

Научная статья

УДК 619:616.995.1-085

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2026-20-2-310-325>

Химические превращения альбендазола при механообработке карбоновыми кислотами и их цитотоксичность

Халиков Салават Самадович¹, Хакина Екатерина Александровна²,
Антошкина Евгения Павловна³, Александрова Юлия Романовна⁴,
Халиков Марат Салаватович⁵, Ильин Михаил Михайлович⁶,
Локшин Борис Вениаминович⁷, Шагина Инна Александровна⁸,
Варламова Анастасия Ивановна⁹, Архипов Иван Алексеевич¹⁰,
Неганова Маргарита Евгеньевна¹¹

^{1-8, 11} Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук»; Москва, Россия

^{9, 10} 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

¹ khalikov_ss@ineos.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4736-5934>

² eka57671232@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6194-5073>

³ antoshkina.ep@phystech.edu, <https://orcid.org/0009-0003-4476-5603>

⁴ yulia.aleks.97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5370-3370>

⁵ marat1988@ineos.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1768-5048>

⁶ mil@ineos.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0214-8573>

⁷ bloksh@ineos.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0643-3822>

⁸ schagina.in@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7086-6563>

⁹ arsphoeb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8364-5055>

¹⁰ arhipovhelm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5165-0706>

¹¹ neganova83@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9346-5920>

Аннотация

Цель исследований – получение аморфных солевых смесей альбендазола (АБЗ) с карбоновыми кислотами и изучение их физико-химических свойств и цитотоксичности.

Материалы и методы. Экспериментальные образцы АБЗ с п-толуолсульфоновой (п-ТСК), янтарной (ЯК), лимонной (ЛК) и щавелевой (ЩК) кислотами получали методом совместного измельчения в различной модификации. Содержание АБЗ, растворимость исходной субстанции и опытных образцов, их строение, состав и другие физико-химические свойства изучали методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), ВЭЖХ с масс-спектрометрией, ИК-спектроскопией. Цитотоксические свойства аморфных солевых смесей АБЗ оценивали с помощью стандартной методики МТТ-теста.

Результаты и обсуждение. Результаты исследований свидетельствуют о повышении растворимости солевых форм АБЗ с п-ТСК, ЛК и ЩК. Идентифицирован не описанный ранее кристаллический продукт реакции, полученный при дополнительном кипячении образцов АБЗ с ЯК и с ЩК в изопропанол. В *in vitro* экспериментах АБЗ демонстрировали высокую селективную цитотоксичность в отношении опухолевых клеточных линий A431 и PANC-1 с наибольшей активностью для образцов АБЗ с п-ТСК, тогда как нормальные клетки HEK-293 были устойчивы к применению тестируемых образцов. Полученные результаты подчеркивают потенциал и необходимость дальнейшего изучения физико-химических свойств и биологической активности АБЗ.



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

Ключевые слова: альбендазол, карбоновые кислоты, аморфные солевые смеси, механохимия, растворимость, ВЭЖХ-МС, биологическая активность, цитотоксичность

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Гос. Задание № 075-00277-24-00) с использованием оборудования Центра исследований молекулярного состава ИНЭОС РАН. Часть работ 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.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Халиков С. С., Хакина Е. А., Антошкина Е. П., Александрова Ю. Р., Халиков М. С., Ильин М. М. (мл), Локшин Б. В., Шагина И. А., Варламова А. И., Архипов И. А., Неганова М. Е. Химические превращения альбендазола при механообработке карбоновыми кислотами и их цитотоксичность // Российский паразитологический журнал. 2026. Т. 20. № 2. С. 310–325.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2026-20-2-310-325>

© Халиков С. С., Хакина Е. А., Антошкина Е. П., Александрова Ю. Р., Халиков М. С., Ильин М. М. (мл), Локшин Б. В., Шагина И. А., Варламова А. И., Архипов И. А., Неганова М. Е., 2026

Original article

Chemical transformations of albendazole during mechanical treatment with carboxylic acids and their cytotoxicity

Salavat S. Khalikov¹, Ekaterina A. Khakina², Evgeniya P. Antoshkina³, Yuliya R. Aleksandrova⁴, Marat S. Khalikov⁵, Mikhail M. Ilyin⁶, Boris V. Lokshin⁷, Inna A. Shagina⁸, Anastasiya I. Varlamova⁹, Ivan A. Arkhipov¹⁰, Margarita E. Neganova¹¹

^{1-8, 11} Federal State Budgetary Institution of Science A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences; Moscow, Russia

⁹⁻¹⁰ 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” (VNIIP – FSC VIEV); Moscow, Russia

¹ khalikov_ss@ineos.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4736-5934>

² eka57671232@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6194-5073>

³ antoshkina.ep@phystech.edu, <https://orcid.org/0009-0003-4476-5603>

⁴ yulia.aleks.97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5370-3370>

⁵ marat1988@ineos.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1768-5048>

⁶ mil@ineos.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0214-8573>

⁷ bloksh@ineos.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0643-3822>

⁸ schagina.in@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7086-6563>

⁹ arspheob@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8364-5055>

¹⁰ arkhipovhelm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5165-0706>

¹¹ neganova83@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9346-5920>

Abstract

The purpose of the research is to obtain amorphous salt mixtures of albendazole (ABZ ASM) with carboxylic acids and study their physicochemical properties and cytotoxicity.

Materials and methods. Experimental samples of ABZ ASM containing p-toluenesulfonic (p-TSA), succinic (SA), citric (CA), and oxalic (OA) acids were obtained by co-grinding in various modifications. The ABZ content, solubility of the original substance and experimental samples, their structure, composition, and other physicochemical properties were studied

using high-performance liquid chromatography (HPLC), HPLC with mass spectrometry, and IR spectroscopy. The cytotoxic properties of amorphous salt mixtures of ABZ were assessed using the MTT assay according to a standard method.

Results and discussion. The results demonstrate increased solubility of ABZ samples with p-TSA, CA, and OA, and the formation of ABZ salt forms. A new crystalline reaction product was identified, obtained by additional boiling of ABZ ASM samples with SA and OA in isopropanol. In vitro experiments, ABZ ASM demonstrated high selective cytotoxicity against the A431 and PANC-1 tumor cell lines, with the highest activity for ABZ ASM samples with p-TSA, while normal HEK-293 cells were resistant to the test samples. These results highlight the potential and need for further study of the physicochemical properties and biological activity of ABZ ASM.

Keywords: albendazole, carboxylic acids, amorphous salt mixtures, mechanochemistry, solubility, HPLC-MS, biological activity, cytotoxicity

Acknowledgments. This study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (State Assignment No. 075-00277-24-00) using equipment from the Center of Molecular Composition Research of INEOS RAS. Part of the study was carried out within the framework of the Long-Term Fundamental Scientific Research Program in the Russian Federation (2021–2030), which forms the basis of State Assignment No. FGUG-2025-0001 without the involvement of additional funding sources.

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

For citation: Khalikov S. S., Khakina E. A., Antoshkina E. P., Aleksandrova Yu. R., Khalikov M. S., Ilyin M. M. (Jr.), Lokshin B. V., Shagina I. A., Varlamova A. I., Arkhipov I. A., Neganova M. E. Chemical transformations of albendazole during mechanical treatment with carboxylic acids and their cytotoxicity. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2026;20(2):310–325. (In Russ.)

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2026-20-2-310-325>

© Khalikov S. S., Khakina E. A., Antoshkina E. P., Aleksandrova Yu. R., Khalikov M. S., Ilyin M. M. (Jr.), Lokshin B. V., Shagina I. A., Varlamova A. I., Arkhipov I. A., Neganova M. E., 2026

Введение

Среди бензимидазолкарбаматов альбендазол (АБЗ) является одним из наиболее широко применяемых действующих веществ антигельминтных препаратов [1, 2]. Помимо противопаразитарных свойств, АБЗ обладает потенциалом как противоопухолевый агент [4, 16]. Одним из ограничений использования АБЗ является его низкая растворимость в воде и в большинстве органических растворителей. Так, согласно международной системе биофармацевтической классификации (BCS) по растворимости альбендазол относится к классу II [20].

