

DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-5-33-37  
© Коллектив авторов, 2020

С. С. Халиков<sup>1\*</sup>, А. В. Душкин<sup>2</sup>

## О МЕТОДАХ УЛУЧШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

<sup>1</sup> Институт элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова РАН, Россия, 119991, Москва.

<sup>2</sup> Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Россия, 630128, Новосибирск.

\* e-mail: salavatkhaliakov@mail.ru

Большинство субстанций лекарственных веществ (ЛВ) плохо растворимы в воде и для повышения их эффективности приходится заведомо увеличивать дозировку, что создает проблемы не только экономического характера, но и повышает токсичность будущего препарата. Для решения таких проблем разработчиками препаратов предлагаются разнообразные лекарственные формы, что предполагает дополнительные финансовые расходы, усложнение технологии, увеличение времени на разработку и внедрение будущего препарата и т.д. Другим направлением для улучшения растворимости таких субстанций является разработка методов и технологий по получению твердых дисперсий этих субстанций с вспомогательными веществами (полимеры, диспергаторы, ПАВ и др.). В обзоре представлены результаты разработки и применения технологии механохимической модификации малорастворимых антигельминтных ЛВ. Суть технологии заключается в совместной механообработке субстанции ЛВ и полимера в измельчителях-активаторах с регулируемой энергонапряженностью. Эта технология одностадийна и исключает использование растворителей, процессы нагревания, испарения и пр. Полученные твердые дисперсии образуют супрамолекулярные системы, обладающие повышенной растворимостью, лучшей проникающей способностью, а также обладают высокой активностью при снижении нормы расхода активной субстанции.

**Ключевые слова:** противоглистные средства; растворимость; механохимия; дозировка; свойства.

Растворимость субстанции играет существенную роль в действии лекарственных средств (ЛС), прежде всего предназначенных для перорального приема, так как максимальная скорость пассивного транспорта препарата через биологические мембраны — основной путь для поглощения лекарственных веществ (ЛВ) — зависит от проницаемости мембраны и концентрации раствора. [1]. Учитывая, что около 40 % выпускающихся лекарственных субстанций классифицируются как практически нерастворимые, а более 85 % самых продаваемых препаратов в США и Европе принимаются перорально, актуальность исследований в данном направлении становится очевидной [2]. Так, ЛВ с низкой растворимостью могут влиять как на фармакокинетические, так и фармакодинамические свойства соединения, а значит влиять на токсичность и биодоступность ЛВ. В связи с этим существует необходимость проведения работ для повышения растворимости ЛС, так как иначе возможны следующие нежелательные последствия [3]: низкое поглощение ЛВ в сочетании с его быстрой деградацией (в особенности, если ЛВ включают в себя такие лабильные структуры как пептиды, белки и пр.) могут приводить к недостаточной концентрации ЛВ в организме, а значит не достигается терапевтическая доза и, соответственно этому, необходимый фармакологический эффект; ввиду длительного растворения происходит распре-

деление токсического ЛВ в другие ткани (например, в случае противоопухолевых препаратов); из-за низкой растворимости ЛВ происходит колебание его уровня в плазме, что приводит к непредсказуемым значениям биодоступности.

Решение проблемы за счет завышения дозы и нормы применения субстанций для достижения необходимого терапевтического действия может приводить к [4]:

- повышению себестоимости препарата;
- неполному усвоению субстанции в организме и выбросу его в окружающую среду;
- токсическому воздействию на живой организм хозяина, так как почти все субстанции относятся к потенциально опасным веществам.

Для увеличения растворимости ЛВ применяют различные методы, в том числе физические (микронизация, включение в поры, образование сокристаллов, получение твердых дисперсий со вспомогательными веществами, получение наносуперпензий и коллоидных систем и пр.) и химические (образование солей, комплексобразование, синтез метаболитов и пр.) [5 – 7].

