

Научная статья

УДК 619:616.995.1-085

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2023-17-1-163-169>

Растворимость триклабендазола как фактор, определяющий активность его твердых дисперсий с полимерами

Марат Салаватович Халиков¹

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», Москва, Россия

¹ marat.xalikov.88@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1768-5048>

Аннотация

Цель исследований – изучение растворимости твердых дисперсий (ТД) на основе триклабендазола (ТКБ) и полимеров, полученных в оптимальных условиях механохимической технологии. Методом ВЭЖХ подтвердить химическую стабильность субстанции ТКБ как при получении его ТД, так и при хранении.

Материалы и методы. Для исследований были использованы субстанция ТКБ, полимер поливинилпирролидон (ПВП), полисахарид арабиногалактан (АГ) и экстракт солодки (ЭС), содержащий 25% глицирризиновой кислоты (ГК). Для проведения механообработки исходные компоненты были взяты в весовом соотношении 1 : 9 и подвергнуты механообработке в шаровой мельнице LE-101 на валках при вращении барабана со скоростью 55–60 об/мин при модуле процесса 1 : 17 в течение 1–6 ч с отбором проб для проведения анализа на растворимость и стабильность ТКБ. Анализ на растворимость образцов ТКБ и его стабильность в этих образцах проводили методом ВЭЖХ.

Результаты и обсуждение. При механохимической обработке субстанции ТКБ с выбранными полимерами были получены соответствующие ТД следующих составов: ТКБ : ПВП (1 : 9), ТКБ : АГ (1 : 9), ТКБ : ПВП : АГ (1 : 4,5 : 4,5) и ТКБ : ЭС (1 : 9), которые представляли собой легко-сыпучие порошки с повышенной растворимостью по ТКБ (до 34 раз). Анализ ранее полученных образцов ТД ТКБ показал, что со временем растворимость снижается незначительно. Например, для состава ТКБ : АГ (1 : 9) наблюдается снижение растворимости с 10 до 8 раз (образец за 2 ч механообработки) и с 23 до 18 раз (образец за 4 ч механообработки). Отмечена химическая стабильность субстанции ТКБ в образцах его ТД, полученных ранее.

Ключевые слова: триклабендазол, полимеры, механохимия, твердая дисперсия, растворимость, стабильность, эффективность

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ. Выражаем благодарность д-ру биол. наук М. Б. Мусаеву за ценные рекомендации при выполнении и подведении итогов настоящей работы, научному сотруднику ИНЭОС РАН, канд. х. наук М. М. Ильину за проведение ВЭЖХ-анализа образцов твердых дисперсий на растворимость и стабильность ТКБ и проф. И. А. Архипову за консультации при постановке и проведении научно-исследовательской работы и анализе полученных результатов.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: Халиков М. С. Растворимость триклабендазола как фактор, определяющий активность его твердых дисперсий с полимерами // Российский паразитологический журнал. 2023. Т. 17. № 1. С. 163–169.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2023-17-1-163-169>

© Халиков М. С., 2023



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

Original article

Solubility of triclabendazole as a factor determining the activity of its solid dispersions with polymers

Marat S. Khalikov¹

¹All-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

¹marat.xalikov.88@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1768-5048>

Abstract

The purpose of the research is to study solubility of triclabendazole-based (TCB) solid dispersions (SD) and polymers obtained under optimal conditions of mechanochemical technology; and to confirm chemical stability of a TCB substance by the HPLC method both during its SD preparation and their storage.

Materials and methods. The research used a TCB substance, polyvinylpyrrolidone (PVP), arabinogalactan (AG), and licorice extract (LE) that contained 25% glycyrrhizinic acid (GA). For machining, the initial components were taken in a 1 : 9 weight ratio and machined in an LE-101 drum mill on rolls with a drum rotating at a speed of 55–60 rpm with a 1 : 17 process module for 1 to 6 hours with sampling to evaluate the TCB solubility and stability. The TCB sample solubility and its stability were evaluated in these samples by HPLC.

