

Научная статья

УДК 619:616.995.085-1

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2025-19-2-226-236>

Эффективность аморфных кристаллов альбендазола с органическими кислотами при экспериментальном трихинеллезе мышей

Архипов Иван Алексеевич¹, Халиков Салават Самадович²,
Варламова Анастасия Ивановна³, Ильин Михаил Михайлович⁴,
Локшин Борис Вениаминович⁵, Халиков Марат Салаватович⁶,
Одоевская Ирина Михайловна⁷

^{1,3,7} 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» (ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН), Москва, Россия

^{2,4-6} Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва, Россия

¹ arkhipovhelm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5165-0706>

² khalikov_ss@ineos.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4736-5934>

³ arsphoeb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8364-5055>

⁴ kotosok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0214-8573>

⁵ bloksh@ineos.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0643-3822>

⁶ marat.halikov.88@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3014-7383>

⁷ odoevskayaim@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3644-5592>

Аннотация

Цель исследований – модификация свойств альбендазола (АБЗ) за счет образования аморфных смесей с карбоновыми кислотами и оценка их антигельминтной активности.

Материалы и методы. Аморфные смеси АБЗ с карбоновыми кислотами (лимонной, янтарной, п-толуолсульфоновой и щавелевой) были получены по методике, описанной Shete A.S. et al. (2019) с незначительной модификацией и расширением спектра карбоновых кислот. Полученные аморфные смеси оценивали по растворимости в воде и содержанию АБЗ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для доказательства образования целевых продуктов использовали методы ИК-спектроскопии. Изучение нематодоцидной активности образцов аморфных смесей АБЗ с органическими кислотами в соотношении 1 : 1 проводили на 80 белых мышах, экспериментально зараженных *Trichinella spiralis*. Мышам опытных групп вводили в желудок образцы различных смесей антигельминтика в дозе 2 мг/кг по действующему веществу (ДВ). В качестве базового препарата использовали субстанцию АБЗ в дозе 2 мг/кг по ДВ. Животные контрольной группы не получали препаратов. На четвертые сутки после введения опытных образцов животных убивали декапитацией. Активность препаратов учитывали по результатам гельминтологического вскрытия кишечника. Эффективность рассчитывали по типу «контрольный тест».

Результаты и обсуждение. Установлено повышение растворимости полученных аморфных смесей АБЗ с карбоновыми кислотами; наивысшие показатели отмечали у смесей АБЗ с лимонной и пара-толуолсульфоновой кислотами. ИК-анализ подтвердил образование солеобразных продуктов. При изучении антигельминтного действия установлено, что эффективность аморфных смесей АБЗ выше активности базового препарата (31,22%) при экспериментальном трихинеллезе. В частности, солевые формы АБЗ с п-толуолсульфоновой кислотой, полученные после совместного измельчения, показали 69,25%-ную эффективность; аморфные смеси с лимонной кислотой, полученные после кипячения в изопропанол, проявили 68,24%-ную активность. Таким образом, при модификации АБЗ органическими кислотами происходит изменение его физико-химических свойств и биологической активности в сторону ее повышения.



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
The content is available under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Ключевые слова: альбендазол, аморфные смеси, карбоновые кислоты, эффективность, белые мыши, *Trichinella spiralis*
Благодарности. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 гг.), составляющей основу государственного задания № FGUG-2025-0001 без привлечения дополнительных источников финансирования. Работа по получению препаратов выполнена в рамках Государственного задания №075-00276-25-00 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Архипов И. А., Халиков С. С., Варламова А. И., Ильин М. М., Локшин Б. В., Халиков М. С., Одолевская И. М. Эффективность аморфных кристаллов альбендазола с органическими кислотами при экспериментальном трихинеллезе мышей // Российский паразитологический журнал. 2025. Т. 19. № 2. С. 226–236.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2025-19-2-226-236>

© Архипов И. А., Халиков С. С., Варламова А. И., Ильин М. М.,
Локшин Б. В., Халиков М. С., Одолевская И. М., 2025

Original article

Amorphous mixtures of albendazole with carboxylic acids and evaluation of their anthelmintic activity

Ivan A. Arkhipov¹, Salavat S. Khalikov², Anastasiya I. Varlamova³, Michael M. Ilyin⁴,
Boris V. Lokshin⁵, Marat S. Khalikov⁶, Irina M. Odoevskaya⁷

^{1,3,7} 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", Moscow, Russia

^{2,4-6} Federal State Budgetary Institution of Science A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

¹ arkhipovhelm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5165-0706>

² khalikov_ss@ineos.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4736-5934>

³ arsphoeb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8364-5055>

⁴ kotosok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0214-8573>

⁵ bloksh@ineos.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0643-3822>

⁶ marat.halikov.88@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3014-7383>

⁷ odoevskayaim@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3644-5592>

Abstract

The purpose of the research is modification of albendazole (ABZ) properties due to the formation amorphous mixtures with carboxylic acids and evaluation of their anthelmintic activity.

Materials and methods. Amorphous mixtures of ABZ with carboxylic acids (citric, succinic, p-toluenesulfonic and oxalic) were obtained according to the method described by Shete A.S. et al. (2019) with minor modification and expansion of the spectrum of carboxylic acids. The obtained amorphous mixtures were characterized by water solubility and ABZ content by high-performance liquid chromatography. IR spectroscopy method was used to prove the formation of target products. The anthelmintic activity of ABZ amorphous mixtures with organic acids in 1 : 1 ratio was studied on 80 white mice experimentally infected with *Trichinella spiralis*. Various mixtures of anthelmintic were administered into the stomach of mice of experimental groups at a dose of 2 mg/kg of active substance (AS). ABZ substance was used as a basic drug at a dose of 2 mg/kg of AS. The animals of the control group did not receive the drugs. The animals were sacrificed by cervical dislocation on the fourth day after drugs administration. The anthelmintic activity of the drugs was assessed based on the results of the helminthological necropsy of the mice intestines, and the efficacy was calculated according to the "control test".