Настоящий обзор посвящен твердым дисперсиям (ТД), состоящим из 2 или более различных компонентов, в том числе гидрофобного ЛВ и гидрофильной матрицы. Это направление является одним из перспективных методов улучшения растворимости ЛВ [3, 8 – 13]. В настоящее время твердые дисперсии ЛВ рас-

смаатриваются как системы доставки биологически активных молекул и используются для улучшения биофармацевтических характеристик известных ЛВ, а именно для увеличения растворимости, биодоступности, снижения токсических эффектов и повышения стабильности ЛВ при их хранении.

В ТД задействованы следующие механизмы улучшения растворения [8]:

- уменьшение размера частиц;
- улучшение смачиваемости;
- повышение степени дисперсности ЛВ в матрице полимерного компонента.

Увеличение растворимости ЛВ происходит из-за следующих факторов:

- частичная трансформация кристаллического ЛВ в аморфное состояние или изменение кристаллической морфологии ЛВ с повышенной энтропией в системе;
- формирование твердого раствора ЛВ в полимерном компоненте;
- образование комплексов включения ЛВ с циклодекстринами, а также межмолекулярных (супрамолекулярных) комплексов ЛВ с полимерами;
- смешивание ЛВ с гидрофильными полимерными компонентами;
- уменьшение агрегации и агломерации микронизированных частиц ЛВ из-за распределения их внутри полимерного компонента [3].

Известны различные методы получения ТД:

- метод растворения субстанций и вспомогательных веществ в растворителях с дальнейшим упариванием избытка растворителей;
- метод плавления исходных компонентов с последующим измельчением плава;
- метод соосаждения;
- метод совместного измельчения компонентов и др. [10].

Образующиеся при этом сложные ассоциаты впервые были названы [14] супрамолекулярными системами (комплексами), которые включали в себя все типы ансамблей молекул, образованных за счет межмолекулярных взаимодействий, в том числе комплексы “гость — хозяин”, агрегаты, мицеллы, везикулы и т.д. Минимальной по составу супрамолекулярной системой является комплекс из 2 молекул.

Одними из интересных в ряду таких ТД являются плохо растворимые субстанции перспективных антигельминтиков бензимидазольного ряда [15].

Целью настоящего обзора является анализ результатов исследований по разработке методов изменения растворимости труднорастворимых субстанций ЛВ, обсуждение преимуществ и недостатков этих подходов, представление перспектив альтернативного метода механохимической модификации ЛВ для увеличения их растворимости и фармакологической активности.

Одним из путей увеличения растворимости ЛВ является получение ТД с полимерами. При этом не всегда наличие межмолекулярных взаимодействий в ТД подтверждается физико-химическими исследованиями. Так, группой российских ученых проведен ком-

плекс исследований по получению ТД ряда известных ЛВ и изучению их свойств [16 – 20]. И если в первых работах [16] по изучению ТД различных ЛВ изменения растворимости связывали с образованием так называемых твердых растворов, то в дальнейших исследованиях [17, 18] увеличение растворимости в ТД объясняли изменениями комплексного характера. К таким изменениям относили уменьшение кристалличности ЛВ, солюбилизацию молекул ЛВ полимерами, а также образование межмолекулярных комплексов между характеристичными группами ЛВ и полимеров. Получены [19] ТД методом растворения фурацилина с поливинилпирролидоном (ПВП) и полиэтиленгликолями 2 марок (ПЭГ-2000; ПЭГ-3000) при различном соотношении “ЛВ: полимер” (от 1:2 до 1:5 и 1:10). Показано, что увеличение соотношения “фурацилин: полимер” приводит к существенным изменениям в динамике растворения фурацилина, что было связано с микронизацией, снижением кристалличности и формированием водородных связей между молекулами фурацилина и полимера, хотя реально существенных изменений в расположении характеристичных полос фурацилина в ИК-спектре его ТД не было обнаружено. Несмотря на это, существует предположение об образовании так называемых комплексов включения.

Впервые об образовании комплексов включения (inclusion complexes) было упомянуто в 70-х гг. XX века несколькими группами японских ученых при изучении процессов совместного измельчения субстанции некоторых ЛВ с микрокристаллической целлюлозой (МКЦ) и другими вспомогательными веществами, используемыми в приготовлении порошкообразных лекарственных форм [20]. Значимость этих работ обуславливалась необходимостью понимания процессов, которые могут происходить при приготовлении лекарственных форм ЛС с использованием процессов механообработки (измельчение, прессование, ультразвуковая обработка и пр.). При этом увеличение скорости растворения ЛВ объяснялось образованием комплексов включения.