Для повышения растворимости таких лекарственных субстанций известно множество методов, в том числе, физические, химические, нанотехнологические и прочие [23, 24]. Большинство из этих методов ориентируются на изготовление коллоидных систем, мицелл, липосом, микроэмульсий и др. Важно отметить, что эти технологии сопряжены с высокими материальными затратами, использованием взрывоопасных и горючих органических растворителей, длительным временем для приготовления препарата и образуют большое количество отходов [12].

Перспективные методы повышения растворимости и биодоступности субстанций из класса бензимидазолов основываются на применении полимерных веществ с образованием наночастиц и супрамолекулярных комплексов. Так, для улучшения растворимости и повышения противораковой активности АБЗ были разработаны наночастицы поли-*dl*-молочной-со-гликолевой кислоты, покрытые хитозаном методом суспендирования [11]. Для улучшения биофармацевтических свойств АБЗ были разработаны несколько рецептур с комплексами включения циклодекстрина [6]. Для тщательной оценки противоопухолевой активности этих препаратов и их комплексов *in vitro* и *in vivo* было проведено несколько исследований на линии клеток рака молочной железы [17].

Анализ литературы подтверждает, что антигельминтные средства из класса бензимидазолкарбаматов обладают широким спектром действия для лечения гельминтозов человека и животных [1, 21]. Помимо противопаразитарного действия антигельминтики из данного класса обладают противоопухолевой активностью, связанной с нарушением полимеризации микротрубочек, индукцией апоптоза, остано-

кой клеточного цикла (G2/M), антиангиогенезом и блокированием транспорта глюкозы [7]. Эти противоопухолевые эффекты распространяются и на раковые клетки, устойчивые к одобренным методам лечения, и в сочетании с традиционными методами лечения повышают эффективность терапии и перспективны в качестве адъювантов. Movahedi et al. (2017) критически рассматривают последние нанотехнологические стратегии, а именно, формулирование/конъюгирование АБЗ с носителями в наноформуляции, приводящие к улучшению растворимости в воде и эффективности в лечении опухолей и паразитарных болезней [14].

Также был предложен альтернативный путь повышения растворимости и биодоступности субстанций антигельминтных средств на основе метода механохимической модификации этих субстанций в присутствии водорастворимых полимерных веществ [13].

Принимая во внимание, что бензимидазолы представляют собой слабые основания, перспективным подходом к повышению растворимости таких субстанций является образование их солей с карбоновыми кислотами, как это показано на примере субстанции АБЗ [3]. Shete et al. (2019) для повышения растворимости АБЗ использовали метод получения аморфных смесей путем их совместного измельчения с карбоновыми кислотами, взятыми в эквимольных соотношениях. Полученные при этом аморфные смеси можно рассматривать как солевые смеси, которые обладали повышенной растворимостью и проявляли антигельминтную и фунгицидную активность [19].

С целью получения ранее неизученных подобных аморфных солевых смесей АБЗ нами проведены исследования по совместной механообработке субстанции АБЗ с янтарной, лимонной, щавелевой и п-толуолсульфоновой кислотами с частичной модификацией метода [3], а именно, с кипячением полученной аморфной смеси в изопропанол или метаноле. Кроме того, в цель наших исследований входило изучение некоторых физико-химических свойств и цитотоксичности полученных аморфных солевых смесей.

Материалы и методы

В работе использовали коммерчески доступные вещества и растворители:

- альбендазол (АБЗ), действующее вещество [5-(пропилтио)-1Н-бензимидазол-2-ил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир (98,5 %, Changzhou Jialing Medicine Industry Co. Ltd (КНР).
- карбоновые кислоты (янтарная (ЯК), лимонная (ЛК), щавелевая (ЩК), п-толуолсульфоновая (п-ТСК) марки «хч» компании «ХимМед»).
- растворители (нитрометан, метанол, изопропанол) марки «хч» компании «ХимМед».

Для получения аморфных солей альбендазола (АСС) с карбоновыми кислотами использовали частично модифицированные описанные ранее методики [3] с использованием агатовой ступки.

Образец № 1: в агатовой ступке перетирали в течение 10 минут 100,0 мг (0,377 ммоль) АБЗ и 64,7 мг (0,377 ммоль) п-ТСК с добавлением 5 капель нитрометана до улетучивания растворителя. В оставшуюся твердую массу добавили 5 мл смеси нитрометана и метанола (1 : 1) и проводили нагревание суспензии до образования истинного раствора, из которого со временем выпало 112,5 мг (выход 68%) серого осадка.

Образец № 2 получали аналогично образцу № 1; механообработку проводили в течение 5 минут: 100,0 мг (0,377 ммоль) АБЗ и 64,70 мг (0,377 ммоль) п-ТСК в присутствии 1 мл изопропанола с получением 155,8 мг порошка (выход 94%).

Образец № 3: получение АСС на основе АБЗ и ЯК в условиях [19] с сокращением времени обработки с 30–45 мин до 5 мин при перетирании в агатовой ступке 2,66 г (0,01 моль) АБЗ и 1,18 г (0,01 моль) ЯК без добавления растворителей. Получено 3,57 г порошка (выход 93%).

Часть образца № 3 кипятили в изопропанол (1 ч), полученную суспензию фильтровали, осадок представлял собой исходный АБЗ, а из изопропанольного фильтрата выпало 0,38 г кристаллов (выход 10%) (соединение I).

Образцы № 4 и № 5: АСС на основе АБЗ и ЛК получали путем совместного перетирания 2,66 г АБЗ и 1,92 г ЛК в агатовой ступке с добавлением 5 мл метанола до образования сухого порошка 4,35 г (выход 95%) (АСС 4).

Проведя кипячение 2,0 г образца № 4 (АСС 4) в изопропанол с обратным холодильником, получили 1,4 г порошка (АСС 5) – образец № 5.

Образец № 6 получали аналогично образцу № 4: АБЗ (2,66 г) перетирали с ЩК (0,90 г) в агатовой ступке в присутствии 5 мл метанола до полного испарения растворителя и получения 3,15 г сухого порошка (выход 88%) (АСС 6).

После кипячения образца № 6 в изопропанолe с последующим отделением осадка, из фильтрата был получен кристаллический образец, содержащий, наряду с исходным АБЗ, и соединение I, ранее неописанное в работах [3, 19].

Полученные образцы АСС характеризовали по содержанию АБЗ, растворимости в воде, а также методами ИК-спектроскопии и ВЭЖХ-МС.

Для определения растворимости АБЗ в полученных АСС их навески в количестве 0,2 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 Sераgon SGX C18 (150 × 3.3 мм, 5 мкм); температура колонки 30 °С. В качестве элюента применяли систему ацетонитрил-ацетатный буфер рН = 3,4 (1 : 1) в изократическом режиме, скорость потока – 1 мл/мин, объем вводимой пробы – 1 мкл, детектирование на длине волны 230,8 нм. Концентрации АБЗ определяли относительно их специально приготовленного стандартного раствора АБЗ в ДМСО.

Для определения содержания АБЗ в экспериментальных образцах АСС точную навеску соответствующего образца АСС (2–5 мг) переносили в мерную колбу на 25 мл. Навеску растворяли в смеси растворителей вода/ацетонитрил/этиловый спирт/хлористый метилен 250/225/25 ~ 40/60 (объемное отношение) следующим образом: предварительно добавляли небольшое количество растворителя и после перемешивания доводили до метки, выдерживали 5 мин в ультразвуковой ванне. Полученный истинный раствор использовали для анализа на содержание АБЗ по методике ВЭЖХ, описанной ранее. Концентрацию АБЗ, полученную после анализа, сравнивали с теоретической (рассчитывается из навески): их отношение в процентах есть содержание АБЗ относительно теоретического.