Results and discussion. An increase in the solubility of the obtained amorphous mixtures of ABZ with carboxylic acids was established, the highest indices were noted for mixtures of ABZ with citric and para-toluenesulfonic acids. IR analysis confirmed the formation of salt-like products. It was established that the efficacy of amorphous mixtures of ABZ is higher than the activity of the basic drug (31.22%) in experimental trichinellosis, in particular, salt forms of albendazole with

p-toluenesulfonic acid obtained after joint grinding showed 69.25%; amorphous mixtures with citric acid obtained after boiling in isopropanol showed 68.24% activity. Thus, when ABZ is modified with organic acids, its physicochemical properties change and its biological activity changes towards an increase.

Keywords: albendazole, amorphous mixtures, carboxylic acids, efficiency, white mice, *Trichinella spiralis*

Acknowledgments. The study was carried out within the framework of the Program of Fundamental Scientific Research in the Russian Federation for the Long-Term Period (2021–2030), which forms the basis of the state assignment No. FGUG-2025-0001 without additional sources of funding. The work on obtaining the drugs was carried out within the framework of the State Assignment No. 075-00276-25-00 of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Varlamova A. I., Ilyin M. M., Lokshin B. V., Khalikov M. S., Odoevskaya I. M. Amorphous mixtures of albendazole with carboxylic acids and evaluation of their anthelmintic activity. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2025;19(2):226–236. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2025-19-2-226-236>

© Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Varlamova A. I., Ilyin M. M., Lokshin B. V., Khalikov M. S., Odoevskaya I. M., 2025

Введение

Альбендазол по рекомендации ВОЗ является жизненно необходимым лекарственным препаратом, несмотря на ограничения по растворимости и биодоступности¹. Альбендазол относится к бензимидазолкарбамам и используется для лечения таких паразитозов, как цистицеркоз, эхинококкоз, кишечные нематодозы человека и животных [13, 15, 18, 25]. Кроме того, у него установлено наличие противоопухолевой активности [8, 21, 26]. Благодаря широкому спектру действия, низкой стоимости и хорошей переносимости действующее вещество широко применяется в мире [13].

Преыдушие исследования показали, что альбендазол проявляет десмотропию и может существовать в двух твердых формах: альбендазол I и альбендазол II, которые имеют одинаковое химическое строение, но различные физико-химические и механические свойства благодаря различным связям в своей структуре между азот имидазолом и азот карбаматом [11, 22] и согласно Биофармацевтической системе классификации относится к II классу препаратов с низкой растворимостью в воде (0,56 мг/л) и высокой проницаемостью через биологические мембраны [17]. Биодоступность альбендазола (ДВ) при введении внутрь чаще всего слабая и нестабильная, что снижает

его эффективность. Вследствие этого препараты на основе альбендазола должны назначаться в многократной дозе для получения адекватного фармакологического эффекта.

Учеными предложены различные методы улучшения физико-химических показателей альбендазола, включая создание нанокристаллов [4, 16, 20], наночастиц [3, 19], твердых дисперсий [2, 14], комплексов с циклодекстринами [10, 12, 23], фармацевтических солей [6], сокристаллов бинарных систем с аминокислотами [7] и др. В настоящее время мультикомпонентные системы являются альтернативой для оптимизации свойств альбендазола, включая растворимость, стабильность и скорость растворения [5, 7]. Супрамолекулярные мультикомпонентные системы, содержащие глютаминовую кислоту и мальтодекстрин, показали потенциал для изменения физико-химических свойств альбендазола [5]. В последнее время разработаны бинарные системы десмотропов альбендазола с аминокислотами [7]. Системы, приготовленные с аспарагиновой кислотой и кислыми аминокислотами высокой водорастворимости, имеют потенциал улучшения свойств альбендазола. Однако, аспарагиновая кислота усиливает нежелательные свойства действующего вещества за счет синергетического эффекта в супрамолекулярной системе с нифедипином

¹ World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019

и β -циклодекстрином [9]. Shete A. et al. [24] для улучшения физико-химических свойств альбендазола использовали метод получения аморфных смесей путем его совместного измельчения с различными карбоновыми кислотами (лимонной, бензойной, салициловой, янтарной), взятыми в эквимольных соотношениях. Полученные при этом аморфные кристаллы имели повышенную растворимость и обладали антигельминтной и фунгицидной активностью [24].

Учитывая вышесказанное, целью наших исследований была модификация альбендазола органическими кислотами и оценка его антигельминтной активности при экспериментальном трихинеллезе белых мышей.

Материалы и методы

Для получения аморфных смесей альбендазола с карбоновыми кислотами использовали методику, незначительно модифицированную в сравнении с описанной в литературе [24].

Для опытов использовали:

- альбендазол- [5-(пропилтио)-1Н-бензимидазол-2-ил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир (производство Changzhou Jialing Medicine Industry Co.Ltd, КНР), содержание 98,5%;
- карбоновые кислоты: янтарная, лимонная, щавелевая, п-толуолсульфоновая марки «хч» (компания «ХимМед»);
- растворитель: изопропанол марки «хч» (компания «ХимМед»).

В фарфоровую ступку загружали 2,66 г альбендазол (АБЗ) и 1,18 г янтарной кислоты (ЯК), тщательно перемешивали и перетирали фарфоровым пестиком исходные компоненты в течение 10 мин. Полученный порошкообразный образец представлял собой аморфную смесь АБЗ : ЯК (1 : 1) (образец № 1).