Этот прием увеличения растворимости был нами впервые применен для решения практической задачи — увеличения растворимости плохо растворимой (1 мг/л) субстанции известного антигельминтного препарата карбендазим (медамин, бензимидазол-2-метилкарбамат/БМК) [21] с использованием планетарно-центробежной мельницы АГО-2 с регулируемой энергонапряженностью. При совместной механообработке субстанции карбендазима с яблочным пектином был получен препарат, названный нами “медапек”, с повышенной растворимостью (45 мг/л), который, сохранив высокую активность в отношении нематод, оказался эффективным и на модели личиночного эхинококкоза белых крыс, наиболее близкой к соответствующей человеческой патологии [22]. Проявление такого биологического эффекта нами объяснялось образованием комплекса включения.

Продолжением этих работ можно считать исследование [23], в котором была изучена растворимость субстанции антигельминтного вещества альбендазола

(АБЗ) и его ТД с мочевиной (I), ПЭГ-6000 (II) и полоксамером 407 (III), полученных 3 альтернативными методами (метод растворения; метод плавления; метод растирания паст). Анализ ТД, полученных за счет совместного растворения компонентов, с привлечением различных методов исследования (электронная микроскопия, термический анализ, РФА и ИК-спектроскопия) позволил сделать заключение об образовании межмолекулярных комплексов за счет Н-связей между группой С=О мочевины и NH-группой АБЗ, что подтверждалось снижением интенсивности полос поглощения этих групп.

ТД АБЗ с полоксамером P188 (марки Pluronic 188), полученная методом плавления, обладала повышенной растворимостью, несмотря на то, что изменений в полосах поглощения характеристичных групп компонентов не наблюдалось. Такое увеличение растворимости объяснили 2 факторами:

– увеличением удельной поверхности частиц ЛВ при плавлении;

– гелеобразующими свойствами P188 и образованием везикулярных систем из-за высоких сольбилизирующих свойств полоксамера P188 [24].

Изучена [25] скорость растворения 4 плохо растворимых ЛВ, в том числе АБЗ. Показана возможность улучшения их растворимости за счет совместного измельчения с различными наполнителями (моногидрат лактозы, кукурузный крахмал, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза и лаурил-сульфат натрия) методом струйного измельчения. Однако нет данных о связи увеличения растворимости за счет образования каких-либо комплексов.

Приготовлена [26] ТД АБЗ методом смешивания с полимером (EudragitE-100), который был использован в качестве носителя. Высокая растворимость полученной ТД объяснялась образованием Н-связи между NH-группой АБЗ и карбонильной группой полимера.

Нами на протяжении ряда лет проводятся исследования по увеличению растворимости ряда субстанций бензимидазольных антигельминтных препаратов за счет их совместной механообработки с водорастворимыми вспомогательными веществами (полимеры, полисахариды, сапонины и пр.) [15]. По результатам этих исследований нами предложен механохимический метод получения ТД, который имеет целый ряд преимуществ перед известными:

– возможность получения продуктов в 1 технологическую стадию;

– отсутствие растворителей и расплавов;

– возможность “сочетания” твердых веществ, не имеющих областей совместной растворимости или разлагающихся при плавлении/нагревании, а также реагирующих между собой при растворении;

– образование более “прочных” супрамолекулярных комплексов по сравнению с жидкофазным синтезом, обеспечивающих наибольшее увеличение растворимости и проявляющих высокую фармакологическую активность;

– возможность использовать в качестве комплексообразователей хорошо изученные и применяющиеся в

фармацевтической или пищевой промышленности растительные или модифицированные полисахариды, отличающиеся низкой токсичностью;

– “гибкость” технологического процесса, позволяющая минимизировать протекание нежелательных химических превращений.

