,0 раза в ВМ-1 и 4,3 раза в LE-101.

По результатам комплекса исследований были выбраны образцы для изучения их антигельминтной активности.

*Эффективность твердых дисперсий комплексных антигельминтиков, полученных в различных условиях механообработки, при экспериментальном трихинеллезе белых мышей*

Результаты изучения нематодоцидной активности двухкомпонентных композиций представлены в табл. 8.

Таблица 4

Сравнение растворимости препаратов № 5 и № 1, полученных в разных мельницах (LE-101 и BM-1)\*

| Препарат № 5<br>(соотношение компонентов) – LE-101              |                                  |                                   | Препарат № 1<br>(соотношение компонентов) – BM-1 |                                 |                                  |                   |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|--|---------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| ФБЗ – 2<br>Н3 – 30<br>ПВП – 298                                 |                                  |                                   | ФБЗ – 3<br>Н3 – 30<br>ПВП – 297                  |                                 |                                  |                   |
| Зависимость растворимости от времени механохимической обработки |                                  |                                   |  |                                 |                                  |                   |
| Время механо-обработки на LE-101                                | Растворимость ФБЗ (290 нм), мг/л | Увеличение растворимости ФБЗ, раз | Сохранность ФБЗ, %                               | Растворимость Н3 (336 нм), мг/л | Увеличение растворимости Н3, раз | Сохранность Н3, % |
| 0   | 0,2                              | –                                 |  | 0,9                             | –                                |                   |
| 1 ч   | 0,68                             | 3,4                               |  | 15,5                            | 17,2                             |                   |
| 3 ч   | 0,72                             | 3,6                               |  | 18,8                            | 20,9                             |                   |
| 5 ч   | 1,28                             | 6,4                               |  | 24,5                            | 27,2                             |                   |
| BM-1; 24 ч  | 10,4                             | 52,0                              | 96   | 373,5                           | 415                              | 98                |

\* В таблице приведены данные по влиянию времени механообработки с ПВП на изменение растворимости ФБЗ и Н3, полученных в мельнице LE-101, и оптимальный вариант по мельнице BM-1.

Таблица 5

Сравнение растворимости препаратов № 6 и № 2, полученных в разных мельницах (LE-101 и BM-1)\*

| Препарат № 6<br>(соотношение компонентов) – LE-101              |                                  |                                   | Препарат № 2<br>(соотношение компонентов) – BM-1 |                                 |                                  |                   |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|--|---------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| ФБЗ – 2<br>Н3 – 30<br>ЭС – 298                                  |                                  |                                   | ФБЗ – 3<br>Н3 – 30<br>ЭС – 297                   |                                 |                                  |                   |
| Зависимость растворимости от времени механохимической обработки |                                  |                                   |  |                                 |                                  |                   |
| Время механо-обработки на LE-101                                | Растворимость ФБЗ (290 нм), мг/л | Увеличение растворимости ФБЗ, раз | Сохранность ФБЗ, %                               | Растворимость Н3 (336 нм), мг/л | Увеличение растворимости Н3, раз | Сохранность Н3, % |
| 0   | 0,2                              |                                   |  | 0,9                             | –                                |                   |
| 1 ч   | 21,4                             | 107                               |  | 1,0                             | 1,1                              |                   |
| BM-1; 24 ч  | 35,0                             | 175                               | 98   | 417,0                           | 463                              | 97                |

\* В таблице приведены данные по влиянию времени механообработки с ЭС на изменение растворимости ФБЗ и Н3, полученных в мельнице LE-101, и оптимальный вариант по мельнице BM-1.

Таблица 6

Сравнение растворимости препаратов № 7 и № 3, полученных в разных мельницах (LE-101 и BM-1)\*

| Препарат № 7<br>(соотношение компонентов) – LE-101              |                                  |                                   | Препарат № 3<br>(соотношение компонентов) – BM-1 |                                  |                                   |                    |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|--|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| ПЗК – 1<br>ФБЗ – 2<br>ПВП – 27                                  |                                  |                                   | ПЗК – 1<br>ФБЗ – 3<br>ПВП – 36                   |                                  |                                   |                    |
| Зависимость растворимости от времени механохимической обработки |                                  |                                   |  |                                  |                                   |                    |
| Время механо-обработки на LE-101                                | Растворимость ПЗК (290 нм), мг/л | Увеличение растворимости ПЗК, раз | Сохранность ПЗК, %                               | Растворимость ФБЗ (290 нм), мг/л | Увеличение растворимости ФБЗ, раз | Сохранность ФБЗ, % |
| 0   | 234,0                            | –                                 |  | 0,20                             | –                                 |                    |
| 1 ч   | 397,8                            | 1,7                               |  | 0,12                             | 0,6                               |                    |
| 3 ч   | 585,0                            | 2,5                               |  | 0,16                             | 0,8                               |                    |
| 5 ч   | 608,4                            | 2,6                               |  | 0,14                             | 0,7                               |                    |
| BM-1; 12 ч  | 468,0                            | 2,0                               | 96,9   | 3,50                             | 17,5                              | 99,4               |

\* В таблице приведены данные по влиянию времени механообработки с ПВП на изменение растворимости ПЗК и ФБЗ, полученных в мельнице LE-101, и оптимальный вариант по мельнице BM-1.