Аналогично, при обработке в ступке 2,66 г АБЗ и 1,72 г п-толуолсульфоновой кислоты (п-ТСК) была получена аморфная смесь состава АБЗ : п-ТСК (1 : 1) – образец № 2. Часть образца № 2 (1,0 г) кипятили в 10 мл изопропанола и фильтровали горячую суспензию через бумажный фильтр. Порошок на фильтре сушили до постоянной массы на воздухе, и получали белый порошок образца № 3. По этой же методике были получены образцы № 4 и № 5 из АБЗ и 1,92 г лимонной кислоты (ЛК) и

0,90 г щавелевой кислоты (ЩК), соответственно. Часть образца № 5 (1,0 г) после кипячения в 10 мл изопропанола, фильтрации и сушки на воздухе представлял собой белый порошок образца № 6 (табл. 1).

Полученные продукты оценивали по растворимости в воде и содержанию АБЗ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для определения растворимости полученных аморфных смесей, их навески в количестве 0,1 г (точность до 0,001 г) растворяли в 10 мл дистиллированной воды при перемешивании в шейкере-инкубаторе (25 °С, 180 об/мин.) в течение 3 ч. По истечении трех часов суспензионную массу центрифугировали и концентрацию АБЗ в фильтрате определяли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1100 с диодной матрицей с аналитической колонкой Hypersil HyPURITY Elite C18 (150 × 4,6 мм, 5 мкм); температура колонки 30 °С. В качестве элюента применяли систему ацетонитрил-ацетатный буфер pH = 3,4 (1 : 1) в изократическом режиме, скорость потока – 1 мл/мин, объем пробы – 1 мкл, детектирование на длине волны 230,8 нм. Концентрации ЛВ определяли относительно их специально приготовленного стандартного раствора АБЗ в ДМСО.

Для доказательства строения полученных аморфных смесей АБЗ с органическими кислотами использовали методы ИК-спектроскопии.

ИК-спектры измеряли методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) на инфракрасном фурье-спектрометре VERTEX 70v (фирма BRUKER, ФРГ) с использованием приставки НПВО GladyATR 50 (фирма PIKE, США) с алмазным рабочим элементом в области 4000-400 см⁻¹ со спектральным разрешением 4 см⁻¹. Спектры получены непосредственно от аморфных смесей без специальной предварительной подготовки. Измеренные спектры НПВО корректировали с использованием входящей в состав программного обеспечения OPUS 7 программы для учета зависимости глубины проникновения излучения в образец от длины волны.

Изучение нематодоцидной активности образцов аморфных смесей АБЗ с органическими кислотами проводили в двух опытах на лабораторной модели трихинеллеза на 80 белых мышах в возрасте 1,0–1,5 мес. массой

тела 16–18 г, экспериментально инвазированным личинками *T. spiralis* в дозе 250 ± 10 личинок на животное согласно методике [1]. Мышей заражали путем внутрижелудочного введения суспензии с личинками с помощью зонда. В первом опыте на третьи сутки после заражения мышей разделили на 7 опытных и одну контрольную группу по 10 голов в каждой. На третьи сутки после заражения животным 1–7-х опытных групп вводили в желудок в форме суспензии на крахмальном геле, приготовленные непосредственно перед опытом, аморфные смеси АБЗ : ЯК (полученные в ступке), АБЗ : п-ТСК (в ступке/изопропанол), АБЗ : ЛК (в ступке/изопропанол), АБЗ : ЩК (в ступке). Мышам седьмой группы вводили внутрижелудочно базовый препарат – субстанцию АБЗ. Животные восьмой группы препарат не получали и служили контролем. Все препараты на основе АБЗ применяли в дозе 2 мг/кг по ДВ. Мыши контрольной группы получали 1,5%-ный крахмальный гель в соответствующем объеме. На четвертые сутки после введения препаратов животных подвергали декапитации. Антигельминтную активность исследуемых образцов учиты-

вали по результатам гельминтологического вскрытия кишечника мышей. Тонкий отдел кишечника вскрывали по всей длине, заливали физиологическим раствором и помещали в аппарат Бермана, в котором выдерживали 3 ч в термостате при температуре 38–40 °С. Затем надосадочную жидкость сливали, а осадок объемом 2 мл исследовали под бинокулярной лупой для обнаружения и подсчета числа трихинелл. Эффективность препаратов учитывали по типу «контрольный» тест, и рассчитывали среднее число обнаруженных нематод и интенсэффективность.

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием программы Microsoft Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Полученные аморфные смеси АБЗ с карбоновыми кислотами представляют собой порошкообразные солевые формы.

Анализ растворимости полученных аморфных смесей показал, что это показатель зависит от природы карбоновой кислоты и максимальная растворимость наблюдалась для образцов на основе лимонной кислоты (табл.1).

Таблица 1

Условия получения, содержание АБЗ и растворимость образцов аморфных кристаллов

Table 1

Conditions of obtaining, content of ABZ and solubility of amorphous crystal samples

№ образца	Наименование образца, состав, условия получения, содержание ДВ	Увеличение растворимости
	АБЗ – исходный, 98,5%	–
1	АБЗ : ЯК (1 : 1), получен в ступке, 47%	0,8
2	АБЗ : п-ТСК (1 : 1), получен в ступке, 50%	4,6
3	АБЗ : п-ТСК (1 : 1), получен после кипячения в изопропанол, 88%	4,0
4	АБЗ : ЛК (1 : 1), получен в ступке, 50%	2,4
5	АБЗ : ЛК (1 : 1), получен после кипячения в изопропанол, 65%	13,9
6	АБЗ : ЩК (1 : 1), получен в ступке, 50%	3,3

Изучение ИК-спектральных данных полученных экспериментальных образцов показало, что в них наблюдается незначительное смещение характеристичных полос АБЗ, что указывает на образование солеобразных аморфных смесей (рис. 1).