Анализ кристаллического продукта реакции из фильтрата, полученного при дополнительном кипячении образцов АСС АБЗ с ЯК и с ЩК (образцов № 3 и № 6) в изопропанолe, проводили при помощи жидкостного хромато-масс-спектрометра Shimadzu LCMS-2020. Для хроматографического разделения использовали колонку Shim-pack GIST C18 (3 × 150 мм, 3 мкм) с предколонкой Shim-pack GIST (G) C18 (4 × 10 мм, 5 мкм). В качестве подвижной фазы была выбрана смесь ацетонитрила (99,9+%, для ВЭЖХ, ChemLab) и 0,1%-раствора муравьиной кислоты в воде (Milli-Q) (70 : 30, v/v). Элюирование проводили в изократическом режиме при скорости потока 0,7 мл/мин. Температура термостата колонки составляла 45 °С. Ионизацию проводили методом электрораспыления с последующей регистрацией положительных ионов одноквадрупольным детектором; в качестве осушающего (15 л/ч) и распыляющего (1,5 л/ч) газов был использован азот (99,999%). Разность потенциалов между капиллярами распыления и ввода составляла 4,5 кВ. Температура линии десольватации/блока нагрева составляла 250/400 °С. Пробы для анализа готовили следующим образом: навеску каждого образца массой 1 мг растворяли в 1 мл ацетонитрила и перемешивали с использованием шейкера Vortex. Полученный раствор затем разбавляли в ацетонитриле до конечной концентрации 0,1 мг/мл. Затем раствор центрифугировали в течение 2 минут (50 об/мин) и переносили в виалу для последующего ВЭЖХ-МС анализа. Объем закалываемой пробы составлял 0,1 мкл. Регистрацию масс-спектров высокого разрешения и фрагментации для экспериментальных образцов АСС и продуктов их реакции с изопропанолем проводили при помощи жидкостного хромато-масс-спектрометра LCMS-9030 Q-TOF (Shimadzu, Япония) с квадрупольно-времяпролетным tandemным масс-анализатором. Ионизацию осуществляли путем электрораспыления (ESI); напряжение источника ионизации составляло 4,5 кВ для положительных ионов, температуры линии десольватации и блока нагрева составляли 250 и 400 °С соответственно, температура интерфейса – 300 °С. В качестве распыляющего и осушающего газа использовали азот (99,5%). Фрагментация происходила методом индуцированной столкновениями диссоциации. Значение ускоряющего напря-

жения составляло 35 ± 17 В, давление газа (Аргон, 99,9999%) на входе в ячейку соударений составляло 230 кПа.

ИК-спектры измеряли методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) на инфракрасном фурье-спектрометре VERTEX 70v фирмы BRUKER (ФРГ) с использованием приставки НПВО GladyATR 50 фирмы PIKE (США) с алмазным рабочим элементом в области $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ со спектральным разрешением 4 см^{-1} . Спектры получены непосредственно от порошкообразных АСС 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.

При изучении цитотоксичности использовали культуры опухолевых клеток эпидермоидной карциномы A431; клетки, полученные из протоковой карциномы поджелудочной железы человека PANC-1, а также клеточная линия нормального происхождения НЕК-293, полученная из эмбриональной почки человека (Центр коллективного пользования Института цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия). Клетки культивировали в 25 см^2 пластиковых флаконах («SPL Lifesciences») в стандартной среде DMEM, обогащенной инактивированной телячьей сывороткой (10%) и L-глутамином в присутствии 1% пенициллин-стрептомицина. Культивирование клеток проводили при температуре 37°C и 5%-ом содержании CO_2 . После достижения клетками монослоя, клетки обрабатывали 0,25%-ным раствором трипсина и 0,02%-ным раствором версена в соотношении 1 : 1 (для PANC-1) и 1 : 3 (для A431 и НЕК-293). Число клеток, вносимых в лунку 96-луночного плоскодонного планшета (SPL Lifesciences), составляло 104 клеток в 200 мкл среды DMEM. Клетки инкубировали 24 ч при температуре 37°C и 5%-ном содержании CO_2 , после чего обрабатывали исследуемыми соединениями в концентрации 30 мкМ в трех повторях и инкубировали 72 ч. К клеткам контрольной группы добавляли 1% ДМСО (99,9%, Servicebio, Ухань, Китай) в эквивалентном объеме.

Для оценки метаболической активности клеток использовали МТТ-тест [22]. В каж-

дую лунку планшета вносили по 20 мкл реагента МТТ (5 мг/мл, ПанЭко, Москва, Россия) и инкубировали планшеты при температуре 37°C в течение 2 ч. Этого времени было достаточно для образования кристаллов формазана, которые свидетельствуют об интенсивности метаболической активности клеток и, как следствие, об их жизнеспособности. Далее среду удаляли и добавляли по 200 мкл ДМСО. Оптическую плотность образца при длине волны 530 нм (A530) регистрировали с помощью планшетного фотометра (анализатор иммуноферментных реакций «УНИПЛАН» АИФР-01, Россия). Результаты представляли в виде показателя полумаксимальной цитотоксической концентрации CC_{50} в мкМ $\pm$ ошибка среднего и рассчитывали с помощью программы GraphPad Prism 8.0. Считали, что соединения, имеющие $\text{CC}_{50} < 40$ мкМ, обладали средней или высокой цитотоксичностью, а вещества с $\text{CC}_{50} > 40$ мкМ не обладали данным видом активности [15].

Результаты и обсуждение

Полученные солевые смеси АБЗ: образцы 1–6 представляли собой аморфные порошкообразные вещества, для которых были изучены параметры растворимости и содержание АБЗ (табл. 1).

Установлено, что повышенной растворимостью обладали образцы АСС с п-ТСК, ЛК и ЩК, что предполагало образование солевых смесей. Анализ данных растворимости полученных АСС показал, что этот показатель зависит от природы карбоновой кислоты; максимальную растворимость наблюдали для образцов на основе п-ТСК (в 4,6 раза). Различие в показателе растворимости АСС-1 и АСС-2, по-видимому, объясняется различным соотношением АБЗ и его соли в этих смесях. Так, в составе АСС-1 содержание АБЗ в смеси составляет 50%, а в АСС-2 – 88%. Отсутствие такого же увеличения растворимости солевой формы из АБЗ с ЯК предполагает, что образование АСС из АБЗ с ЯК не происходило, вероятно, из-за отсутствия растворителя на этапе приготовления.

В ходе проведенных исследований после кипячения АСС-3 в изопропанол с обратным холодильником и отделения осадка фильтрованием из изопропилового фильтрата при охлаждении выпадали кристаллы. Кристаллический осадок по данным ВЭЖХ-МС пред-

Таблица 1

Условия получения, содержание АБЗ и растворимость образцов аморфных солевых смесей АБЗ с карбоновыми кислотами

Table 1

Conditions of production, ABZ content and solubility of samples of ABZ amorphous salt mixtures with carboxylic acids

Образец	Наименование образца и условия получения	Содержание АБЗ, %	Увеличение растворимости
	АБЗ – исходный	98,5	–
№ 1	АСС-1 (АБЗ:п-ТСК, получена в ступке в присутствии нитрометана и метанола)	50	4,6
№ 2	АСС-2 (АБЗ:п-ТСК, получена в ступке в присутствии изопропанола)	88	4,0
№ 3	АСС-3 (АБЗ:ЯК, получена в ступке без растворителя)	47	1,1
№ 4	АСС-4 (АБЗ:ЛК, получена в ступке в присутствии метанола)	49	2,4
№ 5	АСС-5 (АБЗ:ЛК, получена в ступке после кипячения в изопропаноле)	65	3,9
№ 6	АСС-6 (АБЗ:ЩК, получена в ступке в присутствии метанола)	47	3,3

ставлял соединение I неизвестного состава и строения (рис. 1). В масс-спектрах высокого разрешения соединения I был обнаружен сигнал с m/z 294,1281, удовлетворяющий иону состава $[C_{14}H_{19}N_3O_2S+H]^+$ (рассчитанное значение m/z 294,1271). Данный ион с m/z 294,1281 был фрагментирован в ячейке соударений с последующим определением состава отдельных фрагментных ионов. При анализе полученных данных оказалось, что соединение I

является продуктом замещения метильной группы АБЗ на изопропильную (рис. 2, табл. 2). Вероятно, этот процесс протекает при кипячении реакционной массы в изопропаноле.

