

УДК 619:616.995

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-1-56-63

Эффективность фенбендазола на основе наноразмерной супрамолекулярной системы доставки с поливинилпирролидоном и диоктилсульфосукцинатом натрия при гельминтозах

Анастасия Ивановна Варламова¹, Иван Алексеевич Архипов¹,
Салават Самадович Халиков², Константин Михайлович Садов¹

¹ 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», 117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28, e-mail: arsphoeb@mail.ru

² Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28, e-mail: salavatkhalikov@mail.ru

Поступила в редакцию: 05.02.2019; принята в печать: 11.02.2019

Аннотация

Цель исследований: изучение эффективности фенбендазола на основе наноразмерной супрамолекулярной системы доставки с поливинилпирролидоном и диоктилсульфосукцинатом натрия при гельминтозах животных.

Материалы и методы. Опыты проводили на 120 мышах, экспериментально зараженных *Trichinella spiralis*, *Hymenolepis papae* и овцах, спонтанно зараженных желудочно-кишечными нематодами (120 гол.) и мониезиями (60 гол.). При каждой гельминтозе животным разных групп по 10 гол. в каждой задавали однократно перорально супрамолекулярный комплекс фенбендазола (СМКФ) с поливинилпирролидоном (ПВП) и диоктилсульфосукцинатом натрия (ДССН) в дозах 3,0; 2,0 и 1,0 мг/кг по ДВ в сравнении с базовым препаратом фенбендазолом в дозе 2,0 мг/кг. Контролем служила группа животных, не получавшая препарат. Эффективность препаратов учитывали по результатам вскрытий кишечника мышей и данным копроовоскопических исследований овец методом флотации до и через 15 сут после введения препаратов.

Результаты и обсуждение. СМКФ с ПВП и ДССН в дозах 3,0; 2,0 и 1,0 мг/кг по ДВ показал соответственно 100, 100 и 87,7%-ную эффективность против *T. spiralis*, 100, 100 и 91,14%-ную – против *H. papae*, 100; 97,7 и 94,0%-ную – против желудочно-кишечных стронгилят и 100; 92,44 и 44,26%-ную – против *Moniezia expansa* при 23,0–26,3%-ной эффективности базового препарата – субстанции фенбендазола.

Ключевые слова: фенбендазол, супрамолекулярный комплекс, поливинилпирролидон, диоктилсульфосукцинат натрия, эффективность, гельминты.

Для цитирования: Варламова А. И., Архипов И. А., Халиков С. С., Садов К. М. Эффективность фенбендазола на основе наноразмерной супрамолекулярной системы доставки с поливинилпирролидоном и диоктилсульфосукцинатом натрия при гельминтозах // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 1. С. 56–63.

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-1-56-63

© Варламова А. И., Архипов И. А., Халиков С. С., Садов К. М.

Efficiency of Fenbendazole on the Basis of Nanosized Supramolecular Delivery Systems with Polyvinyl Pyrrolidone and Dioctylsulphosuccinate Sodium in the Cases of Helminthosis

Anastasiya I. Varlamova¹, Ivan A. Arkhipov¹, Salavat S. Khalikov², Konstantin M. Sadov¹

¹ All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences", 28, B. Cheremushkinskaya Street, Moscow, Russia, 117218, e-mail: arsphoeb@mail.ru

² Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, 28, Vavilov Street, Moscow, 119991, e-mail: salavatkhalikov@mail.ru

Received on: 05.02.2019; accepted for printing on: 11.02.2019

Abstract

The purpose of the research is to study the efficiency of fenbendazole on the basis of nanosized supramolecular delivery systems with polyvinyl pyrrolidone and dioctylsulphosuccinate sodium in the cases of helminthosis in animals.

Materials and methods. Experiments were conducted on 120 mice experimentally infected by *Trichinella spiralis*, *Hymenolepis nana* and on sheep experimentally infected by gastro-intestinal eelworms (120 animals) and by moniezia (60 animals). In each case of helminthosis animals from different groups (10 animals in each) were given fenbendazole supramolecular complex with polyvinyl pyrrolidone and dioctylsulphosuccinate sodium orally at the single dose of 3.0, 2.0 and 1.0 mg/kg on AS compared to background drug fenbendazole at a dose of 2.0 mg/kg. Group of animals, which did not receive a drug was a control. Drug efficiency calculated according to the results of mice enterotomy and data of coproovoscopic studies of sheep by flotation technique before and in 15 days after drug administration.