Results and discussion. The machining of the TCB substance with selected polymers obtained the corresponding SDs of the following compositions: TCB : PVP (1 : 9), TCB : AG (1 : 9), TCB : PVP : AG (1 : 4.5 : 4.5) and TCB : LE (1 : 9), which were free-flowing powders with enhanced solubility for TCB (up to 34). The evaluation of previously obtained samples of TCB SDs showed that the solubility decreased slightly over time. For example, a decrease in solubility for TCB : AG (1 : 9) was observed from 10 to 8 (the sample after 2 h of machining) and from 23 to 18 (the sample after 4 h of machining). The chemical stability was observed of the TCB substance in its SD samples obtained earlier.

Keywords: triclabendazole, polymers, mechanochemistry, solid dispersion, solubility, stability, efficacy

Acknowledgements. The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. We express our gratitude to Dr. Sc. Biol. M.B. Musaev for valuable recommendations in performing and summing up the results of this study; to Cand. Sc. Chem. M. M. Ilyin, Researcher of the Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences for the HPLC analysis of samples of solid dispersions for the TCB solubility and stability; and to Professor I. A. Arkhipov for consultations in setting up and conducting research work and evaluating the obtained results.

Financial transparency: the author has no financial interest in submitted materials or methods.

There is no conflict of interests.

For citation: Khalikov M. S. Solubility of triclabendazole as a factor determining the activity of its solid dispersions with polymers. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2023;17(1):163–169. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2023-17-1-163-169>

© Khalikov M. S., 2023

Введение

Проблема гельминтозов, на решение которой направлены усилия широкого круга ученых, является весьма актуальной, т. к. только гельминтами заражено более миллиарда человек в мире. Для лечения гельминтозов в медицине широко применяют субстанции бензимидазольных производных, в частности, триклабендазол (ТКБ), который используют

для дегельминтизации животных при фасциолезе. Субстанция ТКБ, являясь эффективным как против молодых, так и взрослых фасциол, обладает низкой растворимостью в воде [1].

Используя опыт российских ученых по успешному решению проблемы растворимости ряда лекарственных субстанций [2], нами была успешно применена технология механохимической модификации ТКБ с помощью

ряда полимеров для увеличения растворимости субстанции ТКБ. Полученные при этом твердые дисперсии (ТД) ТКБ представляют собой тонкодиспергированные порошки, которые при растворении в воде образуют соответствующие супрамолекулярные комплексы с повышенной растворимостью. Анализ полученных ТД ТКБ с полимерами по ряду параметров (растворимость, себестоимость, токсичность, эффективность), определяющих перспективность препарата для внедрения в практику ветеринарии, позволил определить таковым ТД состава ТКБ : АГ (1 : 9), названный нами триклафасцидом [3].

Целью работы было воспроизведение оптимальных условий получения ТД триклафасцида на основе ТКБ и полимеров (ПВП, АГ и ЭС) и анализ растворимости и химической стабильности ТКБ как при приготовлении ТД, так и при хранении.

Материалы и методы

Для получения ТД триклабендазола с полимерами были выбраны следующие вещества и материалы:

- триклабендазол-5-хлор-6-(2,3-дихлорфенокси)-2-(метилтио)-1Н-бензимидазол. Субстанция серии SZBCZZZXW от SigmaAldrich.
- полисахарид арабиногалактан (АГ) марки «Левитол-арабиногалактан» ТУ 9325-008-70692152-08. Продукция компании АО «Аметис» (Россия, г. Благовещенск).
- поливинилпирролидон-1 этенилпирролидин-2-он марки К-15. Продукция компании Boai NKY Pharmaceuticals Ltd (КНР). Серия P160828002-0.
- экстракт солодки (ЭС) – декларация соответствия TCN RU Д–RU.AF96.B.00958. Производство ООО «Вистера» (Алтайский край).

ТД ТКБ с полимерами получали по механохимической технологии путем механообработки исходных компонентов, взятых в соответствующих весовых количествах, на валковой шаровой мельнице LE-101 с регулируемой энергонапряженностью [3].

