



**ООО «МЕГАФАРМ»
«MEGAPHARM» LTD**

107076, г. Москва
Колодезный пер., д. 2а
ИНН 9718014197
КПП 771801001
Тел.: +7 (495) 787-03-61
+7 (495) 787-03-62
E-mail: info@megapharm.ru
www.megapharm.ru

СРАВНЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА (АЛЬБЕНДАЗОЛА, ФЕНБЕНДАЗОЛА, ФЛУБЕНДАЗОЛА И МЕБЕНДАЗОЛА), ПРОЯВЛЯЮЩИХ АНТИГЕЛЬМИНТНУЮ АКТИВНОСТЬ

Антигельминтные препараты получили широкое распространение в ветеринарии, что связано с повсеместным распространением паразитов, представляющих угрозу не только для самих животных, но и, как следствие, для человека. Своевременная обработка антигельминтиками позволит снизить уровень смертности животных, повысить их продуктивность, а также качество животноводческой продукции.

Среди распространенных классов противопаразитарных препаратов особое место занимают производные бензимидазола. Первые исследования активности соединений данного класса относят к 70-м годам XX века, когда V.H.Bossche и S.Nollin доказали снижение транспорта глюкозы у *A.suum* и личинок *Trichinella spiralis* при действии мебендазола. Далее последовал целый ряд исследований, в ходе которых был подробно изучен механизм действия производных бензимидазола и активность различных представителей данного класса в отношении гельминтов.

Бензимидазолы действуют на паразитов путем ингибирования активности фумарат редуктазы и, как следствие, нарушения обмена веществ гельминтов, а также путем ингибирования микротубулярной активности. Бензимидазолы мало растворимы в воде, обладают низкой токсичностью и достаточно высоким терапевтическим эффектом, а также широким спектром действия, что является важным фактором при производстве лекарственных препаратов.

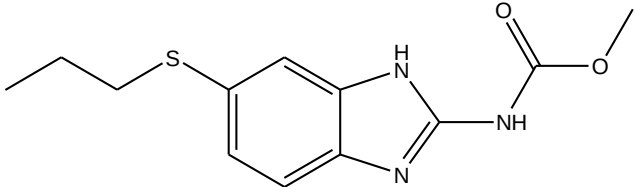
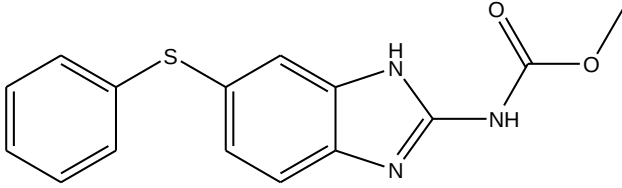
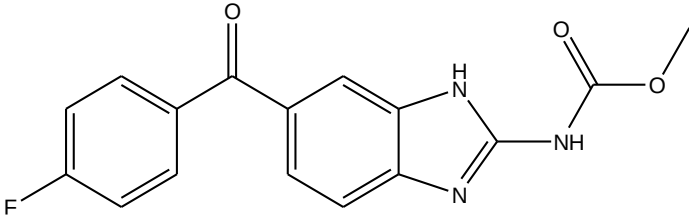
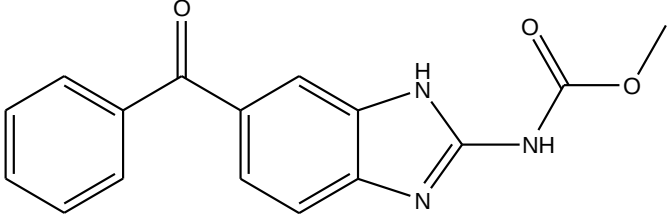
На данный момент наиболее известными представителями данного класса антигельминтиков являются такие вещества, как альбендазол, фенбендазол, флубендазол и мебендазол. Их структурные формулы представлены в таблице 1.



ООО «МЕГАФАРМ»
«MEGAPHARM» LTD

107076, г. Москва
Колодезный пер., д. 2а
ИНН 9718014197
КПП 771801001
Тел.: +7 (495) 787-03-61
+7 (495) 787-03-62
E-mail: info@megapharm.ru
www.megapharm.ru

Таблица 1. Бензимидазолы структурные формулы и физико-химические свойства.

