

УДК: 616-003.725:619

DOI:10.25005/3078-5022-2025-2-3-347-354

РЕЗЮМЕ

У. Р. РАДЖАБОВ, Г. Ф. НАВРУЗЗОДА, Л. А. ГИРДАКОВА, А. М. МАДИКРОМИ, И. У. КАМОЛОВА, Б. Н. РАХИМОВА
АЛЬБУПРОЛ-СУБСТАНЦИЯ,
ОБЛАДАЮЩАЯ ГЕЛЬМИЦИДНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», Душанбе, Республика Таджикистан.

В статье изложены результаты синтеза альбупрола-субстанции на основе альбендазола и хлорида меди, определения физико-химических и биологических свойств, стабильности и антигельминтной активности нового вещества

Ключевые слова: соединения меди, бензимидазолы, альбупрол-субстанция, гельмицидные свойства.

Для цитирования: У. Р. Раджабов, Г. Ф. Навруззода, Л. А. Гирдакова, А. М. Мадикром, И. У. Камолова, Б. Н. Рахимова. Альбупрол-субстанция, Обладающая гельмицидными свойствами. 2025;2(3): 347-354. <https://doi.org/10.25005/3078-5022-2025-2-3-347-354>

ХУЛОСА

У. Р. РАҶАБОВ, Г. Ф. НАВРУЗЗОДА, Л. А. ГИРДАКОВА, А. М. МАДИКРОМӢ, И. У. КАМОЛОВА, Б. Н. РАҲИМОВА
АЛЬБУПРОЛ-СУБСТАНСИЯ, ДОРАНДАӢ ХОСИЯТӢ ГЕЛЬМИЦИДӢ

Кафедраи кимиёи фармасевтӣ ва заҳриносии МДТ “ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино”, Душанбе, Ҷумҳурии Тоҷикистон.

Дар мақола натиҷаҳои синтези албупрол-субстансия дар асоси албендазол ва хлориди мис, муайянсозии хосиятҳои физикӣ-кимёӣ ва биологӣ, устуворӣ ва ғайриинтиҳолӣ антигельминтии моддаи нави ҳосилшуда баён шудаанд.

Калидвожаҳо: пайвастагиҳои мис, бензимидазолҳо, албупрол-субстансия, хосиятҳои гелмицидӣ.

ABSTRACT

U. R. RAJABOV, G. F. NAVRUZZODA, L. A. GIRDAKOVA, A. M. MADIKROMI, I. U. KAMOLOVA, B. N. RAKHIMOVA
ALBCUPROL SUBSTANCE WITH ANTHELMINTIC PROPERTIES

Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan.

The article presents the results of the synthesis of Albcuprol substance based on albendazole and copper chloride, determination of its physicochemical and biological properties, stability, and anthelmintic activity of the newly obtained compound.

Keywords: copper compounds, benzimidazoles, Albcuprol substance, anthelmintic properties.

При синтезе биологически активных веществ, в том числе антигельминтиков, не потеряли свое значение различные (органические и неорганические) соединения меди, исследовательские работы с которыми проводятся в двух направлениях: создание различных комбинаций с их участием с целью уменьшения токсичности и повышения антигельминтной эффективности и синтез новых органических соединений меди, обладающих высокой антигельминтной активностью и низкой токсичностью [1, 2].

Производные бензимидазола – большая и разнообразная в химическом отношении группа соединений, которые обладают самой разнообразной биологической активностью (фунгицидной, противоопухолевой, бактериостатической, бактерицидной, инсектицидной, гербицидной, некоторые применяются в качестве стимуляторов роста и продуктивности сельскохозяйственных животных). Среди бензимидазолов имеются высокоэффективные антигельминтики (в том числе альбендазол – [5(пропилтио)-1Н бензимидазол-2-ил] карбаминовой кислоты, подавляющее большинство которых обладает выраженным эмбриотропным и тератогенным действием, поэтому их использование в ветеринарии ограничивается [3 – 7].

С целью снижения этих отрицательных свойств, повышения эффективности и сокращения дозы альбендазола в Таджикском государственном медицинском университете им. Абуали ибни Сино совместно с Национальным центром хранения патогенных микроорганизмов Института проблем биологической безопасности Таджикской академии сельскохозяйственных наук синтезирована альбукпрола-субстанция, который использовали, учитывая гелмицидные

свойства многих медьсодержащих препаратов [8 – 10].