Изменение растворимости полученных ТД фиксировали методом ВЭЖХ [4].

Испытание полученных препаратов на основе ТКБ проводили на крупном рогатом ско-

те, спонтанно инвазированном фасциолами, в с. Беной Шатойского района Чеченской Республики. Эффективность препаратов определяли через 30 сут после дегельминтизации путем исследования проб фекалий. Учёт эффективности препаратов проводили по типу «критический тест» согласно Руководству, одобренному Всемирной Ассоциацией за прогресс ветеринарной паразитологии (1995).

Результаты и обсуждение

Механохимическая модификация ТКБ с помощью полимеров позволила существенно увеличить его растворимость из ТД (табл. 1).

Анализ данных таблицы 1 показал, что величина увеличения растворимости ТКБ из его ТД с полимерами зависит от природы полимера. Наибольшее увеличение растворимости отмечено в случае ЭС, видимо, из-за наличия в его составе 25% глицирризиновой кислоты, способной образовывать мицеллярные системы, обладающие не только повышенной растворимостью в воде, но и высокой мембранной проницаемостью [5, 6].

Увеличение растворимости лекарственных субстанций позволяет предположить также повышение мембранной проницаемости, а значит, биодоступности препарата и его биологической активности [7]. Увеличение биологической активности ТД ТКБ с полимерами подтверждено при производственном испытании на крупном рогатом скоте в с. Беной Шатойского района Чеченской Республики (табл. 2).

Препарат на основе ТД состава ТКБ : АГ (1 : 9), названный триклафасцидом, в дозе 1,2 мг/кг ТКБ показал экстенсэффективность (ЭЭ) 90,0% и интенсэффективность (ИЭ) 98,9%. Контрольная группа животных, получавшая субстанцию ТКБ в десять раз уменьшенной терапевтической дозе (1,2 мг/кг по ДВ), эффективности не проявила (ИЭ = 27,8%). Экстенсинвазированность крупного рогатого скота в данном населённом пункте составила 53,9%.

Одним из важных критериев для рекомендуемых в практику препаратов является их стабильность при хранении [1]. С целью изучения стабильности ТД ТКБ, были проведены ВЭЖХ-анализы ранее полученных ТД ТКБ с полимерами. Так, образцы 28.04.2018 г. показали высокую растворимость и сохранность ТКБ (табл. 3, 4).

Таблица 1 [Table 1]

Растворимость ТКБ и его ТД в воде (погрешность анализа $\pm 3\%$)
[Solubility of TCB and its SD in water (analysis error $\pm 3\%$)]