Results and discussion. Fenbendazole supramolecular complex with polyvinyl pyrrolidone and dioctylsulphosuccinate sodium at the doses of 3.0, 2.0 and 1.0 on AS showed 100, 100 and 87.7% of efficiency against *T. spiralis*, 100, 100, 91.14% against *H. nana*, 100, 97.7 and 94.0% against gastro-intestinal eelworms and 100, 92.44 and 44.26% against *Moniezia expansa*, respectively while efficiency of background drug – fenbendazole substance was 23.0–26.3%.

Keywords: fenbendazole, supramolecular complex, polyvinyl pyrrolidone, dioctylsulphosuccinate sodium, efficiency, helminths.

For citation: Varlamova A. I., Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Sadov K. M. Efficiency of fenbendazole on the basis of nanosized supramolecular delivery systems with polyvinyl pyrrolidone and dioctylsulphosuccinate sodium in the cases of helminthosis. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13(1): 56–63.

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-1-56-63

Введение

Гельминтозы животных широко распространены в России и в других странах и причиняют большой экономический ущерб животноводству вследствие снижения всех видов продуктивности, отставания в росте и развитии молодняка и гибели животных, особенно молодняка [5].

Одним из широко применяемых антигельминтиков для борьбы с гельминтозами является фенбендазол (син.: панакур, фебтал,

фенкур), который, в основном, обладает нематодоцидным действием в дозе 5–10 мг/кг [1, 3].

Фенбендазол применяют на овцах, козах и крупном рогатом скоте против гельминтозов, включая желудочно-кишечные стронгилятозы, диктиокаулез, стронгилоидоз, трихоцефалез; лошадям против параскаридоза, стронгилидозов; плотоядным против токсокароза, токсаскаридоза, унцинариоза и других нематодозов. Препарат безопасен для организма животных, не обладает побочным действием.

Применяют перорально с кормом в дозе 5 мг/кг овцам, молодняку крупного рогатого скота в дозе 10 мг/кг, собакам в дозе 50 мг/кг три дня подряд, лошадям в дозе 10–15 мг/кг [1, 3].

Недостатком этого препарата является низкая растворимость, плохая абсорбция слизистой оболочкой кишечника и, как следствие, плохая биодоступность и высокие дозы против гельминтозов, особенно, плотоядных животных [6, 7].

Ранее нами в 2015 году был получен Патент на изобретение «Антигельминтное средство и способ его получения» [4], касающийся получения супрамолекулярного комплекса фенбендазола с арабиногалактаном по механохимической технологии. Полученный препарат обладает повышенной растворимостью в воде, биодоступностью и эффективностью. Однако, до сих пор это средство не производится из-за резкого повышения цены арабиногалактана и его производства в ограниченном количестве, что затрудняет применение препарата в ветеринарии. Высокая цена арабиногалактана снижает экономическую эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола. Кроме того, нами в предварительном опыте установлено средство – диоктилсульфосукцинат натрия, который в большей степени повышает растворимость и эффективность фенбендазола.

Учитывая вышесказанное, в задачу данных исследований входило создание супрамолекулярной системы фенбендазола с повышенной эффективностью с использованием механохимической технологии и адресной доставки.

Предлагаемая твердая дисперсия включает в себя механокомплекс, полученный путем механохимической обработки фенбендазола, ПВП и ДССН в разном весовом соотношении в измельчителях ударно-истирающего типа.

Цель нашей работы – оценка антигельминтных свойств супрамолекулярного комплекса фенбендазола, полученного по механохимической технологии с использованием для адресной доставки ПВП и ДССН.