Для разработки новых транспортных форм известных лекарственных препаратов нами использованы такие растительные метаболиты как глицирризиновая кислота (ГК) и ее производные биосинтетического и растительного происхождения для образования ТД с ЛВ. Возможным механизмом взаимодействия ГК с ЛВ в растворе является включение молекул этих веществ в самоассоциаты — мицеллы, образуемые в растворах ГК в широком диапазоне концентраций.

Для исследования структуры водных растворов ГК в присутствии малорастворимых ЛВ был также применен метод гель-проникающей хроматографии, позволяющий определить наличие и размеры самоассоциатов/мицелл и оценить диапазон концентраций их существования [27, 28]. Были получены механохимическим способом ТД ГК с ибупрофеном (Ibuprofen), бутадиионом (Phenylbutazone), азалептином (Clozapine) и сибазоном (Diazepam). Для сравнительной оценки прочности связывания молекул ЛВ в межмолекулярные комплексы или мицеллы ГК в водных растворах был использован критерий повышения растворимости изученных малорастворимых ЛВ [29].

При растворении полученных дисперсий наблюдается значительное повышение растворимости ЛВ, что демонстрирует высокую эффективность ГК в качестве сольбилизатора и эффективности механохимического способа получения водорастворимых ТД. Также были получены ТД альбендазола и фенбендазола с такими растительными метаболитами как арабиногалактан (АГ), ГК и ее производными, в частности, с экстрактом солодки (ООО “Вистerra”, Алтайский край) [30]. ТД АБЗ и фенбендазола (ФБЗ) с АГ из лиственницы сибирской *Larix sibirica* были охарактеризованы методами гранулометрического и термического анализа, электронной микроскопии, ИК- и ЯМР-спектроскопии [31]. Данные ИК-спектров свидетельствовали о том, что при механообработке деструкции АБЗ и ФБЗ не происходит, наблюдается лишь уширение полос поглощения ЛВ за счет равномерного распределения их микронизированных частиц в порах АГ. Данных об образовании Н-связей между характеристичными группами ЛВ и АГ не обнаружено, что однако не исключает возможность образования комплексов включения за счет сил адгезии, электростатического и ван-дер-ваальсового взаимодействия.

Изменение фазового состояния ЛВ и АГ во время механической обработки было исследовано методами ДСК и РФА. Так, на примере АБЗ и АГ показано, что в результате механохимического воздействия интенсивность рефлексов РФА альбендазола существенно уменьшается. Из этих данных следует, что происходит потеря кристалличности при механической обработке АБЗ. Сравнение термограмм ДСК альбендазола и его ТД с АГ показывает, что, если для исходного АБЗ пер-



вый этап потери массы происходит при 180–250 °С, то в ТД состава АБЗ:АГ (1:10) разложение АБЗ происходит одновременно с АГ, и низкотемпературный этап, характерный для АБЗ, сохраняется, что подтверждает стабильность АБЗ в ТД [31].

Морфология и размеры частиц исходных веществ (ЛВ, АГ), а также их ТД исследованы методами электронной микроскопии и показано, что субстанция АБЗ представляет собой частично аморфный порошок со средним размером частиц 20–30 мкм, полисахарид — арабиногалактан (АГ) — состоит из сферических частиц со средним размером 5–20 мкм. При механохимической обработке происходит разрушение кристаллических частиц АБЗ и сферических частиц АГ и образуется полидисперсный порошкообразный материал, преимущественно состоящий из частиц неправильной формы размером 5–20 мкм и их агрегатов. Потеря кристалличности АБЗ была ранее подтверждена данными РФА [31].

Исследование растворимости в воде исходных субстанций ЛВ и их ТД показало, что наблюдается существенное изменение этого показателя, а именно наблюдается увеличение растворимости ЛВ. Значение увеличения растворимости меняется в зависимости от массового соотношения ЛВ/АГ и времени обработки в мельнице. При этом замечено, что совместная механообработка АБЗ с АГ приводит к значительному уменьшению размера частиц [31].