Субстанция	Структура	Растворимость
Альбендазол	 (6-пропилсульфанил-1Н-бензоимидазол-2-ил)- карбаминовой кислоты метиловый эфир	Растворим в ледяной уксусной кислоте, мало растворим в ацетоне или трихлорметане, почти нерастворим в этаноле, нерастворим в воде
Фенбендазол	 (6-фенилсульфанил-1Н-бензоимидазол-2-ил)- карбаминовой кислоты метиловый эфир	Растворим в диметилсульфоксиде, умеренно растворим в диметилформамиде, мало растворим в метаноле, нерастворим в воде, растворим в ледяной уксусной кислоте
Флубендазол	 [6-(4-фторбензоил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]- карбаминовой кислоты метиловый эфир	Растворим в диметилсульфоксиде, нерастворим в воде, мало растворим в спирте и эфирах
Мебендазол	 (6-бензоил-1Н-бензоимидазол-2-ил)- карбаминовой кислоты метиловый эфир	Мало растворим в воде, спирте и хлороформе, хорошо растворим в муравьиной кислоте



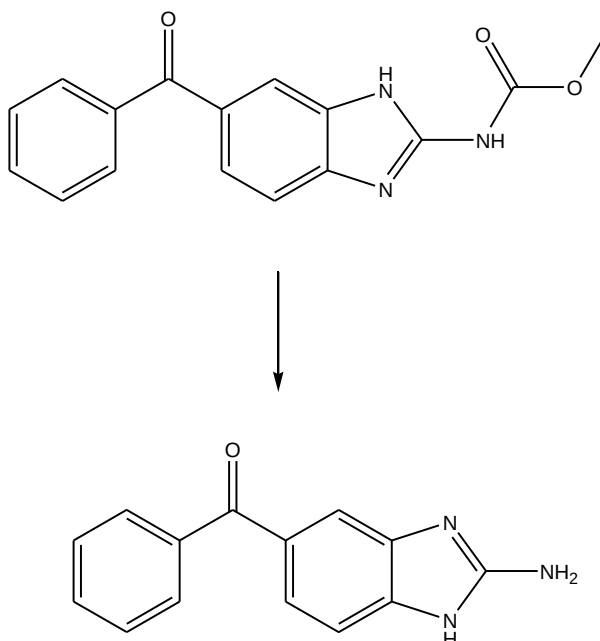
ООО «МЕГАФАРМ»
«MEGAPHARM» LTD

107076, г. Москва
Колодезный пер., д. 2а
ИНН 9718014197
КПП 771801001
Тел.: +7 (495) 787-03-61
+7 (495) 787-03-62
E-mail: info@megapharm.ru
www.megapharm.ru

Механизм действия антигельминтиков группы бензимидазола заключается в связывании с цитоплазматическим тубулином гельминтов, что приводит к нарушению полимеризации тубулина и образованию микротубул. Альбендазол, фенбендазол, флубендазол и мебендазол ингибируют фумаратредуктазу и снижают транспорт глюкозы в организме гельминтов.

Исследования показали, что производные бензимидазола имеют отличия в своих фармако-токсикологических свойствах. Так, при пероральном введении крысам ЛД₅₀ для субстанции фенбендазола составляет 10 г/кг массы тела, для субстанции альбендазола – 3 г/кг массы тела, для субстанции флубендазола – 2,5 г/кг массы тела, а для субстанции мебендазола – 1,4 г/кг массы тела. Хорошо видно, что токсичность альбендазола и флубендазола отличается незначительно и более чем в 3 раза выше токсичности фенбендазола, в то время как токсичность мебендазола превышает ее более, чем в 5 раз. Таким образом, самым токсичным для животных в указанном ряду антигельминтиков является мебендазол, что оказывает влияние на концентрацию действующего вещества в готовом препарате и область его применения.