Материалы и методы

СМКФ получали по механохимической технологии с использованием полимера ПВП и ДССН в металлическом барабане валковой шаровой мельницы типа LE-101 объемом 1000 мл, в который загружали 2,1 г фенбендазола,

21,0 г ПВП и 0,15 г ДССН с добавлением в барабан 800 г металлических шаров диаметром 12 мм. Барабан устанавливали на валках и проводили обработку смеси в течение 2 ч при вращении барабана со скоростью 70 об/мин. Полученный продукт – твердая дисперсия фенбендазола : ПВП : ДССН в соотношении 10 : 88,85 : 0,15; 10 : 89,9 : 0,10 и 10 : 89,95 : 0,05 в виде светло-серого сыпучего порошка, выгружали из барабана и изучали его растворимость в воде и эффективность на лабораторной модели при трихинелле белых мышей.

Изучение нематодоцидной активности заявляемых препаратов проводили на белых мышках, экспериментально инвазированных *T. spiralis* в возрасте 1,5–2 мес. в дозе 200 личинок на животное. Животных заражали через рот введением суспензии с личинками с помощью шприца с канюлей. На третьи сутки после заражения мышам подопытных групп (по 10 голов в каждой) вводили перорально однократно три твердые дисперсии фенбендазола (№ 1, № 2, № 3), полученные при различном соотношении субстанции фенбендазола, полимера ПВП и ДССН соответственно 10 : 88,85 : 0,15; 10 : 89,9 : 0,10 и 10 : 89,95 : 0,05. Мыши этих групп получали антигельминтные средства № 1, № 2 и № 3 в дозе 10,0 мг/кг по препарату или 0,9 мг/кг по субстанции фенбендазола. Мыши четвертой группы получали механическую смесь фенбендазола, ПВП и ДССН в соотношении 10 : 89,0 : 1,0 в дозе 10,0 мг/кг по препарату. Животные контрольной группы получали дистиллированную воду в соответствующих объемах.

Животных убивали декапитацией на вторые сутки после введения препаратов. Нематодоцидную активность испытуемых препаратов учитывали по результатам гелинтологического вскрытия кишечника, взятия соскобов слизистой оболочки, переваривания в растворе искусственного желудочного сока и подсчета под бинокулярной лупой. Учитывали обнаруженное при этом количество трихинелл. Учет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест» с расчетом среднего числа обнаруженных нематод и интенсэфективности (ИЭ).

Испытание на цестодоцидную активность нового антигельминтного средства в дозе 20,0 мг/кг (по препарату) проводили на белых мышках, экспериментально инвазированных

H. nana. Мышей заражали перорально с помощью шприца, снабженного специальной канюлей, из расчета 200 инвазионных яиц на животное. Для этого собранных от предшествующего заражения цестод *H. nana* растирали пестиком в ступке или разрушали в небольшом объеме водопроводной воды посредством неоднократного насасывания в шприц с насаженной на него иглой-канюлей для перорального заражения. На 13-е сутки после заражения в желудок мышей трех первых подопытных групп вводили тестируемые препараты однократно в дозе 20,0 мг/кг в 1%-ном крахмальном геле. Животные четвертой группы получали механическую смесь фенбендазола, ПВП и ДССН в дозе 2,0 мг/кг по фенбендазолу или 20,0 мг/кг по препарату. Животным контрольной группы вводили крахмальный гель в соответствующих объемах. На четвертые сутки после введения препаратов мышей убивали декапитацией.

Активность препаратов учитывали по результатам гельминтологического вскрытия кишечника. Извлеченных при вскрытии цестод подсчитывали. Учет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест» с расчетом среднего числа обнаруженных цестод и ИЭ.

Антигельминтную активность СМКФ с ПВП и ДССН изучали в овцеводческих хозяйствах Московской и Самарской областей, неблагоприятных по гельминтозам. Опыты проводили в 2016–2017 гг. в период максимальной инвазированности животных. В опытах использовали 186 голов молодняка овец разных пород массой тела от 18 до 40 кг, в том числе спонтанно инвазированных нематодирусами

48 гол., другими видами желудочно-кишечных стронгилят 56 гол. и мониезиями 54 гол. При каждом гельминтозе животных по принципу аналогов разделяли на 6 равноценных групп по 7–9 овец в каждой. Животным первой, второй и третьей групп вводили СМКФ в форме 10%-ного порошка однократно перорально в дозах соответственно 1,0; 2,0 и 3,0 мг/кг по ДВ. Овцы четвертой группы получали базовый препарат – фенбендазол (субстанцию, на основе которой приготовлен СМКФ) в дозе 2,0 мг/кг. Овцам пятой группы задавали механическую смесь фенбендазола, ПВП и ДССН без механохимии в дозе 2,0 мг/кг по ДВ. Животные контрольной группы препарат не получали.