Кипячение образца № 6 в изопропаноле позволило получить продукт, представляющий собой смесь исходного АБЗ и соединения I (рис. 2). Последний, как было указано выше, образуется при замене метильной группы АБЗ на изопропильную.

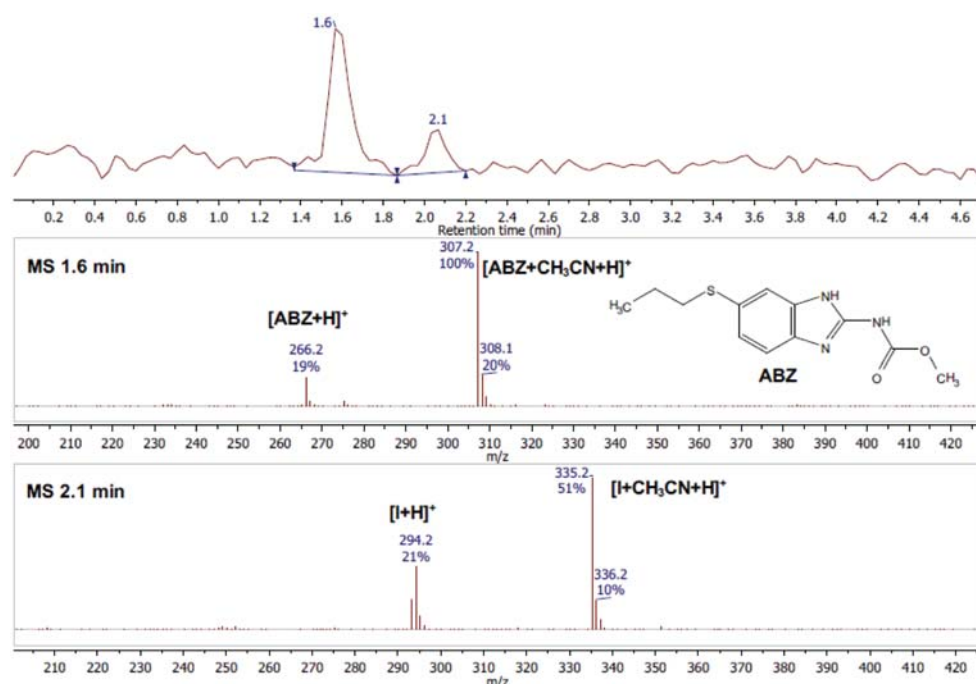


Рис. 1. Хромограмма полного ионного тока для положительных ионов соединения I и масс-спектры, зарегистрированные на 1,6 мин и 2,1 мин

Fig. 1. Total ion current chromatogram for positive ions of compound I and mass spectra recorded at 1.6 min and 2.1 min

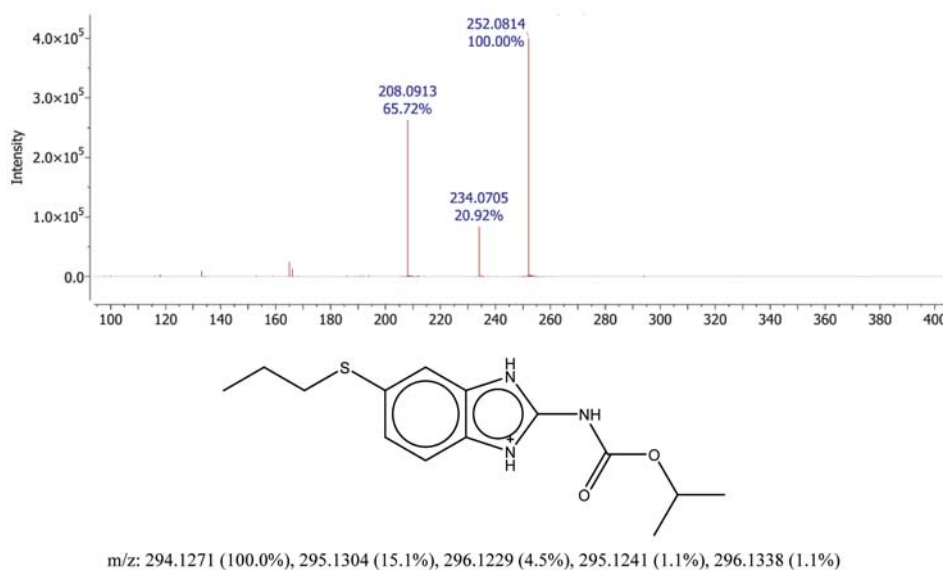


Рис. 2. MS/MS спектр прекурсор-иона с m/z 294,1281 и предполагаемое строение иона $[I+H]^+$ (локализация заряда обозначена условно)

Fig. 2. MS/MS spectrum of the precursor ion with m/z 294,1281 and the proposed structure of the $[I+H]^+$ ion (charge localization is indicated conditionally)

Таблица 2

Предполагаемое строение ионов, полученных при фрагментации иона с m/z 294,1281 в ячейке соударений

Table 2

Predicted structure of ions obtained by fragmentation of the ion with m/z 294,1281 in a collision cell

№ пп	Предполагаемая формула иона (локализация заряда обозначена условно)	m/z расчётное	m/z экспериментальное
1		208,0903	208,0913
2		234,0696	234,0705
3		252,0801	252,0814

ИК-спектральные исследования продуктов механообработки АБЗ с п-ТСК в различных условиях показали, что полученные при этом образцы № 1 и № 2 представляют собой аморфные солевые смеси АБЗ с п-ТСК (рис. 3).

По данным ИК-спектральных исследований образец № 3 представлял собой исходный АБЗ (рис. 4), так как все характеристичные полосы АБЗ и АСС-3 совпадали (3350, 2940, 1720, 1620, 1590, 1450, 1330, 1270, 1100 cm^{-1}).

На рисунке 5 представлен ИК-спектр образца № 4 (АСС-4) и свидетельствует об образовании солевой формы АБЗ и ЛК, содержащей характерные полосы этих двух веществ (2950, 1640, 1450 и 1250 cm^{-1} , принадлежащих АБЗ и 1740, 1690, 1350 cm^{-1} , характерных ЛК). Аналогичные результаты получены и в ИК-спектрах АСС-5 (образец № 5) и АСС-6 (образец № 6).