На основе вышеописанных методов исследования были выделены перспективные ТД с точки зрения увеличения растворимости как параметра, ответственного за увеличение биодоступности и антигельминтной активности [32]. Отобранные по этим критериям ТД были подвергнуты фармакологическому скринингу на лабораторных моделях. Изучение нематодоцидной активности ТД АБЗ с АГ (АБЗ:АГ/1:10) проводили на лабораторной модели трихинеллеза на белых мышах, экспериментально инвазированных *T. spiralis*, в возрасте 1,5–2 мес в дозе 250 личинок на животное. По результатам испытаний установлено, что ТД в дозе 10 мг/кг по препарату (в пересчете на АБЗ 0,9 мг/кг) оказала 100 % эффективность при экспериментальном трихинеллезе мышей.

Испытание на цестодоцидную активность АБЗ и его ТД с АГ проводили [33] в сравнении с АБЗ в равных дозах по 10 мг/кг на белых мышах, экспериментально инвазированных. По результатам испытаний обнаружили, что ТД проявила 100 % эффективность при гименолепидозе мышей. Препарат активен в отношении как имагинальных, так и неполовозрелых цестод. Базовый препарат АБЗ в испытанной дозе не проявил активности в отношении *H. nana*. Препарат был исследован также на трематодоцидную активность (*Fasciola hepatica* на белых крысах) в дозе 10 мг/кг (по препарату). Результаты испытаний показали 95 % эффективность ТД, тогда как эффективность базового АБЗ составила 46 %, то есть в 2 раза ниже эффективности ТД [34].

Изучение антигельминтной активности ТД ФБЗ с АГ и ПВП выявило их высокую эффективность на выше приведенных модельных системах [35].

Выявленная высокая эффективность ТД АБЗ и ФБЗ с АГ на лабораторных моделях была подтверждена испытаниями в производственных условиях на 45 помесных овцах разного возраста [36–38]. Изучена переносимость ТД состава ФБЗ:АГ (1:10) молодняком крупного рогатого скота [39]. Клинические, гематологические и биохимические показатели молодняка крупного рогатого скота всех групп изучали за 1 сут до и через 1, 3 и 5 сут после введения препарата с использованием стандартных методов. ТД ФБЗ в терапевтической, а также в 3 и 5 раз увеличенных дозах не оказывала отрицательного влияния на клинические, гематологические и биохимические показатели молодняка крупного рогатого скота. Состояние животных, получавших препарат в дозах 2, 6 и 10 мг/кг, находилось в пределах физиологической нормы и не отличалось от состояния до применения препарата, а также от состояния животных контрольной группы. Индекс безопасности препарата превышает 5. Количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, показатели лейкограммы, а также биохимические показатели крови: активность щелочной фосфатазы, амилазы, содержание билирубина, креатинина, мочевины и глюкозы, находились в пределах нормы и не отличались от показателей контрольных животных.

Изучение эффективности ТД ФБЗ с другим полимером (ПВП) [40] проводили на 120 мышах, экспериментально зараженных *Trichinella spiralis*, *Hymenolepis nana*, и овцах, спонтанно зараженных желудочно-кишечными нематодами, (120 особей) и мониезиями (60 особей). Было установлено, что ТД состава ФБЗ:ПВП (1:10) в дозах 3; 2 и 1 мг/кг по ДВ показала соответственно 100, 100 и 88 % эффективность в отношении *T. spiralis*; 100, 100 и 91 % активность в отношении *H. nana*; 100, 98 и 94 % эффективность в отношении желудочно-кишечных стронгилят и 100, 92 и 44 % активность в отношении *Moniezia expansa* при 23–26 % эффективности базового препарата — субстанции ФБЗ.

Универсальность разработанной нами технологии показана на примере субстанций из другого класса соединений, в частности, фенасала (5,2'-дихлор-4'-нитросалициланилид), который обладает низкой растворимостью в воде (5 мг/л). При совместной механообработке субстанции фенасала с АГ при их массовом соотношении (1:2 и 1:5), а также фенасала с ПВП (1:2) были получены соответствующие ТД, которые показали высокую эффективность при анопцефалидозах лошадей [41, 42].