Таблица 7

Сравнение растворимости препаратов № 8 и № 4, полученных в разных мельницах (LE-101 и BM-1)\*

| Препарат № 8<br>(соотношение компонентов) – LE-101              |                                  |                                   | Препарат № 4<br>(соотношение компонентов) – BM-1 |                                  |                                   |                    |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|--|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| ПЗК – 1<br>ФБЗ – 2<br>ЭС – 27                                   |                                  |                                   | ПЗК – 1<br>ФБЗ – 3<br>ЭС – 36                    |                                  |                                   |                    |
| Зависимость растворимости от времени механохимической обработки |                                  |                                   |  |                                  |                                   |                    |
| Время механо-обработки на LE-101                                | Растворимость ПЗК (290 нм), мг/л | Увеличение растворимости ПЗК, раз | Сохранность ПЗК, %                               | Растворимость ФБЗ (290 нм), мг/л | Увеличение растворимости ФБЗ, раз | Сохранность ФБЗ, % |
| 0   | 234,0                            | –                                 |  | 0,20                             | –                                 |                    |
| 1 ч   | 185,0                            | 0,8                               |  | 0,16                             | 0,80                              |                    |
| 2 ч   | 1006,0                           | 4,3                               |  | 1,60                             | 7,95                              |                    |
| BM-1; 4 ч   | 468,0                            | 2,0                               | 97,5   | 1,62                             | 8,01                              | 99,9               |

\* В таблице приведены данные по влиянию времени механообработки с ЭС на изменение растворимости ПЗК и ФБЗ, полученных в мельнице LE-101, и оптимальный вариант по мельнице BM-1.

Таблица 8

Результаты биологических испытаний двухкомпонентных композиций, полученных в мельницах BM-1 и LE-101 (16.11.2022)

| Группа животных            | № препарата  | Состав препарата       | Содержание ДВ, %       | Доза по ДВ (по ФБЗ), мг/кг | Обнаружено <i>T. spiralis</i> , экз./гол. | ИЭ, % |
|----------------------------|--------------|------------------------|------------------------|----------------------------|---|-------|
| Получены в мельнице BM-1   |              |                        |                        |                            |   |       |
| Опытная                    | Препарат № 1 | ФБЗ:Н3:ПВП (3:30:297)  | ФБЗ – 0,9<br>Н3 – 9,0  | 2,0                        | 27,3±2,6                                  | 66,56 |
| Опытная                    | Препарат № 2 | ФБЗ:Н3:ЭС (3:30:297)   | ФБЗ – 0,0<br>Н3 – 9,0  | 2,0                        | 36,6±3,3                                  | 55,17 |
| Опытная                    | Препарат № 3 | ПЗК:ФБЗ:ПВП (1:3:36)   | ПЗК – 2,5<br>ФБЗ – 7,5 | 2,0                        | 33,13±3,1                                 | 59,42 |
| Опытная                    | Препарат № 4 | ПЗК:ФБЗ:ЭС (1:3:36)    | ПЗК – 2,5<br>ФБЗ – 7,5 | 2,0                        | 38,5±3,3                                  | 52,84 |
| Получены в мельнице LE-101 |              |                        |                        |                            |   |       |
| Опытная                    | Препарат № 5 | Н3:ФБЗ:ПВП (30:2:288)  | Н3 – 9,4<br>ФБЗ – 0,6  | 2,0                        | 51,3±4,7                                  | 37,16 |
| Опытная                    | Препарат № 7 | ПЗК:ФБЗ:ПВП (1:2:27)   | ПЗК – 3,3<br>ФБЗ – 6,6 | 2,0                        | 12,46±1,30                                | 36,63 |
| Опытная                    |              | Фенбендазол субстанция | 98,0                   | 2,0                        | 61,95±5,4                                 | 24,11 |
| Контрольная                |              | –                      | –                      | –                          | 81,63±6,5                                 | –     |

Анализ данных табл. 8 свидетельствует о том, что эффективность твердых дисперсий на основе ФБЗ и Н3 с полимером ПВП, полученных в мельнице BM-1, была выше по сравнению с активностью комплексов с ЭС при одинаковой длительности механообработки и составила 66,56 и 55,17% соответственно. С уменьшением продолжительности механохимической обработки с 24 ч до 5 ч активность двухкомпонентных композиций на основе ФБЗ и Н3 с ПВП снизилась до 37,16%. Использование ме-