Анализ данных рисунка 1 показал, что если для ИК-спектра ЯК характерны полосы поглощения валентных колебаний C=O при 1682 см^{-1} , деформационных колебаний O–H – при 1409 см^{-1} , валентных колебаний C–O – при

1305 см^{-1} , то в солевой форме АБЗ-ЯК эти полосы смещаются соответственно до 1688 см^{-1} , 1414 см^{-1} и 1309 см^{-1} . Эти смещения характеристичных полос ЯК вместе с изменениями полос поглощения АБЗ (3324 см^{-1} , 1711 см^{-1} , 1441 см^{-1} и 1265 см^{-1}) указывают на образование солевых форм АБЗ-ЯК (1 : 1).

Анализ ИК-спектров АБЗ, п-ТСК и продукта их взаимодействия указывает на существенные изменения в спектре солевой формы (АБЗ-п-ТСК) (рис. 2.), а именно отмечаются

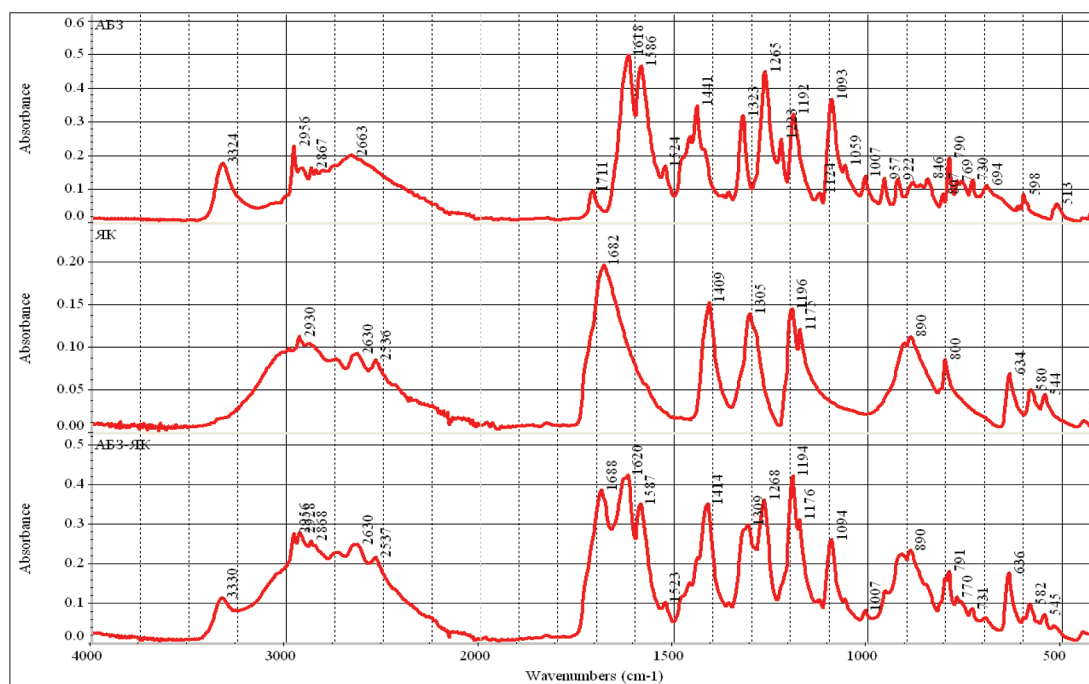


Рис. 1. ИК-спектры АБЗ, ЯК и аморфной солевой смеси АБЗ : ЯК = 1 : 1 (АБЗ-ЯК)

Fig. 1. IR spectra of ABZ, SA and amorphous salt mixture ABZ : SA = 1: 1 (ABZ-SA)

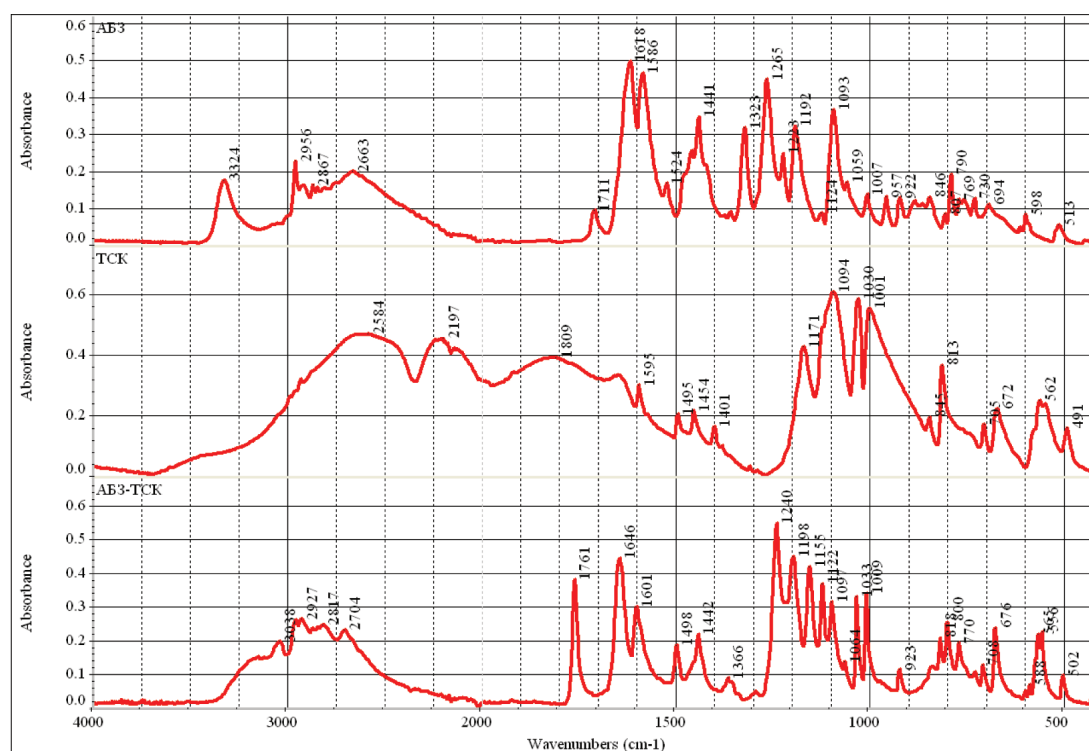


Рис. 2. ИК-спектры АБЗ, п-ТСК, аморфной солевой смеси АБЗ : п-ТСК = 1 : 1 (АБЗ-п-ТСК)