Состав образца ТД и условия его получения [The composition of the solid dispersion sample and the conditions for its preparation]	Растворимость в воде, мг/л [Solubility in water, mg/l]	Увеличение растворимости, раз [Increase in solubility, times]
Исходный ТКБ [Parent triclabendazole (TCB)]	1,0	-
ФС*состава ТКБ : АГ (1 : 9) [PM* of composition TCB : AG (1 : 9)]	1,9	2
ТД состава ТКБ : АГ (1 : 9) после 1 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : AG (1 : 9) after 1 h of machining]	4,2	4
ТД состава ТКБ : АГ (1 : 9) после 2 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : AG (1 : 9) after 2 h of machining]	9,9	10
ТД состава ТКБ : АГ (1 : 9) после 4 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : AG (1 : 9) after 4 h of machining]	22,9	23
ТД состава ТКБ : АГ (1 : 9) после 6 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : AG (1 : 9) after 6 h of machining]	25,5	26
ФС* состава ТКБ : ПВП (1 : 9) [PM* of composition TCB : PVP (1 : 9)]	2,9	3
ТД состава ТКБ : ПВП (1 : 9) после 1 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : PVP (1 : 9) after 1 h of machining]	4,1	4
ТД состава ТКБ : ПВП (1 : 9) после 2 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : PVP (1 : 9) after 2 h of machining]	7,6	8
ТД состава ТКБ : ПВП (1 : 9) после 4 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : PVP (1 : 9) after 4 h of machining]	12,8	13
ТД состава ТКБ : ПВП (1 : 9) после 6 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : PVP (1 : 9) after 6 h of machining]	21,8	22
ФС*состава ТКБ : АГ : ПВП (1 : 4,5 : 4,5) [PM* of composition TCB : AG : PVP (1 : 4,5 : 4,5)]	2,8	3
ТД состава ТКБ : АГ : ПВП (1 : 4,5 : 4,5) после 1 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : AG : PVP (1 : 4,5 : 4,5) after 1 h of machining]	6,9	7
ТД состава ТКБ : АГ : ПВП (1 : 4,5 : 4,5) после 2 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : AG : PVP (1 : 4,5 : 4,5) after 2 h of machining]	14,1	14
ТД состава ТКБ : АГ : ПВП (1 : 4,5 : 4,5) после 4 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : AG : PVP (1 : 4,5 : 4,5) after 4 h of machining]	29,3	28
ТД состава ТКБ : АГ : ПВП (1 : 4,5 : 4,5) после 6 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : AG : PVP (1 : 4,5 : 4,5) after 6 h of machining]	31,5	32
ФС*состава ТКБ : ЭС (1 : 9) [PM* of composition TCB : LE (1 : 9)]	3,8	4
ТД состава ТКБ : ЭС (1 : 9) после 1 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : LE (1 : 9) after 1 h of machining]	12,6	13
ТД состава ТКБ : ЭС (1 : 9) после 2 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : LE (1 : 9) after 2 h of machining]	18,8	19
ТД состава ТКБ : ЭС (1 : 9) после 4 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : LE (1 : 9) after 4 h of machining]	28,2	28
ТД состава ТКБ : ЭС (1 : 9) после 6 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : LE (1 : 9) after 6 h of machining]	33,9	34

*Примечание. [Note]. * – физическая смесь (ФС), полученная при механообработке компонентов в ступке в течение 5 мин
[physical mixture (PM) obtained by machining the components in a mortar for 5 min]*

После 4-х лет хранения растворимость образцов ТД состава ТКБ : АГ (1 : 9) уменьшилась незначительно. Для состава ТКБ : АГ (1 : 9) установлено снижение растворимости с 10

до 8 раз (образец за 2 ч механообработки) и с 23 до 18 раз (образец за 4 ч механообработки). Растворимость ТД, полученных после 10 и 16 ч механообработки, существенно не превыси-

Таблица 2 [Table 2]

Эффективность триклафасида при фасциолёзе крупного рогатого скота (coproovoscopy, «критический тест»)
[Efficacy of triclabendazole at fasciolosis in cattle (coproovoscopy, "critical test")]

Номер группы [Group number]	Препарат [Drug]	Число животных в группе [Number of animals in group]	Доза, мг/кг, по ДВ [Dose, mg/kg, according AS]	Число яиц фасциолем, в 1 г фекалий [The number of Fasciola sp. eggs, on average, in 1 g of feces]		Освободилось животных от яиц фасциолем после лечения [Freed animals from Fasciola sp. eggs after treatment]	Снижение числа яиц фасциолем в 1 г фекалий, % [Decrease in the number of Fasciola sp. eggs in 1 g of feces, %]	ЭФ, % [EE, %]
				до лечения [before treatment]	после лечения [after treatment]			
1	Триклафасид [Triclabendazole]	10	1,2	140,2±14,0	1,6±0,2	9	98,9	90,0
2	ТКБ субстанция [TCB substance]	8	1,2	130,9±13,1	94,5±11,8	0	27,8	0

Таблица 3 [Table 3]

Растворимость ТД состава ТКБ : АГ (1 : 9), полученных в 2018 г., в воде. Погрешность анализа ± 3 %
[Solubility of SD composition TCB : AG (1 : 9) obtained in 2018 in water. Analysis error ± 3%]