После кипячения образца № 6 в изопропанол из фильтрата при испарении раство-

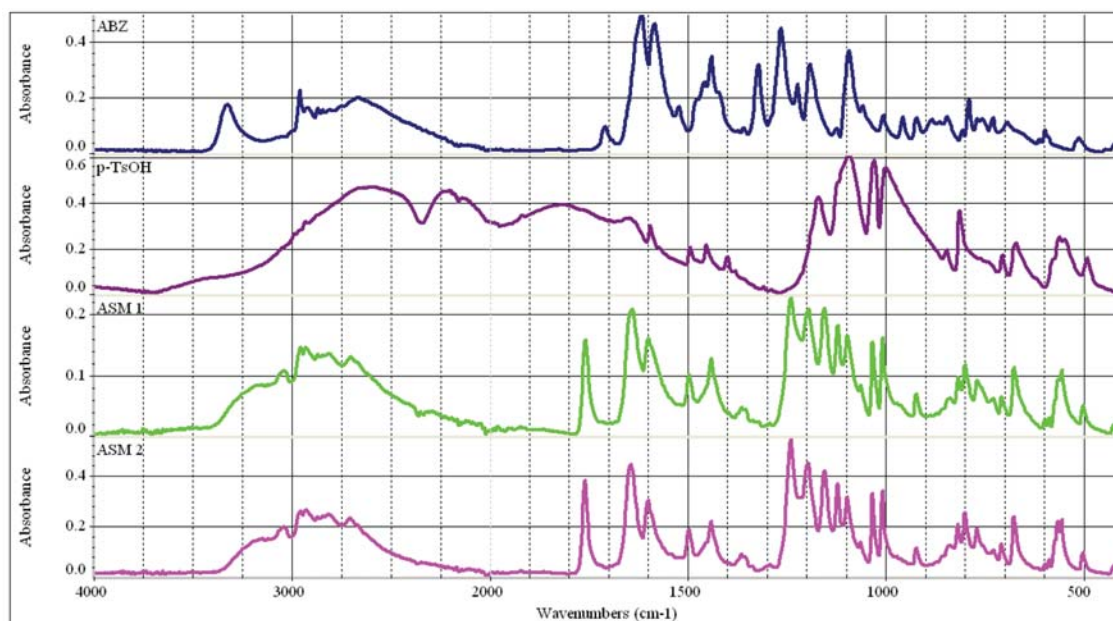


Рис. 3. ИК-спектры альбендазола (АБЗ), п-толуолсульфокислоты (p-TsOH) и продуктов их механообработки (ASM 1, ASM 2)

Fig. 3. IR spectra of albendazole (ABZ), p-toluenesulfonic acid (p-TsOH) and products of their mechanical treatment (ASM 1, ASM 2)

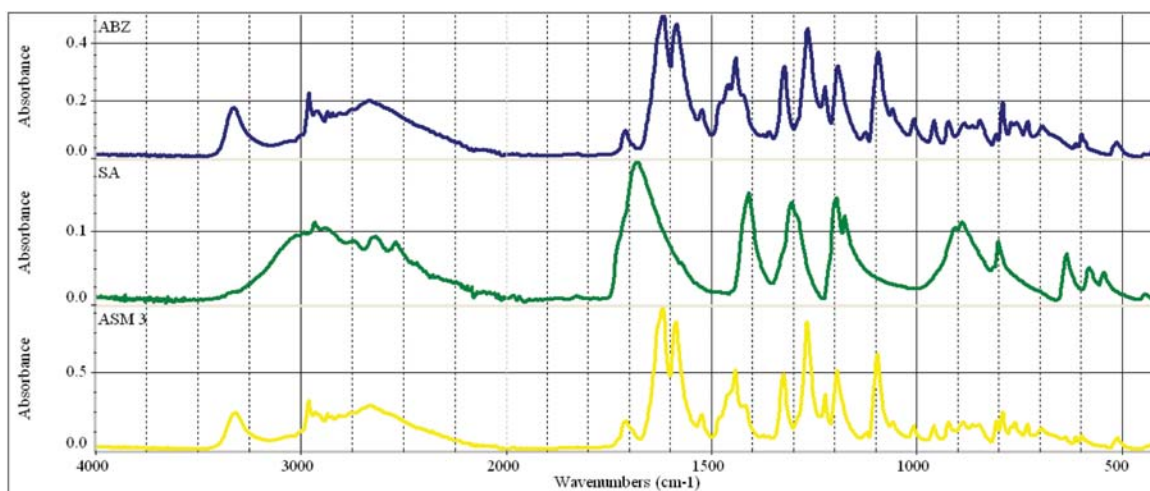


Рис. 4. ИК-спектры альбендазола (АБЗ), янтарной кислоты (ЯК) и продукта их механообработки (ASM 3)

Fig. 4. IR spectra of albendazole (ABZ), succinic acid (SA) and the product of their mechanical treatment (ASM 3)

рителя выпал осадок, который и по данным ИК-спектроскопии содержал соединение I, образующееся при замене метильной группы АБЗ на изопропилную (рис. 2 и 6).

В работе показан ряд химических превращений АБЗ при попытках получения его солевых форм с различными карбоновыми кислотами методом механохимии (совместного

измельчения) как в твердой фазе, так и в присутствии органических растворителей. С использованием ряда физико-химических методов (ИК-, ВЭЖХ-МС, растворимости в воде) показано образование аморфных солевых форм АБЗ с повышенной растворимостью. Отдельного внимания заслуживают образцы № 3 и № 6, при дополнительном кипячении

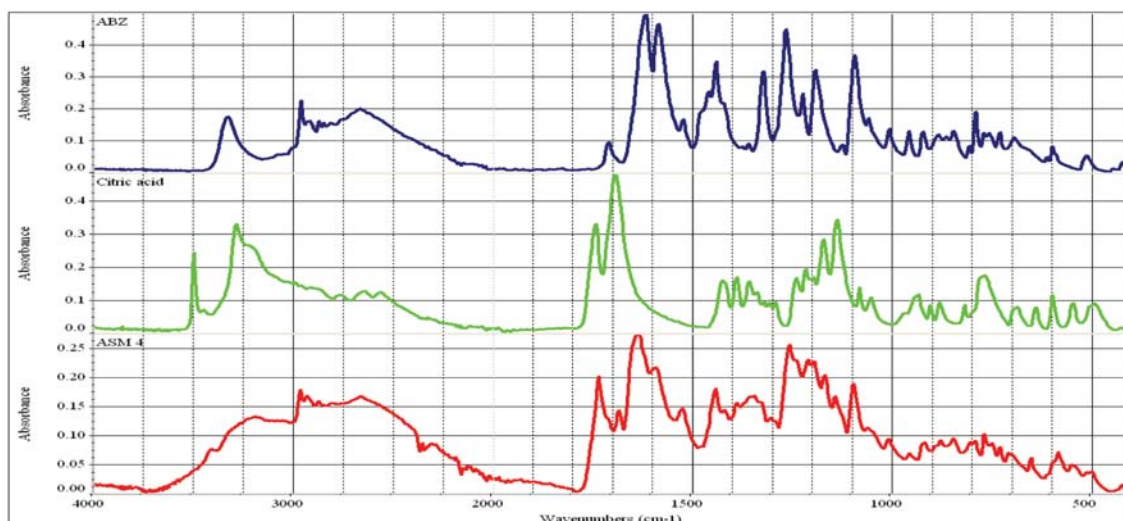


Рис. 5. ИК-спектры альбендазола (АБЗ), лимонной кислоты (ЛК) и продукта их механообработки (ASM 4)
 Fig. 5. IR spectra of albendazole (ABZ), citric acid (Citric acid) and the product of their mechanical treatment (ASM 4)