Материал и методы исследования. Качественные и количественные методы исследований альбукпрола-субстанции соответствуют ГОСТ 91500.05.001.00. Стабильность вещества изучена методом «ускоренного старения» и при естественном хранении. Эффективную терапевтическую дозу альбукпрола-субстанции определяли в неблагополучном по мониезиозу овец Производственном кооперативе (ПК) им. Л. Муродова Гиссарского района Республики Таджикистан в 2011 г., копрологические исследования проводили по общепринятой методике.

Результаты исследований. Альбукпрол-субстанцию синтезировали на кипящей водяной бане при мольном соотношении хлорида меди (II) и альбендазола 1:2, используя в качестве растворителя 95%-ный этиловый спирт. При нагревании в 100 мл этанола навеску албендазола 53,066 г растворили до образования белой жидкой суспензии, а навеску $\text{CuCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 17,1 г измельчили и растворили в 35 мл этанола. Полученный раствор $\text{CuCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ смешали с суспензией албендазола, перемешивая стеклянной палочкой, нагревали 2 – 3 ч в реакционной колбе на водяной бане (60 – 70°C) до превращения в темно-коричневую густую массу, которую сливали в фарфоровую чашку, оставляли на 24 ч до высыхания. Образовавшуюся твердую массу измельчили в порошок и сушили на открытом воздухе в течение суток. Выход продукта – 96 – 97% от теоретического (рисунок 1).

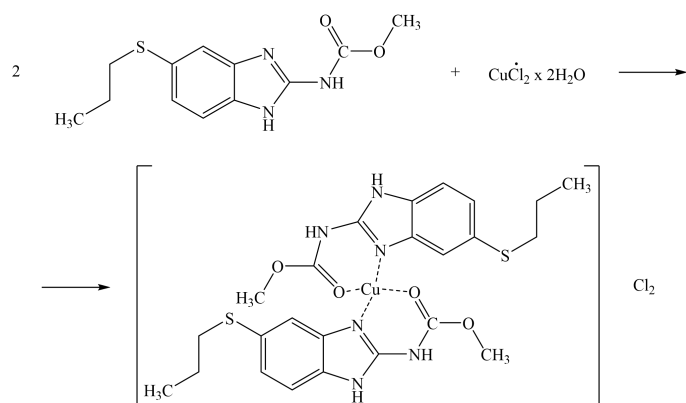


Рисунок 1. Схема синтеза альбупрола-субстанции

Альбупрол-субстанция содержит 99,0% действующего вещества, имеет форму кристаллического вещества темно-серого цвета с зеленоватым оттенком, со слабым

Таблица 1.

Физико-химические и биологические свойства альбупрола-субстанции

Показатель	Характеристика и норма
Внешний вид и цвет	кристаллическое вещество темно-серого цвета с зеленоватым оттенком
Наличие механических примесей, плесени	не допускается
рН 10% водной суспензии	5,5 – 6,0
Массовая доля влаги, %	не более 4
Подлинность меди	по ГФ Х
Подлинность альбендазола	по ГФ Х
Подлинность хлорид-ионов	по ГФ Х
Безвредность	безвредна в дозе 0,088 г/кг массы лабораторных и с/х животных
Активность	у обработанных ориентировочно-терапевтической дозой (0,008 г/кг) овец через 10 дней не обнаруживают яйца гельминтов или отмечают гельминтоцидное действие вещества

Изучение стабильности альбупрола-субстанции методом «ускоренного старения» при повышенных температурах (37 и 50°C; образцы экспериментальных серий помещали в термостат на сроки, соответствующие 0,5; 1; 2 и 2,5 годам

запахом и жгучим слегка вяжущим вкусом, мало растворима в воде, температура плавления – 162,5 – 165°C. Физико-химические и биологические свойства альбупрола-субстанции представлены в таблице.

Нами разработаны качественные и количественные методы исследований, предусмотренные ОСТ 91500.05.001.00 в требованиях к качеству порошков, для стандартизации и контроля качества, изучения стабильности при хранении альбупрола-субстанции. Результаты проверки качества трех экспериментальных серий показали хорошую воспроизводимость и точность разработанных качественных и количественных методов контроля.

естественного хранения) показало, что по физико-химическим и биологическим показателям качества, вещество оставалось стабильным в течение срока, соответствующего 2 годам естественного хранения. При естественном хранении

физико-химические и биологические свойства альбкупрола-субстанции оставались стабильными также в течение 2 лет.

Для определения эффективной терапевтической дозы разработанной альбкупрол-субстанции в неблагополучном по мониезиозу овец ПК им. Л. Муродова Гиссарского района Республики Таджикистан в 2011 г. проведены копрологические исследования (метод последовательных смывов, метод Фюллеборна), в результате которых выделены 2 группы овец – контрольная (больные мониезиозом ягнята 3-месячного возраста, $n=10$) и опытная (больные животные соответствующего возраста, $n=50$), которая была подразделена на пять подгрупп, $n=10$). Животных обеих групп поместили биркованием.