При исследовании свойств мебендазола было выявлено, что он практически не всасывается из кишечника, а основным метаболитом мебендазола является (2-амино-1H-бензимидазол-5-ил)фенилметанон, который не обладает антигельминтной активностью:





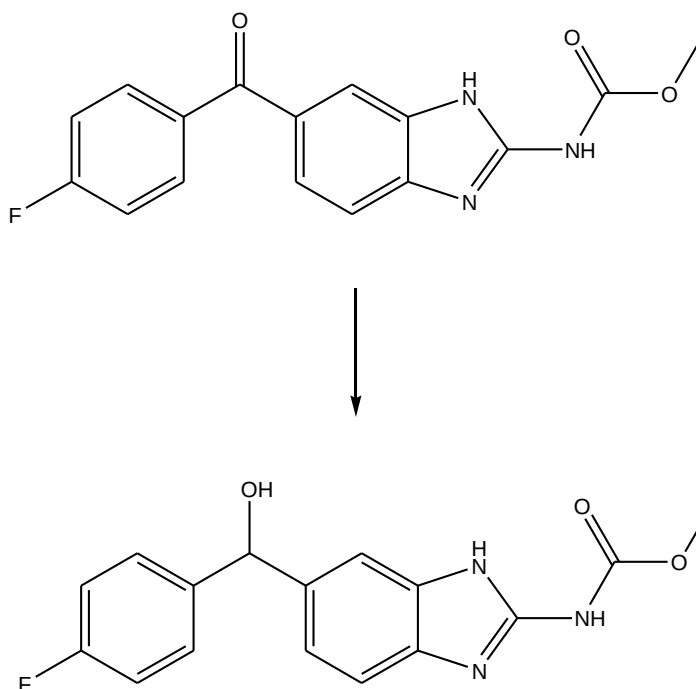
ООО «МЕГАФАРМ»
«MEGAPHARM» LTD

107076, г. Москва
Колодезный пер., д. 2а
ИНН 9718014197
КПП 771801001
Тел.: +7 (495) 787-03-61
+7 (495) 787-03-62
E-mail: info@megapharm.ru
www.megapharm.ru

Было выявлено, что в небольших дозировках – до 40 мкг/кг – мебендазол не проявляет эмбриотоксический и тератогенный эффект у овец, однако проявляет его при повышении дозировки препарата до 1 г/кг. У собак, лошадей и свиней мебендазол не показывает эмбриотоксический и тератогенный эффект.

При пероральном введении крысам препарата мебендазола в концентрации 40 мг/кг максимальная концентрация мебендазола в крови составила 0,4 мкг/мл через 4 часа, а через 8 часов содержание мебендазола в крови снизилось незначительно. При анализе крови через сутки после введения следов мебендазола и его метаболитов не было обнаружено. Доля мебендазола и его метаболита, выводимого с мочой, отличается у разных видов животных. Например, у собак с мочой выделяется около 1% от введенного вещества, тогда как у свиней это часть составляет от 35 до 50%.

Флубендазол при пероральном введении плохо адсорбируется в кишечнике и подвергается биотрансформации в печени с образованием метаболита – метилового эфира [6-[(4-фторфенил)гидроксиметил]-1Н-бензимидазол-2-ил]карбоновой кислоты:



Данные о наличии эмбриотоксического и тератогенного эффекта флубендазола отсутствуют. При пероральном введении крысам препарата флубендазола в концентрации 40 мг/кг максимальная концентрация составила 0,017 мкг/мл через 4 часа, а через 24 часа