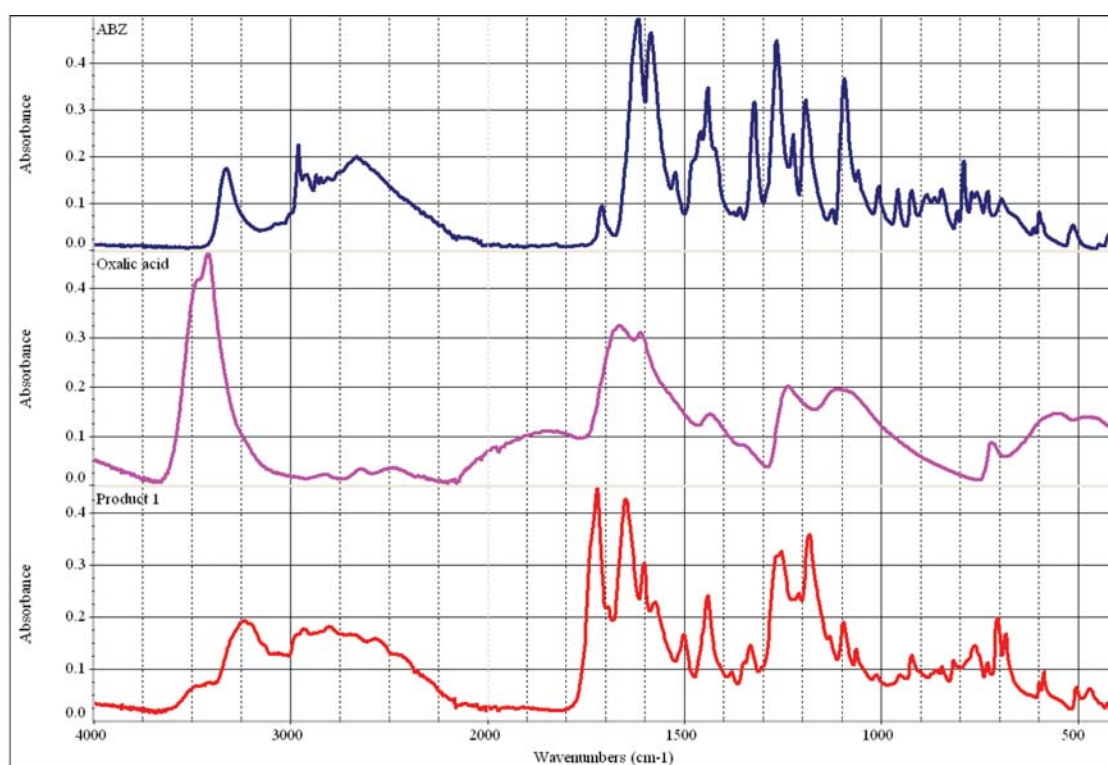


Рис. 6. ИК-спектры альбендазола (АБЗ), щавелевой кислоты (ЩК) и кристаллического осадка (Product 1)
 Fig. 6. IR spectra of albendazole (ABZ), oxalic acid (Oxalic acid) and crystalline precipitate (Product 1).

которых в изопропанолe выпадал кристаллический осадок, обнаруживали новое соединение I, представляющее собой производное АБЗ, в котором метильная группа замещена на изопропил-радикал.

Цитотоксическая активность аморфных смесевых солей альбендазола с карбоновыми кислотами. Влияние аморфных смесевых солей АБЗ с карбоновыми кислотами на выживаемость клеток опухолевого (эпи-

дермоидной карциномы A431, карциномы поджелудочной железы PANC-1) и здорового (клетки почек эмбриона человека HEK-293) происхождения исследовали с помощью МТТ-теста, основанного на способности соли тетразолия (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид) восстанавливаться митохондриальными дегидрогеназами живых клеток до кристаллов нерастворимого формазана. В литературе отсутствуют сведения о действии АБЗ на эти клеточные линии, что придаёт данному эксперименту особую ценность. Он интересен не только для сравнения влияния смесей на клеточную выживаемость, но и для получения новых данных о цитотоксичности исходной молекулы. Стоит отметить, что для обеспечения корректности данных растворы исследуемых веществ готовили с учетом содержания активного вещества в исходных смесях.

Результаты исследования цитотоксичности АБЗ и его аморфных смесевых солей с карбоновыми кислотами приведены в таблице 3.

Согласно полученным данным, и АБЗ, и его смеси проявляли высокий цитотоксический эффект в отношении именно опухолевых клеточных линий A431 и PANC-1. Наиболее выраженный эффект наблюдали на клетках эпидермоидной карциномы A431. Так, значения полумаксимальной цитотоксической концентрации CC_{50} (по АБЗ) для всех исследуемых комбинаций не превышали 5 мкМ. Наибольшей цитотоксичностью обладали АСС-1 и АСС-2, для которых величины CC_{50} составляли $2,92 \pm 1,18$ мкМ и $1,89 \pm 0,36$ мкМ, соответственно, что говорит об усилении токсичности АБЗ в сочетании с п-ТСК. Эти результаты согласуются с литературными источниками [9, 25]. Известно, что АБЗ способствует чрезмерной выработке активных форм кислорода в опухолевых клетках, что приводит к сильному окислительному стрессу, активации Вах и апоптозу, тем самым подавляя пролиферацию опухолевых клеток [5, 10]. В свою очередь, чистые карбоновые кислоты не оказали выраженного цитотоксического действия на исследуемые опухолевые клетки.

Таблица 3

Цитотоксический профиль аморфных смесевых солей альбендазола с карбоновыми кислотами

Table 3

Cytotoxic profile of amorphous mixed salts of albendazole with carboxylic acids

Соединение	CC_{50} , мкМ		
	A431	PANC-1	HEK-293
АБЗ	$3,94 \pm 0,43$	$8,95 \pm 0,53$	$44,01 \pm 1,25$
ЯК	≥ 100	≥ 100	≥ 100
ЩК	≥ 100	≥ 100	≥ 100
ЛК	≥ 100	≥ 100	≥ 100
п-ТСК	≥ 100	≥ 100	≥ 100
АСС-1	$2,92 \pm 1,18$	$6,47 \pm 0,84^{**}$	$37,46 \pm 0,78^{***}$
АСС-2	$1,89 \pm 0,36^*$	$5,83 \pm 0,59^{***}$	$38,36 \pm 0,54^{***}$
АСС-3	$4,26 \pm 0,82$	$10,03 \pm 0,73$	$40,26 \pm 1,07^{***}$
АСС-4	$4,87 \pm 1,33$	$9,47 \pm 0,54$	$47,93 \pm 1,30^{***}$
АСС-5	$3,47 \pm 0,99$	$6,27 \pm 0,85^{**}$	$41,84 \pm 0,68^*$
АСС-6	$3,91 \pm 1,06$	$10,18 \pm 0,88$	$43,62 \pm 1,09$

Примечание. * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$, двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA

Более того, наблюдаемая сниженная токсичность тестируемых образцов на клетках почек эмбриона человека HEK-293, также нашла подтверждение в литературных данных, где показано, что нормальные клетки, такие как фибробласты (WI38, IMR90), кератиноциты (HaCaT) и изолированные ге-

паточиты крыс устойчивы к дозам АБЗ до 10–100 мкМ [8, 18].

Заключение

С целью расширения способов повышения растворимости известного антигельминтного средства из класса бензимидазолкарбама-

тов исследованы способы получения солевых смесей АБЗ с карбоновыми кислотами с привлечением методов механохимии. Было обнаружено, что образование аморфных солевых смесей зависит от природы кислоты и способа обработки. Показано образование неопisanного ранее продукта замещения метильной группы на изопропилную.

В *in vitro* экспериментах АСС АБЗ демонстрировали высокую селективную цитотоксичность в отношении опухолевых клеточных линий A431 и PANC-1 ($CC_{50} < 5$ мкМ для A431) с наибольшей активностью для АСС-1 и АСС-2 (CC_{50} 2,92±1,18 мкМ и 1,89±0,36 мкМ, соответственно). Это указывало на усиление токсичности АБЗ в комбинации с п-ТСК. В то же время нормальные клетки НЕК-293 были устойчивы к применению тестируемых объектов ($CC_{50} > 37$ мкМ), что согласуется с литературными данными о низкой токсичности АБЗ для здоровых клеток и тканей.

Полученные результаты подчеркивают потенциал использования аморфных солевых смесей АБЗ для модификации его свойств (увеличение растворимости и цитотоксичности).