Эффективность СМКФ учитывали по результатам овоскопических исследований фекалий методом флотации до и через 15–18 сут после дегельминтизации. Учет активности препаратов проводили по типу «контрольный тест» с расчетом среднего числа обнаруженных яиц гельминтов [1]. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2003–2007.

Результаты и обсуждение

Первоначально нами изучена растворимость в воде исходной субстанции фенбендазола и его твердых дисперсий. Результаты показали, что наблюдается существенное изменение этого показателя.

В табл. 1 приведены данные растворимости фенбендазола при использовании для его модификации ПВП и ДССН в разном соотношении.

Таблица 1

Растворимость фенбендазола и его твердых дисперсий с ПВП и ДССН в воде

Состав	Растворимость	
	абсолютная, мг/л	увеличение, раз
Фенбендазол исходный	0,33	–
ФБЗ:ПВП:ДССН (10:88,85:0,15)	7,9	24,0
ФБЗ:ПВП:ДССН (10:89,9:0,10)	7,0	21,2
ФБЗ:ПВП:ДССН (10:89,95:0,05)	3,8	11,5
ФБЗ:Арабиногалактан (10:90)	2,7	8,2
ФБЗ:ПВП:ДССН (10:89,0:1,0) мех. смесь	1,5	4,5

Наибольшая растворимость твердой дисперсии фенбендазола отмечена после механической обработки с ПВП и ДССН в соотношении 10 : 88,85 : 0,15.

Результаты испытания СМКФ с ПВП и ДССН при разном соотношении компонентов против *T. spiralis* приведены в табл. 2.

СМКФ с ПВП и ДССН при соотношении компонентов 10 : 88,85 : 0,15 и 10 : 89,9 : 0,10 в дозе 2,0 мг/кг по ДВ показал 100%-ную эффективность против *T. spiralis*. Препарат в соотно-

шении 10 : 89,95 : 0,05 в этой же дозе проявил 87,7%-ную эффективность. Механическая смесь фенбендазола с ПВП и ДССН в соотношении 10 : 89,0 : 1,0 в дозе 2,0 мг/кг по ДВ оказалась недостаточно эффективной (30,7%). Эффективность субстанции фенбендазола в дозе 2,0 мг/кг составила 24,1%. У животных контрольной группы обнаружили в кишечнике, в среднем, по 146,2 ± 7,4 экз. *T. spiralis*.

Результаты испытания СМКФ с ПВП и ДССН против *H. nana* приведены в табл. 3.

Таблица 2

Нематодоцидная эффективность СМКФ при трихинеллезе белых мышей в дозе 20,0 мг/кг (по препарату)

Группа животных	Антигельминтное средство, его состав	Число животных	Обнаружено трихинелл при вскрытии, экз./гол.	ИЭ, %
Подопытная	ФБЗ:ПВП:ДССН = 10 : 88,85 : 0,15	10	0	100
Подопытная	ФБЗ:ПВП:ДССН = 10 : 89,9 : 0,10	10	0	100
Подопытная	ФБЗ:ПВП:ДССН = 10 : 89,95 : 0,05	10	18,0±2,3	87,7
Подопытная	Механическая смесь ФБЗ:ПВП:ДССН=10:89,0:1,0	10	101,3±6,6	30,7
Подопытная	Субстанция ФБЗ	10	111,0±7,1	24,1
Контрольная	–	10	146,2±7,4	–

Таблица 3

Цестодоцидная эффективность СМКФ с ПВП и ДССН при соотношении 10 : 89,9 : 0,10 при гименолепидозе белых мышей (n = 10)