Опытным животным альбкупрол-субстанцию вводили перорально с водой в объеме 30 мл в дозах 0,004 г/кг (1-я подгруппа), 0,006 (2-я), 0,008 (3-я), 0,010 (4-я) и 0,012 г/кг (5-я подгруппа), контрольным животным в том же объеме спаивали воду.

В ходе проведенных копрологических исследований подтверждалась инвазированность ягнят контрольной группы, а экстенсивность альбкупрола-субстанции составила в 1-ой опытной подгруппе 60%, во 2-ой – 80, а в 3 – 5-ой подгруппах – 100%.

Ветеринарно-профилактические мероприятия играют важную роль в обеспечении здоровья животных и безопасности продуктов животноводства в ветеринарно-санитарном отношении, причем дегельминтизация является одним из ведущих направлений этих мероприятий. Животноводы предпочитают пользоваться множеством антигельминтных препаратов широкого спектра действия, эффективность которых со временем снижается в связи с развитием у гельминтов резистентности.

Для определения эффективной терапевтической дозы разработанной нами Альбкупрола-субстанции в неблагополучном по мониезиозу овец ПК им. Л. Муродова Гиссарского района в 2011 г. нами проведены копрологические исследования (метод последовательных смывов, метод Фюллеборна), в результате которых выделены 2 группы овец – контрольная (больные мониезиозом ягнята 3-месячного возраста, $n=10$) и опытная (больные животные соответствующего возраста, $n=50$), которая была подразделена на пять подгрупп, $n=10$). Животных обеих групп поместили биркованием.

Опытным животным Альбкупрол-субстанцию вводили перорально с водой в объеме 30 мл в дозах 0,004 г/кг (1-я подгруппа), 0,006 (2-я), 0,008 (3-я), 0,010 (4-я) и 0,012 г/кг (5-я подгруппа), контрольным животным в том же объеме спаивали воду.

Результаты испытания проверяли копрологическими исследованиями фекалий методом последовательных смывов: пробу фекалий весом 3 – 5 г выкладывали в стакан, вливали небольшое количество воды и размешивали палочкой до получения жидкой кашицеобразной массы, затем добавляли воду порциями до объема 50 мл при постоянном размешивании. Взвесь процеживали через марлю в другой стакан, в котором отстаивали в течение 10 мин. Верхний слой жидкости над осадком сливали, а к осадку добавляли новую порцию воды и вновь отстаивали в течение 5 – 10 мин. Процедуру повторяли до тех пор, пока вода не становилась прозрачной. Воду в последний раз сливали, а осадок (около 5 мл) разливали на предметные стекла большого размера (12 × 19 мм) и микроскопировали.

В ходе проведенных копрологических исследований подтверждалась инвазированность ягнят контрольной группы, а эффективность Альбкупрола-

субстанции составила в 1-ой опытной подгруппе 60%, во 2-ой – 80, а в 3 – 5-ой подгруппах – 100% (по данным

исследований яиц мониезий в каловых массах обнаружено не было (Таблица 2).

Таблица 2.

Результаты определения острой токсичности Альбкупрола-суспензии 5% на белых беспородных крысах

Доза, мг/кг	1000	2000	4000	8000	16000	32000
Пало / выжило, гол.	0/6	1/5	1/5	4/2	5/1	6/0
% погибших	0	16,7	16,7	66,7	83,3	100
Сумма смежных доз, А	3000	6000	12000	24000	48000	
Разность процента умерших, В	16,7	0	50	16,7	16,7	
(А×В)	50000	0	600000	400000	800000	
$\Sigma(A \times B) = 1850000$						

$$ЛД_{50} = \frac{1850000}{200} = 9250 \frac{\text{мг}}{\text{кг}} \text{ массы тела}$$

$$ЛД_{50} \text{ по ДВ} = 462,5 \text{ мг/кг массы тела}$$

Таким образом, нами установлена ориентировочно-терапевтическая доза Альбкупрола-субстанции (0,008 г/кг), которая учитывалась при разработке лекарственных форм (гранул, таблеток и суспензии) на основе этого вещества, обладающего высокой эффективностью при мониезиозе овец. В опытах по изучению параметров острой токсичности препарата в качестве подопытных животных были использованы белые беспородные мыши и крысы, которые получали различные дозы препарата. Доза препарата по ДВ для гранул и таблеток ниже 250 и для суспензии 1000 мг/кг мало токсична для животных, а при скормливании препарата в дозе соответственно 8000 и 32000 мг/кг наблюдается 100%-ная гибель животных. Среднесмертельная доза для мышей по ДВ составляет для гранул 646,3 мг/кг (для белых беспородных крыс – 672,8), для таблеток 486,9 (для обоих видов животных) и для суспензии 437,5 (462,5) мг/кг массы тела. Признаки интоксикации у подопытных животных являлись судороги, мышечный