Fig. 2. IR spectra of ABZ, p-TSC, amorphous salt mixture ABZ: p-TSC = 1: 1 (ABZ-p-TSC)

изменения характеристических полос п-ТСК при 1809, 1595, 1495, 1401, 1171, 1030, 1001, 813

и 672 см⁻¹ до соответствующих полос при 1761, 1601, 1498, 1366, 1155, 1033, 1009, 815 и 676 см⁻¹.

Результаты испытания различных образцов аморфных кристаллов АБЗ с органиче-

скими кислотами при экспериментальном трихинеллезе приведены в таблице 2.

Таблица 2

Эффективность аморфных смесей АБЗ с органическими кислотами при экспериментальном трихинеллезе белых мышей (n = 10)

Table 2

Efficiency of amorphous mixtures of ABZ with organic acids at experimental trichinellosis of white mice (n = 10)

Группа животных	Состав препарата и соотношение компонентов	Условия получения, содержание АБЗ в образце	Доза по ДВ (АБЗ), мг/кг	Обнаружено <i>T. spiralis</i> , экз./гол.	ИЭ, %
1-я опытная	АБЗ : ЯК (1 : 1)	измельчение в ступке, 47 %	2,0	56,6±3,4	33,57
2-я опытная	АБЗ : п-ТСК (1 : 1)	измельчение в ступке, 50 %	2,0	26,2±3,3	69,25
3-я опытная	АБЗ : п-ТСК (1 : 1)	после кипячения в изопропанол, 88 %	2,0	34,1±3,5	59,98
4-я опытная	АБЗ : ЛК (1 : 1)	измельчение в ступке, 50 %	2,0	60,3±3,0	29,23
5-я опытная	АБЗ : ЛК (1 : 1)	после кипячения в изопропанол, 65 %	2,0	27,0±3,1	68,24
6-я опытная	АБЗ : ШЦ (1 : 1)	измельчение в ступке, 50 %	2,0	44,2±3,2	48,13
7-я опытная	АБЗ базовый	–	2,0	58,6±4,0	31,22
Контрольная	–	–	–	85,2±4,1	–

Как свидетельствуют результаты испытаний, эффективность аморфных смесей АБЗ с органическими кислотами выше в сравнении с активностью базового препарата – субстанции АБЗ. Лучшую эффективность при трихинеллезе показали образцы с пара-толуолсульфоновой кислотой, полученные в ступке – 69,25% и после кипячения в изопропанол – 59,98%. Стоит отметить, что в образце с большим содержанием АБЗ (88% против 50%), увеличение концентрации АБЗ обусловлено тем, что при кипячении соли АБЗ-п-ТСК в изопропанол происходит «вымывание» (растворение) п-ТСК из солевой формы. Однако, при этом у данной смеси не отмечено значительного повышения растворимости и, как следствие, эффективности. Высокую эффективность (68,24%) против трихинелл проявил образец АБЗ с лимонной кислотой, полученный после кипячения в изопропанол, что можно объяснить повышенной растворимостью АБЗ в этом образце – до 13,9 раз (табл. 1). На уровне базового препарата – субстанции АБЗ оказалась эффективность образцов с янтарной и лимонной кислотой: 29,23–33,57%.

Недостаточная эффективность аморфных солей АБЗ при экспериментальном трихинеллезе обусловлена уменьшенной дозой их назначения, а также не столь существенным увеличением растворимости в воде этих солей

за исключением образцов с п-ТСК и ЛК (табл. 1). Однако, это позволило выявить некоторые факторы, влияющие на антигельминтную эффективность, в частности: вид карбоновой кислоты, способ получения аморфных смесей АБЗ с кислотами (совместное измельчение в ступке или кипячение в растворителе), изменяющие физико-химические свойства смесей АБЗ, что согласуется с данными Shete et al. [24]. Органические кислоты при совместной обработке формируют соли АБЗ повышенной растворимости, образование которых показано данными ИК-спектров. В нашей работе было установлено, что совместное измельчение с п-ТСК и кипячение в растворителе с ЛК улучшают фармакодинамические характеристики АБЗ.

Заключение

Установлено повышение растворимости полученных аморфных солевых смесей АБЗ с карбоновыми кислотами; наивысшие показатели отмечены у солей АБЗ с лимонной и пара-толуолсульфоновой кислотами.

Данными ИК-спектроскопии подтверждено образование солеобразных аморфных смесей. При изучении антигельминтного действия при экспериментальном трихинеллезе эффективность аморфной соли АБЗ с п-ТСК, полученной после совместного измельчения, соста-