Группа животных	Антигельминтное средство, его состав	Доза, мг/кг, по ДВ	Обнаружено гименолеписов при вскрытии, экз./гол.	ИЭ, %
Подопытная	ФБЗ:ПВП:ДССН	3,0	0	100
Подопытная	ФБЗ:ПВП:ДССН	2,0	0	100
Подопытная	ФБЗ:ПВП:ДССН	1,0	1,8±0,3	91,14
Подопытная	Механическая смесь ФБЗ:ПВП:ДССН	2,0	12,0±2,5	40,89
Подопытная	Субстанция ФБЗ	2,0	14,0±2,2	31,04
Контрольная	–	–	20,3±2,8	–

100%-ную эффективность при гименолепидозе мышей проявило антигельминтное средство при соотношении фенбендазола, ПВП и ДССН 10 : 89,9 : 0,10 в дозах 3,0 и 2,0 мг/кг по ДВ. Препарат активен как против имагинальных, так и неполовозрелых цестод. При вскрытии кишечника мышей, получавших этот препарат, цестод не обнаруживали. После введения препарата в дозе 1,0 мг/кг по ДВ в кишечнике животных находили единичные экземпляры подвижных цестод. Эффективность составила 91,14%.

Базовый препарат – субстанция фенбендазола в испытанной дозе проявил меньшую активность против *H. nana* (31,04%).

Препарат в форме механической смеси фенбендазола, ПВП и ДССН в дозе 2,0 мг/кг по ДВ показал недостаточную эффективность против *H. nana* (40,89%).

В кишечнике животных контрольной группы обнаруживали, в среднем, по 20,3±2,8 экз./гол. *H. nana*, из них 30% составили неполовозрелые цестоды.

Полученные результаты испытания СМКФ с ПВП и ДССН приведены в табл. 4 и свидетельствуют о различной степени эффективности препарата в разных дозах против различных видов гельминтов.

Таблица 4

Эффективность СМКФ с ПВП и ДССН в соотношении 10 : 89,9 : 0,10 при гельминтозах овец ($n = 10$)

Препарат	Доза, мг/кг, по ДВ	Освободилось от инвазии, гол.	Среднее число яиц гельминтов в 1 г фекалий, экз.		Снижение числа яиц гельминтов в фекалиях, %
			до опыта	после лечения	
<i>Нематодироз</i>					
СМКФ	3,0	10	142,8±5,0	0	100
СМКФ	2,0	7	148,2±4,8	2,8±0,3	99,40
СМКФ	1,0	5	149,5±5,2	7,5±1,8	95,15
Фенбендазол субстанция	2,0	0	144,2±5,9	121,6±4,2	21,35
Механическая смесь ФБЗ:ПВП:ДССН	2,0	0	146,6±4,8	96,8±4,8	37,39
Контроль	–	0	149,6±4,8	154,6±5,4	–
<i>Другие желудочно-кишечные стронгилятозы</i>					
СМКФ	3,0	10	167,2±5,8	0	100
СМКФ	2,0	7	166,6±5,2	3,9±1,0	97,75
СМКФ	1,0	6	168,3±5,4	9,2±1,6	94,00
Фенбендазол субстанция	2,0	0	168,4±5,9	127,6±5,3	26,38
Механическая смесь ФБЗ:ПВП:ДССН	2,0	0	166,9±5,6	107,8±4,5	37,80
Контроль	–	0	168,2±5,4	173,3±6,2	–
<i>Мониезиоз</i>					
СМКФ	3,0	10	198,8±7,4	0	100
СМКФ	2,0	3	197,3±7,6	15,0±4,6	92,44
СМКФ	1,0	0	169,2±7,0	110,6±6,8	44,26
Фенбендазол субстанция	2,0	0	170,3±6,9	147,9±6,8	25,42
Механическая смесь ФБЗ:ПВП:ДССН	2,0	5	171,6±6,8	126,7±4,0	36,11
Контроль	–	0	190,2±6,7	198,3±7,0	–

Нематодироз. СМКФ в дозах 3,0; 2,0 и 1,0 мг/кг по ДВ проявил соответственно 100; 99,40 и 95,15%-ную эффективность по результатам исследований проб фекалий методом флотации. Животные полностью освободились от нематодирозов после применения комплекса в дозе 3,0 мг/кг (ЭЭ 100%). 7 из 10 овец также оказались свободными от нематод после введения препарата в дозе 2,0 мг/кг по ДВ, а число яиц нематодирозов в фекалиях снизилось на 97,75%. После дачи комплекса в дозе 1,0 мг/кг 5 из 10 животных оказались свободными от инвазии. Эффективность составила 95,15%.