тремор, подавленное состояние, т.е. характерное нейротоксическое действие. Среднесмертельная доза по готовому лекарственному средству составляет для гранул у белых мышей 2937,5 мг/кг (у белых беспородных крыс – 3062,5), для таблеток 2562,5 (для обоих видов животных) и для суспензии 8750 (9250) мг/кг массы тела (IV класс опасности, ГОСТ 121-007-76).

Вскрытие погибших мышей и крыс выявило, помимо венозного полнокровия внутренних органов, субплевральные кровоизлияния, а также мелкие кровоизлияния в мозге.

У животных, получавших низкие дозы, в первые сутки отмечались вялость, снижение потребления корма и воды. В остальные дни общее состояние и поведение экспериментальных животных не отличались от контрольной группы.

Шерсть нормальная, очаги облысения отсутствуют. В грудной и брюшной полостях нарушений по внутренним органам не отмечалось. Лимфатические узлы и слюнные железы имели овальную

форму, гладкую поверхность, розоватый цвет. Тимус треугольной формы, беловато-сероватый цвет, плотной консистенции. По величине и форме сердце без изменений, мышца сердца умеренно плотная. Ткань легких пушистая, величина и форма без изменений, поверхность бледно-розовой окраски. Величина и форма желудка в нормальном состоянии, просвет заполнен пищевыми остатками. Эрозий, кровоизлияний, имеющих место при наличии раздражающего действия препарата, не выявлено.

Форма и величина печени находятся в норме, поверхность ткани печени была гладкой, однородной коричневатой окраски, на разрезе была темно-красной. Консистенция ткани печени характеризуется обычной плотностью.

Селезенка по размеру и форме без существенных изменений. Поверхность селезенки имела однородную темно-вишневую окраску, консистенция умеренно плотная.

Величина, форма, поверхностное состояние почек не имеет изменений. На

разрезе ткани почек различимы корковое и мозговое вещество, по консистенции ткань относительно плотная.

Вещество головного мозга плотноватое, поверхность гладкая.

Анализируя представленные данные можно говорить о том, что антигельминтик Альбкупрол-гранулы, таблетки и суспензия в исследуемых дозах не вызывает макроскопических изменений внутренних органов и головного мозга подопытных крыс, не способствует патологическим изменениям слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Итак, результаты изучения острой токсичности, данные некропсии и наблюдений за подопытными животными в постинтоксикационный период позволяют отнести препарат к IV классу нетоксичных лекарственных веществ по (Н. Hodge et al. Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed. IV, Baltimor, 1975, 427 p.; К.К. Сидоров, 1973) (таблицы 3 и 4) или к малотоксичным и малоопасным веществам (IV класс опасности) по ГОСТ 12.1.007-76

Таблица 3

Динамика массы тела беспородных белых беспородных крыс
после скармливания Альбкупрола, г

Время наблюдения		Контроль	Опыт		
			гранулы 22%	таблетки 19%	суспензия 5%
Фон		140±5,9	143±7,8	139±10,1	138±11,5
День	3	145±6,7	149±5,7	146±8,5	147±8,2
	8	151±8,6	153±6,7	150±7,5	152±5,7
	14	160±7,5	159±8,3	155±8,7	157±4,2

Таблица 4

Массовые коэффициенты органов
у выживших беспородных белых крыс, г/кг массы тела

Орган	Контроль	Опыт
-------	----------	------

		гранулы 22%	таблетки 19%	суспензия 5%
Сердце	4,5±0,28	4,1±0,18	4,8±0,53	4,2±0,30
Легкие с трахеей	5,8±0,23	5,8±0,44	6,4±0,29	5,8±1,40
Тимус	1,4±0,12	1,4±0,28	1,6±0,15	1,6±0,20
Печень	28,2±1,6	28,5±3,4	29,1±1,8	25,6±3,2
Селезенка	5,2±0,30	5,9±0,20	6,1±0,28	5,6±1,4
Почка	6,8±0,28	7,4±0,18	7,8±1,2	7,3±1,2