Список источников

- Архипов И. А. Антигельминтики: фармакология и применение. М.: Изд-во РАСХН, 2009. 415 с.
- Лебедева М. Н., Михайлицин Ф. С. Современные отечественные противопаразитарные лекарственные средства для лечения массовых гельминтозов // Инфекционные болезни. 2014. № 1. С. 33–35.
- Bolla G., Nangia A. Novel pharmaceutical salts of Albendazole. CrystEngComm. 2018; 20: 6394–6405. <https://doi.org/10.1039/c8ce01311j>
- Castro L. S. E. P. W., Kwiecinski M. R., Ourique F., Parisotto E. B., Grinevicius V. M. A. S., Correia J. F. G., 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>
- Chai J.-Y., Jung B.-K., Hong S.-J. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. The Korean Journal of Parasitology. 2021; 59 (3): 189–225. <https://doi.org/10.3347/kjp.2021.59.3.189>
- Ehteda A., Galettis P., Chu S. W. L., Pillai K., Morris D. L. Complexation of albendazole with hydroxypropyl-β-cyclodextrin significantly improves its pharmacokinetic profile, cell cytotoxicity and antitumor efficacy in nude mice. Anticancer Research. 2012; 32 (9): 3659–3666.
- Fatima I., Ahmad R., Barman S., Gowrikumar S., Pravoverov K., Primeaux M., Fisher K. W., Singh A. B., Dhawan P. Albendazole inhibits colon cancer progression and therapy resistance by targeting ubiquitin ligase RNF20. British Journal of Cancer. 2024; 130 (6): 1046–1058. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02570-x>
- Ghasemi F., Black M., Vizeacoumar F., Pinto N., Ruicci K. M., Le C. C. S. H., Lowerison M. R., Leong H. S., Yoo J., Fung K., MacNeil D., Palma D. A., Winquist E., Mymryk J. S., Boutros P. C., Datti A., Barrett J. W., Nichols A. C. Repurposing Albendazole: new potential as a chemotherapeutic agent with preferential activity against HPV-negative head and neck squamous cell cancer. Oncotarget. 2017; 8 (42): 71512–71519. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17292>
- He Z., Lei S., Liang F., Tan L., Zhang W., Xie L., Zheng H., Lu Y. Low-Dose Albendazole Inhibits Epithelial-Mesenchymal Transition of Melanoma Cells by Enhancing Phosphorylated GSK-3β/Tyr216 Accumulation. Journal of Oncology. 2021; 2021: 4475192. <https://doi.org/10.1155/2021/4475192>
- Javdan S., Nayeri H., Vaseghi G. Cytotoxic Effect of Albendazole on the Breast Cancer and Melanoma Cell Lines. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences. 2018; 20: e9100. <https://doi.org/10.5812/zjrms.9100>
- Kang B. S., Choi J. S., Lee S. E., Lee J. K., Kim T. H., Jang W. S., Tunsirikongkon A., Kim J. K., Park J. S. Enhancing the in vitro anticancer activity of albendazole incorporated into chitosan-coated PLGA nanoparticles. Carbohydrate Polymers. 2017; 159: 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.12.009>
- Khalikov S. S., Dushkin A. V. Strategies for Solubility Enhancement of Anthelmintics (Review). Pharmaceutical Chemistry Journal. 2020; 54 (5): 504–508. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02229-4>
- Khalikov S. S. Mechanochemical technology for regulation of the solubility of anthelmintic drugs by using Polymers. Journal of Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences. 2021; 4 (2): 53–60. <https://doi.org/10.32931/io2108r>
- 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>
- Perryman A. L., Patel J. S., Russo R., Singleton E., Connell N., Ekins S., Freundlich J. S. Naïve

- Bayesian Models for Vero Cell Cytotoxicity. *Pharmaceutical Research*. 2018; 35 (9): 170. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2439-9>
16. Pourgholami M. N., Akhter J., Wang L., Lu Y., Morris D. L. Antitumor activity of albendazole against the human colorectal cancer cell line HT29: 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>
 17. Priotti J., Baglioni M. V., García A., Rico M. J., Leonardi D., Lamas M. C., Márquez M. M. Repositioning of Anti-parasitic Drugs in Cyclodextrin Inclusion Complexes for Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *AAPS PharmSciTech*. 2018; 19 (8): 3734-3741. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1169-y>
 18. Radko L., Minta M., Jedziniak P., Stypuła-Tręba S. Comparison of Albendazole Cytotoxicity in Terms of Metabolite Formation in Four Model Systems. *Journal of Veterinary Research*. 2017; 61 (3): 313-319. <https://doi.org/10.1515/jvetres-2017-0042>
 19. Shete A., Kumbhar B. K., Yadav A., Korpale S., Sakhare S. S., Doijad R. C. Amorphous Mixtures of Albendazole with Carboxylic Acids by Cogrounding 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>
 20. Silvina G. C., Sergio S. B., Carlos E. L., Daniel A. A. Improved albendazole dissolution rate in pluronic 188 solid dispersions. *AAPS PharmSciTech*. 2010; 11 (4): 1518-1525. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9517-6>
 21. 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>
 22. Stockert J. C., Horobin R. W., Colombo L. L., Blazquez-Castro A. Tetrazolium salts and formazan products in Cell Biology: Viability assessment, fluorescence imaging, and labeling perspectives. *Acta Histochemica*. 2018; 120 (3): 159-167. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2018.02.005>
 23. Vemula V. R., Lagishetty V., Lingala S. Solubility enhancement techniques. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010; 5 (1): 41-51.
 24. Wagh V. T., Wagh R. D. Solid Dispersion Techniques for Enhancement of Solubilization and Bioavailability of Poorly Water Soluble Drugs. *Rewiew. International Journal of Pharmacy & Technology*. 2015; 6: 3027-3045.
 25. Zhu L., Yang Q., Hu R., Li Y., Peng Y., Liu H., Ye M., Zhang B., Zhang P., Liu-Smith F., Li H., Liu J. Novel therapeutic strategy for melanoma based on albendazole and the CDK4/6 inhibitor palbociclib. *Scientific Reports*. 2022; 12 (1): 5706. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09592-0>

Статья поступила в редакцию 13.01.26; одобрена после рецензирования 15.04.26; принята к публикации 12.05.26

Об авторах:

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

Хакина Екатерина Александровна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник группы исследования молекулярных материалов № 210; SPIN-код: 9568-8500, Researcher ID: D-9183-2014, Scopus ID: 35423764700

Антошкина Евгения Павловна, аспирант, младший научный сотрудник группы исследования молекулярных материалов № 210; Researcher ID: IIK-8721-2023, Scopus ID: 58249514100

Александрова Юлия Романовна, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории фосфорорганических соединений № 112; Researcher ID: AAY-6632-2020, Scopus ID: 57217084201

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

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; Researcher ID: J-6751-2018, Scopus ID: 16520958200

Шагина Инна Александровна, аспирант, старший лаборант лаборатории фосфорорганических соединений № 112.

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

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

Неганова Маргарита Евгеньевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фосфорорганических соединений № 112; SPIN-код: 7523-6080, Researcher ID: L-8499-2017, Scopus ID: 49864350200

Вклад авторов:

Халиков С. С. – планирование экспериментов по механохимии, анализ экспериментальных данных и участие в формировании рукописи и подготовке статьи.

Хакина Е. А. – планирование экспериментов по ВЭЖХ-МС, анализ экспериментальных данных и участие в формировании рукописи.

Антошкина Е. П. – проведение анализа ВЭЖХ-МС, подготовка экспериментальных данных, анализ экспериментальных данных.

Александрова Ю. Р. – проведение биологических испытаний, исследование цитотоксичности, обработка и анализ экспериментальных данных.

Халиков М. С. – проведение экспериментов по механообработке альбендазола и подготовка образцов на анализы методами ВЭЖХ и ИК-спектроскопии.

Ильин М. М. – проведение анализа растворимости образцов и сохранности альбендазола методом ВЭЖХ.

Локшин Б. В. – проведение ИК-спектральных исследований экспериментальных образцов и их интерпретация.

Шагина И. А. – проведение биологических испытаний, исследование цитотоксичности.

Архипов И. А. – планирование исследований, анализ экспериментальных данных и участие в подготовке статьи.