Эффективность базового препарата – субстанции фенбендазола составила в дозе 2,0 мг/кг 21,35, а механической смеси фенбендазола с ПВП и ДССН в этой же дозе 37,39%.

Инвазированность овец контрольной группы в период опыта существенно не изменилась ($P > 0,05$).

На основании полученных результатов терапевтической дозой СМКФ при нематодирозе рекомендуем считать дозу 2,0 мг/кг по ДВ.

Другие желудочно-кишечные стронгилятозы. СМКФ в дозах 3,0; 2,0 и 1,0 мг/кг по ДВ проявил соответственно 100; 97,75 и 94,00%-ную эффективность (табл. 4). Субстанция фенбендазола в дозе 2,0 мг/кг показала 26,38%-ную активность. Число яиц стронгилят в 1 г фекалий в начале и конце опыта составило соответственно 168,2±5,4 и 173,3±6,2 экз. ($P > 0,05$).

Таким образом, эффективность СМКФ оказалась в 2,5–4 раза выше активности субстанции.

Мониезиоз. При испытании СМКФ в дозах 2,0 и 1,0 мг/кг по ДВ ни одно животное полностью не освободилось от мониезий. Максимальной оказалась эффективность СМКФ в дозе 3,0 мг/кг. Препарат в этой дозе показал

100%-ный эффект. Эффективность субстанции фенбендазола в дозах 2,0 и 1,0 мг/кг по ДВ составила соответственно 92,44 и 44,26%. Отмечено значительное повышение эффективности СМКФ по сравнению с субстанцией фенбендазола.

Таким образом, в опытах на белых мышах, экспериментально зараженных *T. spiralis* и *H. nana*, и овцах, спонтанно зараженных мониезиями и желудочно-кишечными стронгилятами, изучена антигельминтная эффективность СМКФ, полученного по механохимической технологии с использованием в качестве адресной доставки ПВП и ДССН. СМКФ показал максимальную эффективность при трихинеллезе и гименолепидозе белых мышей и желудочно-кишечных стронгилятозах и мониезиозе овец в дозе 2,0 и 3,0 мг/кг по ДВ, что значительно выше активности субстанции фенбендазола.

Твердая дисперсия фенбендазола представляет собой порошок бежевого цвета. Способ получения твердой дисперсии фенбендазола характеризуется тем, что смешивают фенбендазол с ПВП и ДССН, затем смесь подвергают механохимической обработке путем ударно-истирающих воздействий до образования агрегатов – измельченных частиц размером от 0,1 до 10 микрон. Полученная твердая дисперсия более растворима в воде, более эффективна и обладает также следующими преимуществами:

1. Для получения твердой дисперсии фенбендазола используются водорастворимые, доступные, дешевые полимеры – ПВП и ДСН, которые позволяют улучшить свойства фенбендазола за счет повышения водорастворимости.
2. Снижается стоимость твердой дисперсии по сравнению с фенбендазолом за счет использования дешевого полимера и снижения терапевтической дозы.
3. Субстанция фенбендазола при смешивании и механохимической обработке распределяется в порах и на стенке полимерного носителя, т.е. ПВП, что значительно изменяет свойства препарата, в частности, повышается водорастворимость, проникаемость, биодоступность и антигельминтная эффективность.
4. Способ получения происходит в одну стадию механохимического процесса в ударно-истирающей мельнице без участия жидких фаз и процесса сушки; при получении отсутствуют отходы.