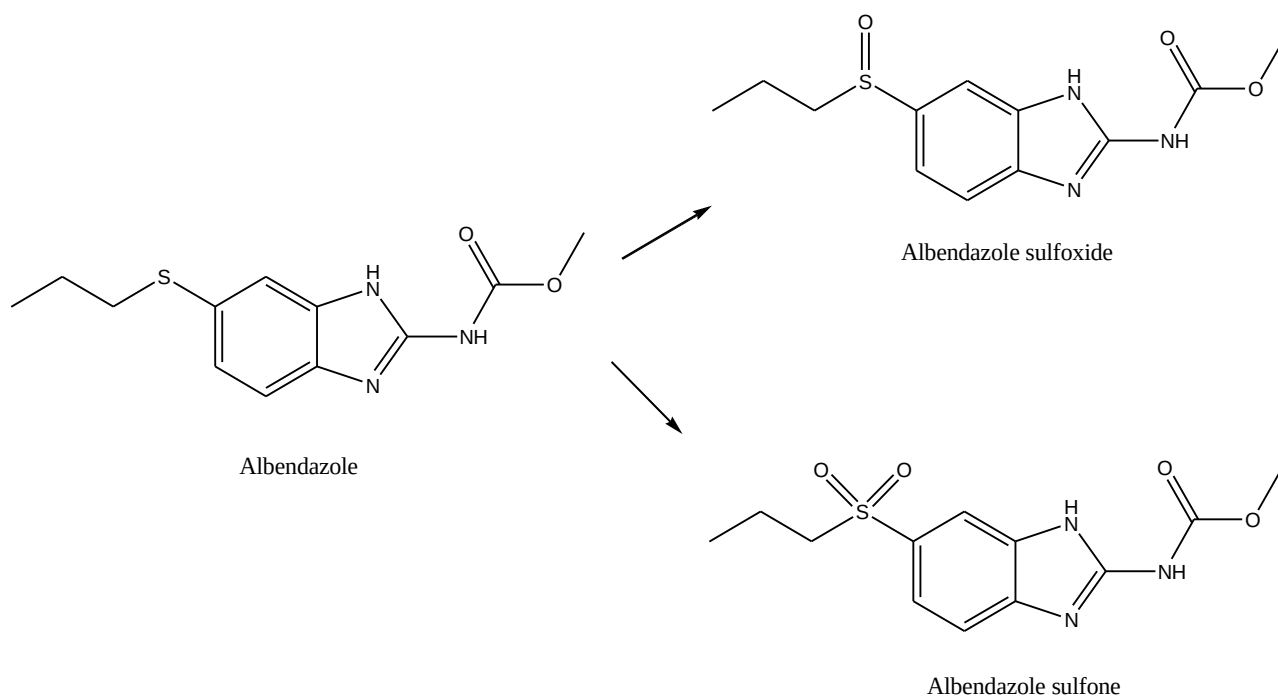


ООО «МЕГАФАРМ»
«MEGAPHARM» LTD

107076, г. Москва
Колодезный пер., д. 2а
ИНН 9718014197
КПП 771801001
Тел.: +7 (495) 787-03-61
+7 (495) 787-03-62
E-mail: info@megapharm.ru
www.megapharm.ru

концентрация препарата в крови составила 0,006 мкг/мл. Флубендазол в основном выводится в неизменном виде с фекальной массой, метаболит выводится с мочой или желчью.

Альбендазол так же плохо адсорбируется в кишечнике, как и мебендазол с флубендазолом, и быстро распадается до двух метаболитов – альбендазола сульфоксида и альбендазола сульфона:



Альбендазола сульфоксид обладает антигельминтной активностью, в печени животных превращается в сульфон и другие окисленные продукты. Биодоступность сульфоксида при пероральном введении препарат низкая, повышается при нарушении функций печени, при этом максимальная концентрация вещества в крови увеличивается в 2 раза.

Альбендазол обладает высоким эмбриотоксическим и тератогенным эффектом, что было подтверждено многими исследованиями. Однако были установлены дозы препарата, не оказывающие влияния на эмбриогенез. Например, для крыс такая доза составляет 5 мг/кг, для кроликов – 10 мг/кг, для коров – 30 мг/кг.

При пероральном введении овцам препарата альбендазола в концентрации 16 мг/кг максимальная концентрация вещества в крови была достигнута через 15 часов и составила

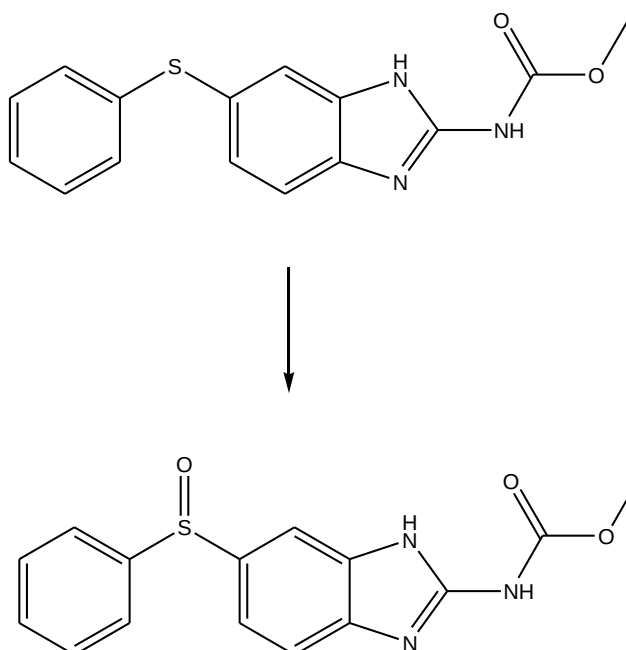


ООО «МЕГАФАРМ»
«MEGAPHARM» LTD

107076, г. Москва
Колодезный пер., д. 2а
ИНН 9718014197
КПП 771801001
Тел.: +7 (495) 787-03-61
+7 (495) 787-03-62
E-mail: info@megapharm.ru
www.megapharm.ru