ханохимической технологии получения твердой дисперсии ФБЗ:Н3 с ПВП позволяет повысить антигельминтную эффективность в 2,7 раза по сравнению с активностью субстанции ФБЗ, а с ЭС – в 2,2 раза. Двухкомпонентные композиции на основе ФБЗ и ПЗКс ПВП, полученные в течение 24 ч механообработки, показали меньшую эффективность в сравнении с комплексом на основе ФБЗ и Н3, а при обработке в течение 5 ч эффективность комплекса оказалась невысокой и составила 36,63 %. А также от-

мечено, что исследуемые композиции ФБЗ с ПЗК обладают меньшей биологической активностью в сравнении с композициями ФБЗ с НЗ. В связи с этим для дальнейшего изучения нами рекомендованы двухкомпонентные композиции на основе ФБЗ и НЗ с полимером ПВП.

Установлено, что на эффективность комбинированных препаратов (совместная механообработка двух ДВ с полимерным веществом) влияют следующие условия получения:

- *тип барабана* (футерованный тefлоном; металлический и капролоновый; наиболее оптимальный – футерованный);
- *время механообработки* (или, вернее, «тест на растворимость») – в случае препарата № 1, полученного в ВМ-1, наблюдается наибольшая активность (66,56%) и наибольшая растворимость компонентов (ФБЗ в 52 раза и НЗ в 415 раз). Тогда как препарат № 5, полученный в мельнице LE-101, имеет низкую активность (37,6%) при низких показателях растворимости компонентов (ФБЗ в 6 раз и НЗ в 27 раз). Аналогичная картина и для препарата № 2, полученного в мельнице ВМ-1: активность (55,17%) при растворимости субстанций ФБЗ и НЗ (145 и 463 раза) соответственно.

Однако в случае препаратов № 3 и № 4 – несмотря на незначительное увеличение растворимости ФБЗ (только в 17,5 и 8 раз соответственно) активность достаточно высокая (59 и 53% соответственно);

- *на параметр растворимости, видимо, существенно влияет модуль процесса механообработки*, который в работах с мельнице ВМ-1 составляет 1:34, тогда как мельнице LE-101 только от 1:10 до 1:18.

### Заключение

Таким образом, разработка смесевых антigelьминтных препаратов, позволяя расширить спектр действия и решить вопрос минимизации объема и кратности при-

менения препаратов на животных, является актуальной задачей и требует междисциплинарных исследований с привлечением химиков, технологов, биологов.

Полученные в ходе настоящего исследования смесевые композиции из двух субстанций представляют собой твердые дисперсии с повышенной растворимостью и умеренной активностью при экспериментальном трихинеллезе белых мышей.

*Авторы выражают благодарность зав. лаборатории механохимии лекарственных веществ ИХТММ СО РАН, доктору химических наук, академику РАН А.В. Душкину за консультативную помощь при налаживании опытов по механохимической обработке и интерпретацию полученных данных.*

### Список литературы

1. Халиков С.С., Душкин А.В. О методах улучшения растворимости антigelьминтных лекарственных веществ // Химико-фармацевтический журнал. 2020. Т. 54. № 5. С. 33–37. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-5-33-37.
2. Marchenko V.A., Khalikov S.S., Efremova E.A., Ilin M.M. Efficiency of Novel Formulations of Ivermectin and Albendazole in Parasitic Infections of Sheep in the Altai Mountains of Russia. Iran J Parasitol. 2021. Vol. 16. No. 2. P. 198–208. DOI: 10.18502/ijpa.v16i2.6268.
3. Астафьев Б.А., Яроцкий Л.С., Лебедева М.Н. Экспериментальные модели паразитозов в биологии и медицине. М.: Наука, 1989. 279 с.
4. Zhang Q., Polyakov N.E., Chistyachenko Yu.S., Khvostov M.V., Frolova T.S., Tolstikova T.G., Dushkin A.V., Su W. Preparation of curcumin self-micelle solid dispersion with enhanced bioavailability and cytotoxic activity by mechanochemistry. Drug Deliv. 2018. Vol. 25. No. 1. P. 198–209. DOI: 10.1080/10717544.2017.1422298.
5. Dantu A.S., Durai R., Vedha Hari B.N. Effect of impact and attrition milling on nimesulide for solubility enhancement. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2013. Vol. 18. No. 2. P. 77–84.
6. Glushenko O.Yu., Polyakov N.E., Leshina T.V. NMR Relaxation Study of Cholesterol Binding with Plant Metabolites. Appl Magn Reson. 2011. Vol. 41. P. 283–294. DOI: 10.1007/s00723-011-0258-9.
7. Wagh V.T., Wagh R.D. Solid Dispersion Techniques for Enhancement of Solubilization and Bioavailability of Poorly Water Soluble Drugs. Review. International Journal of Pharmacy&Technology. 2015. Vol. 6. No. 4. P. 3027–3045.