Литература

1. Архипов И. А. Антигельминтики: Фармакология и применение. М., 2009. 409 с.
2. Варламова А. И., Лимова Ю. В., Садов К. М., Садова А. К., Белова Е. Е., Радионов А. В., Халиков С. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В., Скира В. Н., Архипов И. А. Эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола при нематодозах овец // Российский паразитологический журнал. М., 2016. Т. 35, Вып. 1. С. 76–81.
3. Варламова А. И. Антигельминтная эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола при нематодозах молодняка крупного рогатого скота // Ветеринария. 2017. № 1. С. 32–35.
4. Варламова А. И., Архипов И. А., Халиков С. С., Душкин А. В., Чистяченко Ю. С., Халиков М. С., Данилевская Н. В. Антигельминтное средство и способ его получения. Патент на изобретение № 2558922 // Бюл. ФИПС. № 22 от 10.08.2015.
5. Душкин А. В., Сунцов Л. П., Халиков С. С. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ // Фундаментальные исследования. 2013. № 1 (часть 2). С. 448–457.
6. Bossche H., Rochette F., Horig C. Anthelmintic efficacy of fenbendazole. Vet. Rec., 1982, vol. 78, no. 3, pp. 876–877.
7. Duwel D., Strassor H. Effectiveness von fenbendazole bei parasitische Krankheiten. Dtschr. Tierarztl. Wsch., 1978, vol. 85, no. 2, pp. 239–241.
8. Kalpana P., Manish S., Dinesh S. K., Surenda J. K. Solid dispersion: approaches, technology involved, unmet need & challenges. Drug Invent. Today, 2010, vol. 2, no. 7, pp. 349–357.
9. Krishnaian Y. S. R. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs. J. Bioequival. Bioavail., 2010, vol. 2, no. 2, pp. 28–36.

10. Shinde A. J. Solubilization of poorly soluble drugs. *A Review*, 2007, vol. 5, no. 6, pp. 157–159.
11. The Biopharmaceutics classification system (BCS) guidance, available at: http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucml_28219.htm

References

1. Arkhipov I. A. Anthelmintics: pharmacology and administration. Moscow. 2009: 409. (In Russ.)
2. Varlamova A. I., Limova Yu. V., Sadov K. M., Sadova A. K., Belova E. E., Radionov A. V., Khalikov S. S., Chistyachenko Yu. S., Dushkin A. V., Skira V. N., Arkhipov I. A. Efficiency of fenbendazole supramolecular complex in the case of sheep's nematodosis. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. Moscow. 2016; 35(1): 76–81. (In Russ.)
3. Varlamova A. I. Anthelmintic efficiency of fenbendazole supramolecular complex in the case of young cattle's nematodosis. *Veterinariya = Veterinary Science*. 2017; 1: 32–35. (In Russian)
4. Varlamova A. I., Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Dushkin A. V., Chistyachenko Yu. S., Khalikov M. S., Danilevskaya N. V. Anthelmintic agent and method of its production. Patent of invention No.2558922. *Bulletin of Federal Institute for Industrial Property*. No.22 dated 10.08.2015.
5. Dushkin A. V., Suntsov L. P., Khalikov S. S. Mechanochemical technology for increasing of drug substance solubility. *Fundamental'nie issledovaniya = Fundamental researches*. 2013; 1(2): 448–457. (In Russ.)
6. Bossche H., Rochette F., Horig C. Anthelmintic efficacy of fenbendazole. *Vet. Rec.* 1982; 78(3): 876–877.
7. Duwel D., Strassor H. Effectiveness von fenbendazole bei parasitische Krankheiten. *Dtschr. Tierarztl. Wsch.* 1978; 85(2): 239–241.
8. Kalpana P., Manish S., Dinesh S. K., Surenda J. K. Solid dispersion: approaches, technology involved, unmet need & challenges. *Drug Invent. Today*. 2010; 2(7): 349–357.
9. Krishnaian Y. S. R. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs. *J. Bioequival. Bioavailab.* 2010; 2(2): 28–36.
10. Shinde A. J. Solubilization of poorly soluble drugs. *A Review*. 2007; 5 (6): 157–159.
11. The Biopharmaceutics classification system (BCS) guidance, available at: http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucml_28219.htm