вила 69,25%, солевой смеси с ЛК, полученной после кипячения в изопропанол, 68,24%, что выше действия базового препарата (31,22%). Таким образом, при модификации АБЗ рядом карбоновых кислот происходит изменение его физико-химических свойств и биологической активности в сторону ее повышения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Архипов И. А., Варламова А. И., Одоевская И. М. Методические рекомендации по испытанию и оценке эффективности препаратов при трихинеллезе и гименолепидозе на лабораторной модели // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13, № 2. С. 58-63. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2019-13-2-58-63>
2. 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>
3. Abhilash K. R., Balasaradhi K., Ramesh Y. Formulation and evaluation of albendazole nanoparticle. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019; 9 (1-s): 16-22. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i1-s.2239>
4. Babu N. J., Nanga A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. *Crystal Growth & Design*. 2011; 11 (7): 2662-2679. <https://doi.org/10.1021/cg200492w>
5. Bongioanni A., Araújo B. S., de Oliveira Y. S., Longhi M. R., Ayala A., Garnero C. Improving properties of albendazole desmotropes by supramolecular systems with maltodextrin and glutamic acid. *AAPS PharmSciTech*. 2018; 19: 1468-1476. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-0952-0>
6. Bongioanni A., Bueno M. S., Abraham-Miranda J., Chattah A. K., Ayala A. P., Longhi M. R., Garnero C. Investigating a Soluble Pharmaceutical Salt: Albendazole Hydrochloride. *Crystal Growth & Design*. 2019; 19 (8): 4538-4545. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b00348>
7. Bongioanni A., Sancho M. I., Bueno M. S., Longhi M. R., Chattah A. K. Binary systems of albendazole desmotropes with amino-acids: Experimental and theoretical studies. *Journal of Molecular Liquids*. 2021; 340: 117282. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117282>
8. Castro L. S., Kwiecinski M. R., Ourique F., Parisotto E. B., Grinevicius V. M., Correia J. F., Wilhelm Filho D., Pedrosa R. C. Albendazole as a promising molecule for tumor control. *Redox Biology*. 2016; 10: 90-99. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.09.013>
9. Cerutti J. P., Quevedo M. A., Buhlman N., Longhi M. R., Zoppi A. Synthesis and characterization of supramolecular systems containing nifedipine, β -cyclodextrin and aspartic acid. *Carbohydrate Polymers*. 2019; 205: 480-487. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.10.038>
10. Chattah A. K., Pfund L. Y., Zoppi A., Longhi M. R., Garnero C. Toward novel antiparasitic formulations: Complexes of Albendazole desmotropes and β -cyclodextrin. *Carbohydrate Polymers*. 2017; 164: 379-385. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.01.098>
11. Chattah A. K., Zhang R., Mroue K. H., Pfund L. Y., Longhi M. R., Ramamoorthy A., Garnero C. Investigating albendazole desmotropes by solid-state NMR spectroscopy. *Molecular Pharmaceutics*. 2015; 12 (3): 731-741. <https://doi.org/10.1021/mp500539g>
12. Codina A. V., García A., Leonardi D., Vasconi M. D., Di Masso R. J., Lamas M. C., Hinrichsen L. I. Efficacy of albendazole: β -cyclodextrin citrate in the parenteral stage of *Trichinella spiralis* infection. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2015; 77: 203-206. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.02.049>
13. Cook G. C. Use of benzimidazole chemotherapy in human helminthiasis: Indications and efficacy. *Parasitology Today*. 1990; 6 (4): 133-136. [https://doi.org/10.1016/0169-4758\(90\)90232-s](https://doi.org/10.1016/0169-4758(90)90232-s)
14. Fabbri J., Pensel P. E., Albani C. M., Lopez L. M., Simonazzi A., Bermudez J. M., Palma S. D., Elissondo M. C. Albendazole solid dispersions against alveolar echinococcosis: a pharmacotechnical strategy to improve the efficacy of the drug. *Parasitology*. 2020; 147 (9): 1026-1031. <https://doi.org/10.1017/S0031182020000670>
15. Horton J. Echinococcosis and Albendazole: A Case for Suitable Treatment. *The American Journal of Tropical Medicine Hygiene*. 2018; 99 (4): 811-812. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0609>
16. Koradia D. K., Parikh H. R., Koradia H. Albendazole nanocrystals: Optimization, spectroscopic, thermal and anthelmintic studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2017; 43: 369-378. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.11.003>
17. Lindenberg M., Kopp S., Dressman J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2004; 58 (2): 265-278. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.03.001>
18. Marriner S. Anthelmintic drugs. *Veterinary Record*. 1986; 118 (7): 181-184. <https://doi.org/10.1136/vr.118.7.181>

19. Movahedi F., Li L., Gu W., Xu Z. P. Nanoformulations of albendazole as effective anticancer and antiparasite agents. *Nanomedicine*. 2017; 12 (20): 2555-2574. <https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0102>
20. Pensel P., Paredes A., Albani C. M., Allemandi D., Sanchez Bruni S., Palma S. D., Elisondo M. C. Albendazole nanocrystals in experimental alveolar echinococcosis: Enhanced chemoprophylactic and clinical efficacy in infected mice. *Veterinary Parasitology*. 2018; 251: 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.12.022>
21. Pourgholami M. H., Akhter J., Wang L., Lu Y., Morris D. L. Antitumor activity of albendazole against the human colorectal cancer cell line HT-29: in vitro and in a xenograft model of peritoneal carcinomatosis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2005; 55 (5): 425-432. <https://doi.org/10.1007/S00280-004-0927-6>
22. Pranzo M. B., Cruickshank D., Coruzzi M., Caira M. R., Bettini R. Enantiotropically related albendazole polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Science*. 2010; 99 (9): 3731-3742. <https://doi.org/10.1002/jps.22072>
23. Rosas M. D., Piqueras C. M., Piva G. K., Ramírez Rigo M. V., Moraes Lião L., Bucalá V. Simultaneous formation of inclusion complex and microparticles containing Albendazole and β -Cyclodextrin by supercritical antisolvent co-precipitation. *Journal of CO2 Utilization*. 2021; 47: 101505. <https://doi.org/10.1016/j.jcou.2021.101505>
24. Shete A., Kumbhar B. K., Yadav A., Korpale S., Sakhare S. S., Rc Doijad R. C. Amorphous mixtures of Albendazole with carboxylic acids by cogrinding Technique: solid state characterizations and in vitro efficacy study. *Journal of drug delivery*. 2019; 9: 509-516. <https://doi.org/10.25258/IJDDT.9.4.1>
25. Siddiqua T., Habeeb A. Neurocysticercosis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2020; 31 (1): 254-258. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.279948>
26. Son D. S., Lee E. S., Adunyah S. E. The Antitumor Potentials of Benzimidazole Anthelmintics as Repurposing Drugs. *Immune Network*. 2020; 20 (4): e29. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e29>