около 3,7 мкг/мл. При этом половина от введенной дозы препарата выводится с мочой в течение 5 суток (120 часов).

Как и другие бензимидазолы, фенобендазол плохо адсорбируется в кишечнике, а в печени подвергается биотрансформации с образованием основного метаболита – оксфендазола, который проявляет эмбриотоксический и тератогенный эффект:



При пероральном введении крысам препарата фенобендазола в концентрации 10 мг/кг максимальная концентрация фенобендазола в крови составила 0,19 мкг/мл через 6 часов. Основная часть фенобендазола выводится в неизменном виде с фекальной массой, незначительная часть выводится с мочой.

При разработке лекарственных препаратов на основе производных бензимидазола необходимо учитывать их физико-химические свойства. Так, при создании лекарственных форм для орального применения важно учитывать микронизацию действующих веществ, которая позволяет улучшить адсорбцию лекарственных средств в пищеварительном тракте. Например, при производстве таблеток меньший размер частиц обеспечивает более высокую распадаемость лекарственной формы, позволяет увеличивать биодоступность и повысить эффективность препарата против гельминтов. Также всасыванию в кишечнике способствует и растворимость вещества в липидах.



ООО «МЕГАФАРМ»
«MEGAPHARM» LTD

107076, г. Москва
Колодезный пер., д. 2а
ИНН 9718014197
КПП 771801001
Тел.: +7 (495) 787-03-61
+7 (495) 787-03-62
E-mail: info@megapharm.ru
www.megapharm.ru

Плохая адсорбция производных бензимидазола в кишечнике животных делает их эффективными в отношении кишечных паразитов, однако совершенно неэффективными против гельминтов, локализованных в печени, легких, кровеносной системе или мышцах. В данном случае повышение биодоступности производных бензимидазола позволяет увеличить эффективность препаратов и расширить область их применения.

На данный момент в Российской Федерации зарегистрировано 24 препарата с альбендазолом, 12 препаратов с фенбендазолом, 1 препарат с флубендазолом и 1 препарат с мебендазолом. Из них часть препаратов включает в себя комбинации действующих веществ (альбендазол + празиквантел, альбендазол + оксиклозанид, фенбендазол + празиквантел + пирантел, мебендазол + празиквантел), что связано с необходимостью повышения эффективности препаратов во избежание быстрой выработки резистентности гельминтов.

Зарегистрированные препараты представлены такими лекарственными формами, как таблетки, гранулы, порошки, паста и суспензии для орального применения. Данные о концентрации ДВ в препаратах и их дозировках представлены в таблице 2.



ООО «МЕГАФАРМ»
«MEGAPHARM» LTD

107076, г. Москва
Колодезный пер., д. 2а
ИНН 9718014197
КПП 771801001
Тел.: +7 (495) 787-03-61
+7 (495) 787-03-62
E-mail: info@megapharm.ru
www.megapharm.ru

Таблица 2. Зарегистрированные в РФ препараты с альбендазолом, фенбендазолом, флубендазолом и мебендазолом.