Состав образца ТД и условия его получения [The composition of the solid dispersion sample and the conditions for its preparation]	Растворимость в воде, мг/л [Solubility in water, mg/l]	Увеличение растворимости, раз [Increase in solubility, times]
Исходный ТКБ [Parent triclabendazole (TCB)]	1,0	-
ФС*состава ТКБ : АГ (1 : 9) [PM* of composition TCB : AG (1 : 9)]	2,8	3
ТД состава ТКБ : АГ (1 : 9) после 2 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : AG (1 : 9) after 2 h of machining]	7,6	8
ТД состава ТКБ : АГ (1 : 9) после 4 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : AG (1 : 9) after 4 h of machining]	17,9	18
ТД состава ТКБ : АГ (1 : 9) после 10 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : AG (1 : 9) after 10 h of machining]	20,9	21
ТД состава ТКБ : АГ (1 : 9) после 16 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : AG (1 : 9) after 16 h of machining]	27,7	28

Примечание. [Note]. * – физическая смесь (ФС), полученная при механообработке компонентов в ступке в течение 5 мин [physical mixture (PM) obtained by machining the components in a mortar for 5 min]

Таблица 4 [Table 4]

Сохранность ТКБ в ТД с полимерами в воде. Погрешность анализа ± 3 %
[Preservation of TCB in SD with polymers in water. Analysis error ± 3 %]

Состав образца ТД, условия и дата получения [Composition of the SD sample, conditions and date of receipt]	Содержание ТКБ в исходном образце ТД [TCB content in the original SD sample]	Содержание ТКБ в ТД в настоящее время [The content of TCB in SD at the present time]
ТКБ : ПВП (1 : 9), 20 ч, май 2018 [TCB : PVP (1 : 9), 20 h, May 2018]	9,98	9,95
ТКБ : АГ (1 : 9), 16 ч, апрель 2018 [TCB : AG (1 : 9), 16 h, April 2018]	10,50	10,23
ТКБ : NaКМЦ (1 : 2), 4 ч, август 2014 [TCB : NaCMC (1 : 2), 4 h, August 2014]	33,18	33,15
ТКБ : АГ : ПВП (1 : 5 : 5), 6 ч, март 2016 [TCB : AG : PVP (1 : 5 : 5), 6 h, March 2016]	8,98	8,90
ТКБ : АГ : ПВП (1 : 5 : 5), 4 ч, июль 2016 [TCB : AG : PVP (1 : 5 : 5), 4 h, July 2016]	8,95	8,91

ла растворимость ТД, полученных за 6 ч. Это подтверждает выбор оптимального времени механообработки – 6 ч.

Анализ данных таблицы 4 подтверждает химическую стабильность ТКБ в его ТД с различными по природе полимерами, полученных в 2014–2018 гг. Эти результаты позволяют рекомендовать ТД триклабендазола для дальнейшего внедрения в ветеринарную практику.

Учитывая, что субстанция ТКБ считается слабым основанием, нами предприняты попытки получения его солевых форм с янтарной кислотой, являющейся биологически активной молекулой [8, 9]. Включение в

структуру триклафасцида янтарной кислоты (ЯК) привело к увеличению растворимости полученных ТД как с АГ, так и с ПВП (табл. 5), что, возможно, будет способствовать увеличению их биологической активности.

Таблица 5 [Table 5]

Растворимость ТД на основе ТКБ и янтарной кислоты (ЯК) с полимерами
[Solubility of SD based on TCB and succinic acid (SA) with polymers]