Статья поступила в редакцию 27.03.25; одобрена после рецензирования 30.03.25; принята к публикации 30.04.25

Об авторах:

Архипов Иван Алексеевич, доктор ветеринарных наук, профессор, заместитель руководителя филиала по научной работе, заведующий лабораторией экспериментальной терапии; SPIN-код: 5598-1187, Researcher ID: U-5040-2018, Scopus ID: 12783579100

Халиков Салават Самадович, доктор технических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологически активных фторорганических соединений; SPIN-код: 8931-8242, Researcher ID: T-2164-2018, Scopus ID: 57190865687

Варламова Анастасия Ивановна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной терапии; SPIN-код: 6577-1180, Researcher ID: F-9941-2014, Scopus ID: 56612429800

Ильин Михаил Михайлович, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории стереохимии сорбционных процессов; SPIN-код: 1272-5840, Researcher ID: AAN-9022-2020, Scopus ID: 6602736683

Локшин Борис Вениаминович, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной спектроскопии; SPIN-код: 1514-6635, Researcher ID: J-6751-2018, Scopus ID: 16520958200

Халиков Марат Салаватович, научный сотрудник лаборатории физиологически активных фторорганических соединений; SPIN-код: 1937-9902, Scopus ID: 602304510

Одоевская Ирина Михайловна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией иммунологии и молекулярных исследований; SPIN-код: 4024-3272, Researcher ID: B-1947-2017, Scopus ID: 24470255200

Вклад авторов:

Архипов И. А. – научное руководство, проведение испытаний, критический анализ полученных результатов, оформление рукописи.

Халиков С. С. – научное руководство, отработка методики получения аморфных смесей, анализ полученных результатов.

Варламова А. И. – проведение испытаний, анализ данных, оформление рукописи.

Ильин М. М. – проведение ВЭЖХ исследований полученных аморфных смесей.

Локшин Б. В. – снятие и интерпретация ИК-спектров полученных аморфных солевых смесей, анализ растворимости и содержания альбендазола в образцах.

Халиков М. С. – участие в получении аморфных солевых смесей альбендазола с карбоновыми кислотами, подготовка образцов на анализы (ВЭЖХ, ИК-спектроскопия).

Одоевская И. М. – предоставление культуры трихинелл, проведение испытаний.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

References

1. Arkhipov I. A., Varlamova A. I., Odoevskaya I. M. Methodological recommendations for testing and assessment of efficiency of medications against trichinellosis and hymenolepidosis in laboratory model. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13 (2): 58-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2019-13-2-58-63>
2. Khalikov S. S., Dushkin A. V. Methods of improving the solubility of anthelmintic drugs. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020; 54 (5): 33-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-5-33-37>
3. Abhilash K. R., Balasaradhi K., Ramesh Y. Formulation and evaluation of albendazole nanoparticle. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019; 9 (1-s): 16-22. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i1-s.2239>
4. Babu N. J., Nanga A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. *Crystal Growth & Design*. 2011; 11 (7): 2662-2679. <https://doi.org/10.1021/cg200492w>
5. Bongioanni A., Araújo B. S., de Oliveira Y. S., Longhi M. R., Ayala A., Garner C. Improving properties of albendazole desmotropes by supramolecular systems with maltodextrin and glutamic acid. *AAPS PharmSciTech*. 2018; 19: 1468-1476. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-0952-0>
6. Bongioanni A., Bueno M. S., Abraham-Miranda J., Chattah A. K., Ayala A. P., Longhi M. R., Garner C. Investigating a Soluble Pharmaceutical Salt: Albendazole Hydrochloride. *Crystal Growth & Design*. 2019; 19 (8): 4538-4545. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b00348>
7. Bongioanni A., Sancho M. I., Bueno M. S., Longhi M. R., Chattah A. K. Binary systems of albendazole desmotropes with amino-acids: Experimental and theoretical studies. *Journal of Molecular Liquids*. 2021; 340: 117282. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117282>
8. Castro L. S., Kwiecinski M. R., Ourique F., Parisotto E. B., Grinevicius V. M., Correia J. F., Wilhelm Filho D., Pedrosa R. C. Albendazole as a promising molecule for tumor control. *Redox Biology*. 2016; 10: 90-99. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.09.013>
9. Cerutti J. P., Quevedo M. A., Buhlman N., Longhi M. R., Zoppi A. Synthesis and characterization of supramolecular systems containing nifedipine, β -cyclodextrin and aspartic acid. *Carbohydrate Polymers*. 2019; 205: 480-487. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.10.038>
10. Chattah A. K., Pfund L. Y., Zoppi A., Longhi M. R., Garner C. Toward novel antiparasitic formulations: Complexes of Albendazole desmotropes and β -cyclodextrin. *Carbohydrate Polymers*. 2017; 164: 379-385. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.01.098>
11. Chattah A. K., Zhang R., Mroue K. H., Pfund L. Y., Longhi M. R., Ramamoorthy A., Garner C. Investigating albendazole desmotropes by solid-state NMR spectroscopy. *Molecular Pharmaceutics*. 2015; 12 (3): 731-741. <https://doi.org/10.1021/mp500539g>
12. Codina A. V., García A., Leonardi D., Vasconi M. D., Di Masso R. J., Lamas M. C., Hinrichsen L. I. Efficacy of albendazole: β -cyclodextrin citrate in the parenteral stage of *Trichinella spiralis* infection. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2015; 77: 203-206. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.02.049>
13. Cook G. C. Use of benzimidazole chemotherapy in human helminthiases: Indications and efficacy. *Parasitology Today*. 1990; 6 (4): 133-136. [https://doi.org/10.1016/0169-4758\(90\)90232-s](https://doi.org/10.1016/0169-4758(90)90232-s)
14. Fabbri J., Pensel P. E., Albani C. M., Lopez L. M., Simonazzi A., Bermudez J. M., Palma S. D., Elisondo M. C. Albendazole solid dispersions against alveolar echinococcosis: a pharmacotechnical strategy to improve the efficacy of the drug. *Parasitology*. 2020; 147 (9): 1026-1031. <https://doi.org/10.1017/S0031182020000670>
15. Horton J. Echinococcosis and Albendazole: A Case for Suitable Treatment. *The American Journal of Tropical Medicine Hygiene*. 2018; 99 (4): 811-812. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0609>
16. Koradia D. K., Parikh H. R., Koradia H. Albendazole nanocrystals: Optimization, spectroscopic, thermal and anthelminthic studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2017; 43: 369-378. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.11.003>
17. Lindenberg M., Kopp S., Dressman J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2004; 58 (2): 265-278. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.03.001>
18. Marriner S. Anthelmintic drugs. *Veterinary Record*. 1986; 118 (7): 181-184. <https://doi.org/10.1136/vr.118.7.181>