Лекарственный препарат	Лекарственная форма препарата	Концентрация ДВ в ЛП	Дозировка ДВ, мг/кг
Альбендазол			
АЛЬБЕН® форте (ООО «НВЦ Агроветзащита»)	Суспензия для орального применения	50 мг/мл	КРС – 10 свиньи – 10 куры, утки, гуси – 10
ГЕЛЬМИЦИД® таблетки (ООО «НВЦ Агроветзащита»)	Таблетки	360 мг	КРС – 12 овцы, козы – 5
АЛЬБЕН® С (ООО «НВЦ Агроветзащита»)	Таблетки	250 мг	собаки, кошки – 72
Фебтал®-комбо (ООО «НВЦ Агроветзащита»)	Суспензия для орального применения	50 мг/мл	50
Зальбен 2,5% (ООО «Ветбиохим»)	Суспензия для орального применения	25 мг/мл	КРС – 7,5 овцы, козы – 5 свиньи – 5
АЛЬБЕН® таблетки (ООО «НВЦ Агроветзащита»)	Таблетки	360 мг	КРС – 7,2 овцы, козы – 5 лошади – 7,2 свиньи – 10,2
Альвет®-суспензия (ООО «НИТА- ФАРМ»)	Суспензия для орального применения	25 мг/мл, 100 мг/мл	КРС – 7,5 лошади – 7,5 овцы – 0,5
Альбендазол- суспензия (ООО НПП «Агрофарм»)	Суспензия для орального применения	25 мг/мл, 100 мг/мл	КРС – 7,5 овцы, козы – 5,0



ООО «МЕГАФАРМ»
«MEGAPHARM» LTD

107076, г. Москва
Колодезный пер., д. 2а
ИНН 9718014197
КПП 771801001
Тел.: +7 (495) 787-03-61
+7 (495) 787-03-62
E-mail: info@megapharm.ru
www.megapharm.ru

Фенбендазол			
Каниквантел Плюс («Euracon Pharma GmbH»)	Таблетки	500 мг (1 таблетка – 0,6 г)	50
Пигфен® 40 («Biovet AD»)	Гранулы для орального применения	40 мг/г	5
Таблетки антигельминтные Апит (ООО Фирма «Апитокс»)	Таблетки	300 мг	0,1
Панакур® гранулят 22,2% («Intervet GesmbH»)	Порошок для перорального применения	222,22 мг/г	КРС – 7,5 лошади – 7,5 овцы, свиньи – 5,0 собаки, кошки – 100 щенки, котята – 50
Фенбенгран® (ООО «ВИК- здоровье животных»)	Порошок для орального применения	222 мг/г	КРС, лошади – 7,5 овцы, свиньи – 5,0 собаки, кошки – 100 щенки, котята – 50
Празител® плюс суспензия (ООО «НВП «Астрафарм»)	Суспензия для перорального применения	100 мг/мл	собаки – 10
Шустрик суспензия (ООО «НВЦ Агроветзащита»)	Суспензия для орального применения	2,5 мг/мл	кролики – 2,5 мыши – 0,0025 крысы – 0,0025 мг/г
Лучший друг гельмистоп (ООО НПО «Апи- Сан»)	Таблетки	250 мг, 50 мг	собаки, кошки – 50 щенки, котята – 50
Празител® плюс таблетки (ООО «НВП «Астрафарм»)	Таблетки	100 мг	собаки – 10



ООО «МЕГАФАРМ»
«MEGAPHARM» LTD

107076, г. Москва
Колодезный пер., д. 2а
ИНН 9718014197
КПП 771801001
Тел.: +7 (495) 787-03-61
+7 (495) 787-03-62
E-mail: info@megapharm.ru
www.megapharm.ru

ФЕБТАЛ® таблетки (ООО «НВЦ Агроветзащита»)	Таблетки	150 мг	КРС – 10 овцы, козы – 10 свиньи – 5 лошади – 10 собаки, кошки – 100 щенки, котята – 50
ФЕБТАЛ® гранулы (ООО «НВЦ Агроветзащита»)	Гранулы для орального применения	222 мг/г	КРС – 7,5 овцы, козы – 5 свиньи – 5 лошади – 10 собаки – 100 кошки – 50 щенки, котята – 50 куры – 10
Панакур® Паста («Intervet Productions S.A.»)	Паста для орального применения	187,5 мг/г	лошади – 0,0125 жеребята – 50
Флубендазол			
Флимабенд® («KRKA»)	Суспензия для орального применения	100 мг/г	куры – 1,43 свиньи – 1
Мебендазол			
Квантум (ИП «ВИК - здоровье животных»)	Таблетки	100 мг	собаки – 10

Таким образом, в Российской Федерации зарегистрировано большое количество антигельминтных препаратов для орального применения на основе производных бензимидазолов. Действующим веществом основной части данных препаратов являются альбендазол и фенбендазол, которые обеспечивают как высокую эффективность лекарственного средства, так и его низкую токсичность.