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. K. P. Satish, S. W. Kalpesh, B. P. Venkatesh, et al., *Int. J. Pharm. Sci.*, **8**(2), 74–80 (2011).
2. A. Chaudhary, U. Nagaich, N. Gulati, et al., *J. Adv. Pharmacy Educati. Res.*, **2**(1), 32–67 (2012).

3. V. T. Wagh, R. D. Wagh, *Int. J. Pharmacy Technol.*, **6**(4), 3027 – 3045 (2015).
4. A. Charalabidis, M. Sfouni, C. Bergström, et al., *Int. J. Pharm.*, **566**, 264 – 281 (2019).
5. P. Kalpana, S. Manish, S. K. Dinesh, et al., *Drug Invent. Today*, **2**(7), 349 – 357 (2010).
6. S. R. Yellela, T. S. R. Krishnaiah, *J. Bioequivalence Bioavailability*, **2**, 28 – 36 (2010).
7. V. R. Vemula, V. Lagishetty, S. Lingala, *Int. J. Pharm. Sci.*, **5**(1), 41 – 51 (2010).
8. R. Kalyanwat, S. Patel, *Int. J. Drug Formul. Res.*, **1**, 1 – 14 (2010).
9. K. Dharendra, S. Lewis, N. Udupa, et al., *Pakistan J. Pharm. Sci.*, **22**(2), 234 – 246 (2009).
10. A. Kalia, M. Poddar, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **3**(4), 9 – 19 (2011).
11. Y. L. Jadhav, B. Parashar, P. P. Ostwal, et al., *Res. J. Pharm. Tech.*, **5**(2), 190 – 197 (2012).
12. K. Sadhna, S. Neha, A. Sandeep, *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol.*, **6**(1), 1915 – 1924 (2013).
13. R. Kumari, P. Chandel, A. Kapoor, *Indo Global J. Pharm. Sci.*, **3**(1), 78 – 89 (2013).
14. Ж.-М. Лен, *Супрамолекулярная химия. Концепции и перспективы*, Новосибирск, Наука (1998).
15. И. А. Архипов, С. С. Халиков, А. В. Душкин и др., *Супрамолекулярные комплексы антигельминтных бензимидазольных препаратов, получение и свойства*, Новые авторы, Москва (2017).
16. И. И. Краснюк (мл.), *Хим.-фарм. журн.*, **43**(4), 48 – 50 (2009); *Pharm. Chem. J.*, **43**(4), 226 – 229 (2009).
17. И. И. Краснюк (мл.), *Хим.-фарм. журн.*, **44**(1), 27 – 34 (2010); *Pharm. Chem. J.*, **44**(1), 25 – 32 (2010).
18. А. В. Беляцкая, И. И. Краснюк (мл.), И. И. Краснюк и др., *Хим.-фарм. журн.*, **52**(12), 39 – 44 (2018); *Pharm. Chem. J.*, **52**(12), 1001 – 1006 (2018).
19. О. И. Никулина, И. И. Краснюк, А. В. Беляцкая и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(12), 49 – 52 (2012); *Pharm. Chem. J.*, **46**(12), 745 – 749 (2012).
20. Y. Nakai, *J. Pharm. Soc. Japan*, **105**, 801 – 811 (1985).
21. С. С. Халиков, А. П. Кутлымурадов, Э. Л. Кристаллович и др., *Химия природ. соед.*, № 4, 556 – 562 (1995).
22. В. И. Джабарова, Ф. П. Коваленко, М. Н. Лебедева, *Мед. паразитол. и паразит. болезни*, № 4, 40 – 44 (2004).
23. R. Kalaiselvan, G. P. Mohanta, P. K. Manna, et al., *Indian J. Pharm. Sci.*, Sept-Oct., 599 – 607 (2006).
24. G. C. Silvina, S. S. Bruni, C. E. Lanusse, et al., *AAPS Pharm Sci Tech.*, **11**(4), 1518 – 1525 (2010).
25. M. Vogt, K. Kunath, J. B. Deesmann, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **68**(2), 330 – 337 (2008).
26. R. Kalaiselvan, G. P. Mohanta, P. K. Manna, *ArsPharm.*, **47**(1), 91 – 107 (2006).
27. T. V. Romanko, Yu. V. Murinov, *Rus. J. Phys. Chem A.*, **75**(9), 1459 – 1462 (2011).
28. A. M. Striegel, J. J. Kirkland, W. W. Yau, et al., *Modern Size Exclusion Liquid Chromatography, Practice of Gel Permeation and Gel Filtration Chromatography*, Wiley, New York (2009).
29. А. В. Душкин, Л. П. Сунцова, С. С. Халиков, *Фунд. исслед.*, № 1, 448 – 455 (2013).
30. Y. S. Chistyachenko, E. S. Meteleva, M. Y. Pakharukova, et al., *Cur. Drug Del.*, **12**(5), 477 – 490 (2015).
31. С. С. Халиков, Ю. С. Чистяченко, А. В. Душкин и др., *Химия в интересах устойчивого развития*, **23**(5), 567 – 577 (2015).
32. И. И. Гламаздин, И. А. Архипов, И. М. Одоевская и др., *Рос. паразитол. ж.*, № 3, 92 – 95 (2013).
33. И. И. Гламаздин, И. А. Архипов, О. П. Курносоева и др., *Ветеринария*, № 5, 32 – 36 (2014).
34. С. С. Халиков, И. А. Архипов, А. И. Варламова и др., *Проблемы биол. и мед.*, № 3, 27 – 28 (2014).
35. А. И. Варламова, И. А. Архипов, И. М. Одоевская и др., *Мед. паразитол. и паразит. болезни*, № 4, 43 – 44 (2014).
36. И. А. Архипов, И. И. Гламаздин, А. И. Варламова и др., *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями*, Новые авторы, Москва (2014), сс. 28 – 36.
37. А. И. Варламова, В. А. Долгошев, К. М. Садов и др., *Рос. паразитол. ж.*, № 1, 71 – 74 (2015).
38. А. И. Варламова, Ю. В. Лимова, К. М. Садов и др., *Рос. паразитол. ж.*, № 1, 76 – 81 (2016).
39. А. И. Варламова, И. А. Архипов, *Рос. паразитол. ж.*, № 1, 64 – 69 (2018).
40. I. A. Arkhipov, S. S. Khalikov, K. M. Sadov, et al., *J. Adv. Veterin. Animal Res.*, **6**(1), 133 – 141 (2019).
41. Ю. В. Лимова, К. М. Садов, Е. В. Корогодина и др., *Рос. паразитол. ж.*, № 2, 188 – 191 (2017).
42. I. A. Arkhipov, K. M. Sadov, Yu. V. Limova, et al., *Veterinary Parasitol.*, **246**, 25 – 29 (2017).