Образец [Sample]	Растворимость [Solubility]	
	абсолютная, мг/л [absolute, mg/l]	увеличение, раз [increase, times]
Исходный ТКБ [Parent triclabendazole (TCB)]	1,0	-
ТД состава ТКБ : ЯК : АГ (1 : 1 : 8) после 1 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : SA : AG (1 : 1 : 8) after 1 h of machining]	17,8	18
ТД состава ТКБ : ЯК : АГ (1 : 1 : 8) после 3 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : SA : AG (1 : 1 : 8) after 3 h of machining]	33,3	33
ТД состава ТКБ : ЯК : АГ (1 : 1 : 8) после 6 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : SA : AG (1 : 1 : 8) after 6 h of machining]	59,3	59
ТД состава ТКБ : ЯК : ПВП (1 : 1 : 8) после 1 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : SA : PVP (1 : 1 : 8) after 1 h of machining]	22,1	22
ТД состава ТКБ : ЯК : ПВП (1 : 1 : 8) после 3 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : SA : PVP (1 : 1 : 8) after 3 h of machining]	53,2	53
ТД состава ТКБ : ЯК : ПВП (1 : 1 : 8) после 6 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : SA : PVP (1 : 1 : 8) after 6 h of machining]	70,0	70
ТД состава ТКБ : ЯК : ПВП (1 : 1 : 8) после 6 ч м/о [Solid dispersion of composition TCB : SA : PVP (1 : 1 : 8) after 6 h of machining]	70,0	70

Заключение

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы:

1. Для увеличения растворимости ТКБ успешно использована технология его механохимической модификации с различными полимерами и при этом достигнуто увеличение растворимости до 34 раз.
2. Увеличение растворимости ТКБ в его ТД с полимерами зависит от природы полимеров и условий механообработки (времени обработки).
3. Подтверждено предположение о взаимосвязи растворимости лекарственных субстанций и их биологической активности.
4. Полученные по механохимической технологии ТД ТКБ с полимерами химически стабильны.
5. Показана перспективность механохимической технологии для получения эффективных препаратов на основе субстанции триклабендазола, янтарной кислоты и полимеров.

Список источников

1. *Архипов И. А.* Антигельминтики: фармакология и применение. М.: РАСХН, 2009. 408 с.
2. *Халиков С. С., Душкин А. В.* О методах улучшения растворимости антигельминтных лекарственных веществ // Химико-фармацевтический журнал. 2020. Т. 54, № 5. С. 33-37. doi: 10.30906/0023-1134-2020-54-5-33-37
3. *Мусаев М. Б., Халиков М. С., Архипов И. А., Халиков С. С.* Отечественный препарат триклафасцид для лечения животных при фасциолёзе // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2018. Вып. 19. С. 308-311.
4. *Мусаев М. Б., Шумакович И. Е., Халиков М. С., Миленина М. В.* Определение субстанции триклабендазола в супрамолекулярном комплексе «Триклафасцид» // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2018. Вып. 19. С. 311-314.
5. *Selyutina O. Yu., Apanasenko I. E., Kim A. V., Shelepova E. A., Khalikov S. S., Polyakov N. E.* Spectroscopic and molecular dynamics characterization of glycyrrhizin membrane-modifying activity. *Colloids Surf. B.* 2016; 1 (147): 459-466. doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.08.037.

6. Selyutina O. Yu., Apanasenko I. E., Shilov A. G., Khalikov S. S., Polyakov N. E. Effect of natural polysaccharides and oligosaccharides on the cell membrane permeability. *Rus. Chem. Bull.* 2017; 1: 129-135. doi: 10.1007/s11172-017-1710-2.
7. Meteleva E. S., Chistyachenko Yu. S., Suntsova L. P., Tsyganov M. A., Vishnivetskaya G. B., Avgustinovich D. F., Khvostov M. V., Polyakov N. E., Tolstikova T. G., Mordvinov V. A., Dushkin A. V., Lyakhov N. Z. Physicochemical Properties and Anti-Opisthorchosis Effect of Mechanochemically Synthesized Solid Compositions of Praziquantel with Glycyrrhizic Acid Disodium Salt. *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2018; 481 (1): 228–231. doi: 10.1134/S1607672918040142.
8. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве / под ред. М. Н. Кондрашовой, Ю. Г. Каминского, Е. И. Маевской. Пушчино: ОНТИРАМН, 1996.
9. Лебедев А. Ф., Швец О. М., Евглевский А. А., Евглевская Е. П., Епифанов А. В., Попов В. С., Ермилов И. В., Тарасов В. Ю., Кудряшова Ж. А., Щепихин С. Ю., Колмицкий С. М. Разработка и применение препаратов на основе янтарной кислоты // *Ветеринария.* 2009. № 3. С. 48-51.