Варламова А. И. – анализ экспериментальных данных, оформление рукописи

Неганова М. Е. – планирование биологических исследований, анализ экспериментальных данных и участие в подготовке статьи.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

References

1. Arkhipov I. A. Anthelmintics: Pharmacology and Application. Moscow: Publishing House of the Russian Academy of Agricultural Sciences, 2009; 415. (In Russ.)
2. Lebedeva M. N., Mikhailitsyn F. S. Modern Domestic Antiparasitic Drugs for the Treatment of Mass Helminthiasis. *Infectious Diseases*. 2014; 1: 33–35. (In Russ.)
3. Bolla G., Nangia A. Novel pharmaceutical salts of Albendazole. *CrystEngComm*. 2018; 20: 6394–6405. <https://doi.org/10.1039/c8ce01311j>
4. Castro L. S. E. P. W., Kwiecinski M. R., Ourique F., Parisotto E. B., Grinevicius V. M. A. S., Correia J. F. G., 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>
5. Chai J.-Y., Jung B.-K., Hong S.-J. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. *The Korean Journal of Parasitology*. 2021; 59 (3): 189–225. <https://doi.org/10.3347/kjp.2021.59.3.189>
6. Ehteda A., Galettis P., Chu S. W. L., Pillai K., Morris D. L. Complexation of albendazole with hydroxypropyl- β -cyclodextrin significantly improves its pharmacokinetic profile, cell cytotoxicity and antitumor efficacy in nude mice. *Anticancer Research*. 2012; 32 (9): 3659–3666.
7. Fatima I., Ahmad R., Barman S., Gowrikumar S., Pravoverov K., Primeaux M., Fisher K. W., Singh A. B., Dhawan P. Albendazole inhibits colon cancer progression and therapy resistance by targeting ubiquitin ligase RNF20. *British Journal of Cancer*. 2024; 130 (6): 1046–1058. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02570-x>
8. Ghasemi F., Black M., Vizeacoumar F., Pinto N., Ruicci K. M., Le C. C. S. H., Lowerison M. R., Leong H. S., Yoo J., Fung K., MacNeil D., Palma D. A., Winquist E., Mymryk J. S., Boutros P. C., Datti A., Barrett J. W., Nichols A. C. Repurposing Albendazole: new potential as a chemotherapeutic agent with preferential activity against HPV-negative head and neck squamous cell cancer. *Oncotarget*. 2017; 8 (42): 71512–71519. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17292>
9. He Z., Lei S., Liang F., Tan L., Zhang W., Xie L., Zheng H., Lu Y. Low-Dose Albendazole Inhibits Epithelial-Mesenchymal Transition of Melanoma Cells by Enhancing Phosphorylated GSK-3 β /Tyr216 Accumulation. *Journal of Oncology*. 2021; 2021: 4475192. <https://doi.org/10.1155/2021/4475192>
10. Javdan S., Nayeri H., Vaseghi G. Cytotoxic Effect of Albendazole on the Breast Cancer and Melanoma Cell Lines. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2018; 20: e9100. <https://doi.org/10.5812/zjrms.9100>
11. Kang B. S., Choi J. S., Lee S. E., Lee J. K., Kim T. H., Jang W. S., Tunsirikongkon A., Kim J. K., Park J. S. Enhancing the in vitro anticancer activity of albendazole incorporated into chitosan-coated PLGA nanoparticles. *Carbohydrate Polymers*. 2017; 159: 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.12.009>

12. Khalikov S. S., Dushkin A. V. Strategies for Solubility Enhancement of Anthelmintics (Review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020; 54 (5): 504-508. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02229-4>
13. Khalikov S. S. Mechanochemical technology for regulation of the solubility of anthelmintic drugs by using Polymers. *Journal of Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences*. 2021; 4 (2): 53–60. <https://doi.org/10.32931/io2108r>
14. 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>
15. Perryman A. L., Patel J. S., Russo R., Singleton E., Connell N., Ekins S., Freundlich J. S. Naïve Bayesian Models for Vero Cell Cytotoxicity. *Pharmaceutical Research*. 2018; 35 (9): 170. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2439-9>
16. Pourgholami M. N., Akhter J., Wang L., Lu Y., Morris D. L. Antitumor activity of albendazole against the human colorectal cancer cell line HT29: 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>
17. Priotti J., Baglioni M. V., García A., Rico M. J., Leonardi D., Lamas M. C., Márquez M. M. Repositioning of Anti-parasitic Drugs in Cyclodextrin Inclusion Complexes for Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *AAPS PharmSciTech*. 2018; 19 (8): 3734–3741. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1169-y>
18. Radko L., Minta M., Jedziniak P., Stypuła-Tręba S. Comparison of Albendazole Cytotoxicity in Terms of Metabolite Formation in Four Model Systems. *Journal of Veterinary Research*. 2017; 61 (3): 313–319. <https://doi.org/10.1515/jvetres-2017-0042>
19. Shete A., Kumbhar B. K., Yadav A., Korpale S., Sakhare S. S., Doijad R. C. Amorphous Mixtures of Albendazole with Carboxylic Acids by Cogrounding 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>
20. Silvina G. C., Sergio S. B., Carlos E. L., Daniel A. A. Improved albendazole dissolution rate in pluronic 188 solid dispersions. *AAPS PharmSciTech*. 2010; 11 (4): 1518–1525. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9517-6>
21. 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>
22. Stockert J. C., Horobin R. W., Colombo L. L., Blazquez-Castro A. Tetrazolium salts and formazan products in Cell Biology: Viability assessment, fluorescence imaging, and labeling perspectives. *Acta Histochemica*. 2018; 120 (3): 159–167. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2018.02.005>
23. Vemula V. R., Lagishetty V., Lingala S. Solubility enhancement techniques. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010; 5 (1): 41–51.
24. 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; 6: 3027–3045.
25. Zhu L., Yang Q., Hu R., Li Y., Peng Y., Liu H., Ye M., Zhang B., Zhang P., Liu-Smith F., Li H., Liu J. Novel therapeutic strategy for melanoma based on albendazole and the CDK4/6 inhibitor palbociclib. *Scientific Reports*. 2022; 12 (1): 5706. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09592-0>

The article was submitted 13.01.2026; approved after reviewing 15.04.26; accepted for publication 12.05.26

About the authors:

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

Khakina Ekaterina A., Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher of Molecular Materials Research Group No. 210; SPIN: 8931-8242, Researcher ID: T-2164-2018, Scopus ID: 57190865687

Antoshkina Evgeniya P., Postgraduate student, Junior Researcher of Molecular Materials Research Group No. 210; Researcher ID: IIK-8721-2023, Scopus ID: 58249514100

Aleksandrova Yuliya R., Candidate of Chemical Sciences, Researcher of the Laboratory of Organophosphorus Compounds No. 112; Researcher ID: AAY-6632-2020, Scopus ID: 57217084201

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

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

Lokshin Boris V., Doctor of Chemical Sciences, Professor, Chief Researcher; Researcher ID: J-6751-2018, Scopus ID: 16520958200

Shagina Inna A., Postgraduate Student, Senior laboratory assistant of the Laboratory of Organophosphorus Compounds No. 112

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

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

Neganova Margarita E., Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher of Laboratory of Organophosphorus Compounds No. 112; SPIN: 7523-6080, Researcher ID: L-8499-2017, Scopus ID: 49864350200

Contribution of the authors:

Khalikov S. S. – planning of experiments on mechanochemistry, analysis of experimental data and manuscript preparation.

Khakina E. A. – planning of HPLC-MS experiments, analysis of experimental data and manuscript preparation.

Antoshkina E. P. – HPLC-MS analysis, experimental data preparation, and experimental data analysis.

Aleksandrova Yu. R. – conducting biological tests, cytotoxicity study, experimental data processing and analysis.

Khalikov M. S. – mechanical processing of albendazole and sample preparation for HPLC and IR spectroscopy.

Ilyin M. M. – HPLC analysis of albendazole samples and their preservation.

Lokshin B. V. – IR spectral analysis of experimental samples and their interpretation.

Shagina I. A. – conducting biological tests, cytotoxicity study.

Arkhipov I. A. – study planning, experimental data analysis, and manuscript preparation.

Varlamova A. I. – experimental data analysis, manuscript preparation.

Neganova M. E. – biological research planning, experimental data analysis, and manuscript preparation..

All authors have read and approved the final manuscript.