Поступила 09.11.19

## METHODS OF IMPROVING THE SOLUBILITY OF ANTHELMINTIC DRUGS (A REVIEW)

S. S. Khalikov<sup>1\*</sup> and A. V. Dushkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelemental Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

<sup>2</sup> Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630128 Russia

\* e-mail: salavatkhalkov@mail.ru

Majority of medicinal substances (drugs) are poorly soluble in water and, in order to improve their efficacy, it is necessary to increase their dosage, which not only creates problems of economic nature, but also increases toxicity of the future drug. To solve these problems, drug developers employ a variety of dosage forms, which involves additional financial costs, complicates the technology, increases the time to develop and introduce a future drug, etc. Another approach to improving the solubility of drug substances is based on the development of methods and technologies for producing solid dispersions of these substances with auxiliary components (polymers, dispersants, surfactants, etc.). This review presents results of the development and application of the technology of mechanochemical modification of sparingly soluble anthelmintic drugs. The essence of this technology is the joint processing of a drug substance and polymer in grinder-activators with controlled energy intensity. This technology is one-stage and excludes the use of solvents and processes of heating, evaporation, etc. The resulting solid dispersions represent supramolecular systems possessing increased solubility, better penetrating ability, and higher activity while reducing the rate of consumption of the active substance.

**Keywords:** anthelmintics; solubility; mechanochemistry; drug dosage; properties.