Статья поступила в редакцию 20.12.2022; принята к публикации 10.02.2023

Об авторе:

Халиков Марат Салаватович, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, ORCID ID: 0000-0002-1768-5048, marat.xalikov.88@bk.ru

Автор прочитал и одобрил окончательный вариант рукописи.

References

1. Arkhipov I. A. Anthelmintics: pharmacology and application. Moscow: Rosselkhozakademiya, 2009; 406. (In Russ.)
2. Khalikov S. S., Dushkin A. V. Strategies for Solubility Enhancement of Anthelmintics (Review). *Khimiko-Farmaceutichesky Zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2020; 54 (5): 504-508. doi: 10.1007/s11094-020-02229-4 (In Russ.)
3. Musaev M. B., Khalikov M. S., Arkhipov I. A., Khalikov S. S. Native drug Triclabendazole for treatment of animals infected with *Fasciola hepatica*. *Materialy dokladov nauchnoy konferentsii Vserossiyskogo obshchestva gel'mintologov RAN «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami» = Materials of reports of the scientific conference of the All-Russian Society of Helminthologists of the Russian Academy of Sciences "Theory and practice of parasitic disease control".* 2018; 19: 308–311. (In Russ.)
4. Musaev M. B., Shumakov I. E., Khalikov M. S., Milenina M. V. The Determination of Triclabendazole substance in supramolecular complex "Triclabendazole". *Materialy dokladov nauchnoy konferentsii Vserossiyskogo obshchestva gel'mintologov RAN «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami» = Materials of reports of the scientific conference of the All-Russian Society of Helminthologists of the Russian Academy of Sciences "Theory and practice of parasitic disease control".* 2018; 19: 311–314. (In Russ.)
5. Selyutina O. Yu., Apanasenko I. E., Kim A. V., Shelepova E. A., Khalikov S. S., Polyakov N. E. Spectroscopic and molecular dynamics characterization of glycyrrhizin membrane-modifying activity. *Colloids Surf., B.* 2016; 1 (147): 459-466. doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.08.037.
6. Selyutina O. Yu., Apanasenko I. E., Shilov A. G., Khalikov S. S., Polyakov N. E. Effect of natural polysaccharides and oligosaccharides on the cell membrane permeability. *Rus. Chem. Bull.* 2017; 1: 129-135. doi: 10.1007/s11172-017-1710-2.
7. Meteleva E. S., Chistyachenko Yu. S., Suntsova L. P., Tsyganov M. A., Vishnivetskaya G. B., Avgustinovich D. F., Khvostov M. V., Polyakov N. E., Tolstikova T. G., Mordvinov V. A., Dushkin A. V., Lyakhov N. Z. Physicochemical Properties and Anti-Opisthorchosis Effect of Mechanochemically Synthesized Solid Compositions of Praziquantel with Glycyrrhizic Acid Disodium Salt. *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2018; 481 (1): 228–231. doi: 10.1134/S1607672918040142.
8. Succinic acid in medicine, food industry, agriculture / Under the editorship of M. N. Kondrashova, Yu. G. Kaminsky, E. I. Mayevsky. Pushchino: ONTI RAMN. Department of Scientific Technical information of Russian Academy of Medical Sciences, 1996. (In Russ.)
9. Lebedev A. F., Shvets O. M., Evglevsky A. A., Evglevskaya E. P., Epifanov A. V., Popov B. C., Ermilov I. V., Tarasov V. Yu., Kudryashova Zh. A., Schepikhin S. Yu., Kolomiitsev S. M. Development and application of drugs based on succinic acid. *Veterinariya = Veterinary Medicine.* 2009; 3: 48-51. (In Russ.)

The article was submitted 20.12.2022; accepted for publication 10.02.2023

About the author:

Khalikov Marat S., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russian Federation, ORCID ID: 0000-0002-1768-5048, marat.xalikov.88@bk.ru

The author read and approved the final version of the manuscript.