19. Movahedi F., Li L., Gu W., Xu Z. P. Nanoformulations of albendazole as effective anticancer and antiparasite agents. *Nanomedicine*. 2017; 12 (20): 2555-2574. <https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0102>
20. Pensel P., Paredes A., Albani C. M., Allemandi D., Sanchez Bruni S., Palma S. D., Elissondo M. C. Albendazole nanocrystals in experimental alveolar echinococcosis: Enhanced chemoprophylactic and clinical efficacy in infected mice. *Veterinary Parasitology*. 2018; 251: 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.12.022>
21. Pourgholami M. H., Akhter J., Wang L., Lu Y., Morris D. L. Antitumor activity of albendazole against the human colorectal cancer cell line HT-29: in vitro and in a xenograft model of peritoneal carcinomatosis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2005; 55 (5): 425-432. <https://doi.org/10.1007/S00280-004-0927-6>
22. Pranzo M. B., Cruickshank D., Coruzzi M., Caira M. R., Bettini R. Enantiotropically related albendazole polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Science*. 2010; 99 (9): 3731-3742. <https://doi.org/10.1002/jps.22072>
23. Rosas M. D., Piqueras C. M., Piva G. K., Ramírez Rigo M. V., Morais Lião L., Bucalá V. Simultaneous formation of inclusion complex and microparticles containing Albendazole and β -Cyclodextrin by supercritical antisolvent co-precipitation. *Journal of CO₂ Utilization*. 2021; 47: 101505. <https://doi.org/10.1016/j.jcou.2021.101505>
24. Shete A., Kumbhar B. K., Yadav A., Korpale S., Sakhare S. S., R. C. Doijad R. C. Amorphous mixtures of Albendazole with carboxylic acids by cogrinding Technique: solid state characterizations and in vitro efficacy study. *Journal of drug delivery*. 2019; 9: 509-516. <https://doi.org/10.25258/IJDDT.9.4.1>
25. Siddiqua T., Habeeb A. Neurocysticercosis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2020; 31 (1): 254-258. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.279948>
26. Son D. S., Lee E. S., Adunyah S. E. The Antitumor Potentials of Benzimidazole Anthelmintics as Repurposing Drugs. *Immune Network*. 2020; 20 (4): e29. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e29>

The article was submitted 27.03.2025; approved after reviewing 30.03.2025; accepted for publication 30.04.2025

About the authors:

Arkhipov Ivan A., Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Deputy Head of Research, Head of the Laboratory of Experimental Therapy; SPIN: 5598-1187, Researcher ID: U-5040-2018, Scopus ID: 12783579100.

Khalikov Salavat S., Doctor of Technical Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Physiologically Active Organofluorine Compounds; SPIN: 8931-8242, Researcher ID: T-2164-2018, Scopus ID: 57190865687.

Varlamova Anastasiya I., Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Experimental Therapy; SPIN: 6577-1180, Researcher ID: F-9941-2014, Scopus ID: 56612429800.

Ilyin Mikhail M., Candidate of Chemical Sciences, Researcher of the Laboratory of Stereochemistry of Sorption Processes; SPIN-code: 1272-5840, Re-searcher ID: AAN-9022-2020, Scopus ID: 6602736683.

Lokshin Boris V., Doctor of Chemical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Molecular Spectroscopy; SPIN-code: 1514-6635, Researcher ID: J-6751-2018, Scopus ID: 16520958200.

Khalikov Marat S., Researcher of the Laboratory of Physiologically Active Organofluorine Compounds; SPIN-code: 1937-9902, Scopus ID: 602304510.

Odoevskaya Irina M., Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Immunology and Molecular Research; SPIN-code: 4024-3272, Researcher ID: B-1947-2017, Scopus ID: 24470255200.

Contribution of the authors:

Arkhipov I. A. – scientific supervision, conducting trials, critical analysis of obtained results, manuscript preparation.

Khalikov S. S. – scientific supervision, development of the method for obtaining amorphous mixtures, analysis of the obtained results.

Varlamova A. I. – conducting trials, data analysis, manuscript preparation.

Ilyin M. M. – conducting HPLC studies of the obtained amorphous mixtures, analysis of solubility and content of albendazole in samples.

Lokshin B. V. – recording and interpretation of IR spectra of the obtained amorphous salt mixtures.

Khalikov M. S. – participation in obtaining amorphous salt mixtures of albendazole with carboxylic acids, preparing samples for analysis (HPLC, IR spectroscopy).

Odoevskaya I. M. – providing *Trichinella spiralis* culture, conducting trials.

All authors have read and approved the final manuscript.