Выводы. На основе альбендазола и хлорида меди синтезирована альбукпрол-субстанция, обладающая антигельминтной активностью. Установленная ориентировочно-терапевтическая доза вещества (0,008 г/кг) учитывалась при разработке лекарственных форм (гранул, таблеток и суспензии) на его основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов ИА. Новые отечественные антигельминтики для терапии гельминтозов животных. Ветеринария. 1998;11:30 – 33.
2. Обеспечение качества фармацевтических препаратов. Сб. рекомендаций и тематических материалов. ВОЗ, Женева. 1998:23.
3. Веселый ВА. Влияние альбендазола на физиологический и биохимический статус организма овец. Вет. медицина: межвед. темат. науч. сб. Харьков. 2000;78,2:39 – 42.
4. Сафиуллин РТ, Семенычев АВ. Эффективность альбендазола при мониезиезе и стронгилятозах желудочно-кишечного тракта овец. Ветеринария. 2008;2:14-18.
5. Шеховцов ВС. Альбендазол при ассоциативных гельминтозах овец. Матер. IV съезда паразитологов Украины. Харьков, 1995:165.
6. Chalmers K. The efficacy of oxfendazole against natural infections of nematodes and cestodes in sheep. N.Z. Vet. J. 1977;25,10:266-269.
7. Coles GC. Anthelmintic activity of triclofenbendazole. Helminthologia. 1986;60,3:210-212.
8. Архипов ИА. Антигельминтики: фармакология и применение. М., 2009:405.
9. Березовский АВ. Лекарственные препараты нового поколения для ветеринарной медицины. М.: Ветинформ, 2000:88.
10. Кузьмин АА. Антигельминтики в ветеринарной медицине. Харьков, 1998:146.

REFERENCES

1. Arkhipov IA. Novyye otechestvennyye antigel'mintiki dlya terapii gel'mintozov zhivotnykh [New domestic anthelmintics for the treatment of animal helminthiasis]. Veterinariya. 1998;11:30 – 33.
2. Obespecheniye kachestva farmatsevticheskikh preparatov [Quality assurance of pharmaceuticals]. Sb. rekomendatsiy i tematicheskikh materialov. VOZ, Zheneva. 1998:23.
3. Veselyy VA. Vliyaniye al'bendazola na fiziologicheskii i biokhimicheskii status organizma ovets [The effect of albendazole on the physiological and biochemical status of the sheep organism]. Vet. meditsina: mezhved. temat. nauch. sb. Khar'kov. 2000;78,2:39 – 42.
4. Safiullin RT, Semenychev AB. Effektivnost' al'bendazola pri moniezieze i strongilyatozhakh zheludochno-kishechnogo trakta ovets [Efficacy of albendazole in monieziasis and strongylosis of the gastrointestinal tract of sheep]. Veterinariya. 2008;2:14-18.
5. Shekhovtsov VS. Al'bendazol pri assotsiativnykh gel'mintozakh ovets [Albendazole in associative helminthiasis of sheep]. Mater. IV s'yezda parazitotsenologov Ukrainy. Khar'kov, 1995:165.

6. Chalmers K. The efficacy of oxfendazole against natural infections of nematodes and cestodes in sheep. N.Z. Vet. J. 1977;25,10:266-269.
7. Soles GC. Anthelmintic activity of trislabendazole [Anthelmintic activity of triclabendazole]. Helminthologia. 1986;60,3:210-212.
8. Arkhipov IA. Antigel'mintiki: farmakologiya i primeneniye [Anthelmintics: pharmacology and application]. M., 2009:405.
9. Berezovskiy AV. Lekarstvennyye preparaty novogo pokoleniya dlya veterinarnoy meditsiny [New generation drugs for veterinary medicine]. M.: Vetinform, 2000:88.
10. Kuz'min AA. Antigel'mintiki v veterinarnoy meditsine [Anthelmintics in veterinary medicine]. Khar'kov, 1998:146.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Раджабов Умарали Раджабович — доктор химических наук, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГОУ “ТГМУ имени Абуали ибни Сино”. Тел.: +992 907-46-48-29. E-mail: umarali55@mail.ru

Навруззода Ганджина Фуркат – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГОУ “ТГМУ имени Абуали ибни Сино”. Тел.: +992 934–69–58–58 E-mail: ganga-tj@mail.ru

Гирдакова Лутфия Афзаловна - ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГОУ “ТГМУ имени Абуали ибни Сино”.

Мадикром Амридин Мадикром - ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГОУ “ТГМУ имени Абуали ибни Сино”.

Камолова Иклима Улмасджоновна – ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГОУ “ТГМУ имени Абуали ибни Сино”.

Рахимова Бибиробия Набиевна - ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГОУ “ТГМУ имени Абуали ибни Сино”.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует