

**Противогельминтные лекарственные средства: альбендазол. История создания, химическое строение, связь структуры и действия, способы получения, контроль качества**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1. История создания альбендазола	4
2. Химическое строение и физико-химические свойства альбендазола	6
3. Связь структуры и действия альбендазола	7
4. Способы получения альбендазола	13
5. Контроль качества альбендазола	15
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	19
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	20

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день актуальность проблемы гельминтозов взаимосвязана с распространенностью данной патологии и несет серьезную угрозу здоровью населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), паразитозам среди инфекционных заболеваний по распространенности отведено 3-е место (после диареи и туберкулеза), а среди причин смерти – 4-е, пропускает вперед лишь ишемическую болезнь сердца.

На сегодняшний день было доказано паразитирование в организме человека около 350 видов гельминтов. Согласно мнению многих авторов, более чем 40 видов паразитов являются канцерогенными для человека и животных. По оценке ВОЗ, 1,5 млн случаев онкопатологии можно предупредить путем проведения профилактики паразитозов [11]. Основной путь заражения человека гельминтами обусловлен контактом с животными, а также употреблением в качестве пищи зараженного гельминтами мяса и рыбы [1, 4]. К противопаразитарным лекарственным средствам относится достаточно большая группа препаратов, применяемых для лечения заболеваний, вызываемых простейшими, гельминтами и членистоногими [6].

С целью борьбы с гельминтозами человека и животных получил широкое применение достаточно большой набор фармакологических препаратов, среди которых особое место отведено производным бензимидазола (мебендазолу, медамину, альбендазолу и др.). В последнее время альбендазол I и некоторые его лекарственные формы (Зентел, Гелмадол, Немозол, Саноксал) весьма успешно используются для лечения гельминтозов, что обусловлено их высоким терапевтическим действием [1, 4].

Основное требование, предъявляемое к современным противопаразитарным лекарственным средствам, кроме высокой противопаразитарной активности, представлено избирательностью их действия, т.е. они, в результате уничтожения паразитов, не должны оказывать повреждающего действия на организм человека [6].

**Цель** данной работы состоит в теоретическом анализе литературных источников с целью характеристики лекарственного препарата из группы противогельминтных лекарственных средств – альбендазола.

**Задачи:**

- 1) рассмотреть историю создания альбендазола;
- 2) выяснить химическое строение альбендазола;
- 3) определить связь структуры и действия альбендазола;
- 4) рассмотреть способы получения альбендазола;
- 5) охарактеризовать, каким образом осуществляется контроль качества альбендазола.

## **1. ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ АЛЬБЕНДАЗОЛА**

Историю создания альбендазола рассмотрим на примере общей истории создания нематодоцитов.

Так, первые сведения об антигельминтиках, которые используются против круглых червей, были сообщены А. Tralles, жившим в 525-605 гг. Им был приведен перечень следующих антигельминтных средств: сельдерей, лук-порей, петрушка, чеснок, мята, гранатные косточки, кресс, касторовое масло, грецкий орех, семена капусты в оливковом масле с рутой и портулаком, корни папоротника, полынь горькая, хеноподиум и сантонин. Последние четыре растительные субстанции долгие годы использовали как антигельминтики.

В 1796 г. английским ученым J. Ching было предложено в качестве антигельминтика использовать каломель (хлорид ртути) в форме таблеток. Каломель применял продолжительное время до тех пор, пока не стали появляться сообщения о случаях гибели детей после лечения данным препаратом [10].

В последующие годы чаще применяли такой препарат против нематодозов, как сантонин. Указанный препарат был получен из цветков *Artemisia* и *A. Kurramensis*. В 70-х годах прошлого века ежегодное производство сантонина было свыше, чем 1000 т.

В Латинской Америке успешно использовали цитварное семя (*Chenopodium ambrosioides*). Из данного растения был приготовлен антигельминтик – аскаридол, применяемый в традиционной медицине в Европе и Китае с целью лечения аскаридоза.

В 1879-1880 гг. для лечения анкилостомоза был предложен тимол (5-метил-2-(метилэтил)фенол, который был выделены из растений *Thymus vulgaris*, а также экстракт мужского папоротника.

В 1917-1922 гг. стали применять хеноподиевое масло, а в 1922-1929 гг. – четыреххлористый углерод. Согласно данным М.С. Hall (1918) указанными препаратами было излечено более чем сотни тысяч пациентов, которые были заражены анкилостомами [10].

В 1945 г. Van Hoof была установлена эффективность сурамина при трипанозомозе. Кроме этого, также были открыты такие препараты как диэтилкарбамазин, препараты мышьяка при филяриатозах, против взрослых дирофилярий у собак, был разработан пиперазин (тиодифениламин). Таким образом, прошедший век является эпохой разработки противопаразитарных препаратов, включая и нематодоцидов.

Значительное достижение в химиотерапии гельминтозов представлено открытием в 1961 г. первого препарата из класса бензимидазолов – тиабендазола (2-(тиазолил-1Н-бензимидазол). Нематодоцидные свойства данного препарата были выявлены N.C. Brown et al. (1961) [10]. Исследовав сотни соединений, установили, что наибольшей активностью обладали те из них, у которых заместители располагались в положениях 2 и 5 бензимидазольного кольца [5].

Изначально бензимидазолы разрабатывались в качестве растительных фунгицидов, а после в качестве ветеринарных антигельминтных средств. К первому бензимидазолу, который был разработан и лицензирован для использования человеком, относится тиабендазол в 1962 году. С тех пор 4 другие бензимидазолы (мебендазол, флубендазол, альбендазол, триклабендазол) были лицензированы для использования человеком в различных частях мира.

Все указанные препараты относятся к бензимидазолкарбаматам и проявляют широкий спектр активности относительно гельминтов-паразитов [5, 18].

Альбендазол был впервые обнаружен в лабораториях здоровья животных SmithKline в 1972 году. Указанное антигельминтное средство является препаратом широкого спектра действия, которое является эффективным против круглых червей, ленточных червей, а также двуусток домашних животных и человека [14]. Альбендазол считается лучшим средством лечения цистицеркоза и эхинококком. Однако при фасциолезе он является неэффективным. Ежегодный однократный прием внутрь альбендазола в сочетании с диэтилкарбамазином или ивермектином — перспективный метод массового лечения лимфатических филяриатозов, в том числе смешанных. Такое лечение позволяет снизить заболеваемость и другими кишечными нематодозами среди детей школьного возраста [5].

## 2. ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЛЬБЕНДАЗОЛА

Альбендазол (Albendazole) (рисунок 2.1) можно также встретить под следующими названиями: зентел, немозол, альдазол, гелмадол [9].

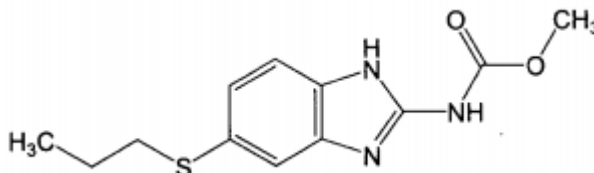


Рисунок 2.1 – Структурная формула альбендазола [2]

Данное химическое соединение является производным бензимидазола, для него свойственно структурное сходство с мебендазолом [9].

Молекулярная формула:  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ .

Химическое название: метил[5-(пропилсульфанил)-1Н-бензимидазол2-ил]карбамат.

Физические свойства. Является белым или слегка желтоватым порошком [2]. Практически нерастворим в воде, плохо растворим в диметилсульфоксиде, сильных кислотах и щелочах [7].

### 3. СВЯЗЬ СТРУКТУРЫ И ДЕЙСТВИЯ АЛЬБЕНДАЗОЛА

В настоящее время известно более 100 гельминтов (от греч. helmins – червь), которые вызывают разнообразные заболевания человека [6]. Гельминты подразделяют на три основные группы, которые представлены:

- нематодами (круглыми червями);
- трематодами (плоскими червями);
- цестодами (ленточными червями).

Все они относятся к многоклеточным организмам, для которых характерно наличие специфических органов. Большинство гельминтов не размножается в организме человека. Для гельминтозов весьма характерна эозинофилия. Для созревания яиц нематод (круглых червей, анкилостом, хлыстовиков) необходимо пребывание в почве с переходом в инфекционную фазу. Этим обусловлено то, что в случае достаточно высокого уровня гигиены является затруднительной передача яиц нематод. После проглатывания происходит миграция яиц круглых червей (виды *Ascaris*) через легкие в кишечник. Проникновение паразитов семейства *Ancylostomidae* (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*) происходит в организм человека через кожу; их жизненный цикл включает этап пребывания в легких и миграцию в кишечник. Хлыстовик (виды *Trichurus*) распространен в тропиках [3]. Гельминты могут паразитировать как в кишечнике человека, так и локализоваться вне его – в легких, печени, лимфатических и кровеносных сосудах, в тканях глаза и т.д. Большинство гельминтов во «взрослом» состоянии паразитируют в теле человека, но при этом некоторые из них способны паразитировать также и на стадии личинки [6].

Рассмотрим классификацию противоглистных средств согласно механизму действия:

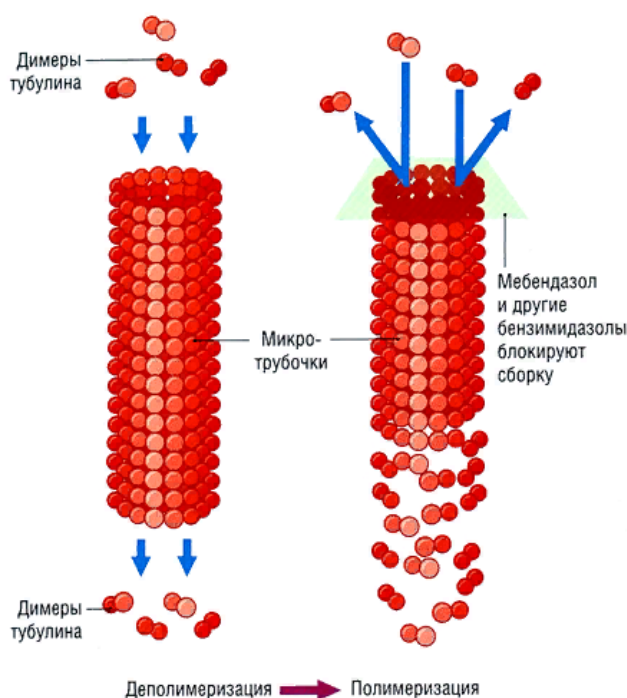
- клеточные яды: четыреххлористый этилен;
- нарушающие нервно-мышечную передачу у круглых червей: этиленпиперазин, левамизол, нафтамон, альбендазол;



- нарушающие нервно-мышечную передачу у плоских червей и разрушающие их покровные ткани: препараты мужского папоротника, фенасал, альбендазол;

- нарушающие энергетические процессы гельминтов: пирвиния памоат, левамизол, кислород, mebендазол, альбендазол [11].

Механизм действия альбендазола (как и mebендазола) обусловлен тем, что он блокирует полимеризацию  $\beta$ -тубулина (рисунок 3.1) [4, 8].



**Рисунок 3.1 – Механизм действия mebендлазола и других бензимидазолов.**

Микротрубочки являются полярными: на одном конце постоянно происходит полимеризация, а на другом – деполимеризация. Эти препараты с высокой аффинностью связываются с участком на димере тубулина, тем самым препятствуя полимеризации. Деполимеризация приводит к полному разрушению трубочки [3]

Результатом таковой блокировки является деструкция цитоплазматических микроканальцев клеток кишечного тракта гельминтов, подавление утилизации глюкозы и тормозит синтез АТФ, блокирует передвижение секреторных гранул и других органелл в мышечных клетках круглых червей, что приводит к их гибели [4, 8]. Создание терапевтической концентрации альбендалоза приводит к гибели гельминтов [8].

При приеме внутрь альбендазол плохо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (менее 5%), в печени же он превращается в первичный метаболит – сульфоксид альбендазола II, для которого также свойственна антигельминтная активность. Сульфоксид альбендазола II метаболизируется в сульфон альбендазола III (вторичный метаболит) и другие окисленные продукты (рисунок 3.2).

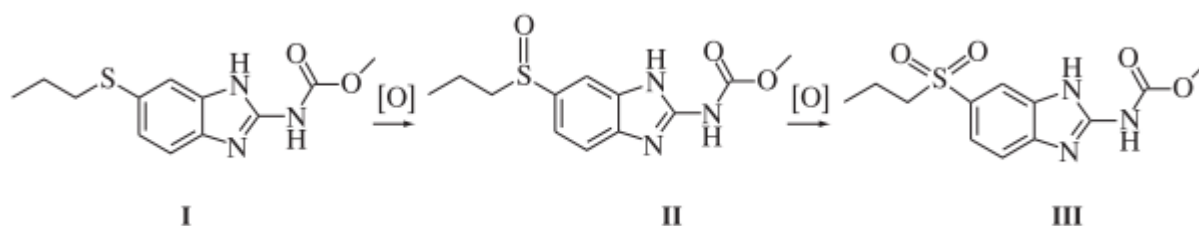


Рисунок 3.2 – Метаболизм альбендазола [4]

Рассмотрим более подробно возможные механизмы действия альбендазола.

Его механизм действия, выведенный из экспериментальных данных путем воздействия альбендазола на кишечные гельминты нескольких различных видов, по-видимому, заключается в том, что он разрушает метаболизм паразита в нескольких участках, большинство из которых участвуют в производстве энергии: ингибирование митохондриальной фумаратредуктазы и снижение транспорта глюкозы [20], которое приводит к ингибированию поглощения глюкозы.

Кроме того, считается, что для бензимидазолов конечным общим путем нарушения метаболизма является ингибирование  $\beta$ -тубулиновой полимеразы, вызывающее нарушение образования цитоплазматических микротрубочек [20] и производство клеточных модификаций [21].

Было высказано предположение, что альбендазол вместе с другими классические бензимидазолы способны разобщать окислительное фосфорилирование в изолированных митохондриях млекопитающих [16].

Согласно исследованиям [20, 26] особенностью данного препарата является выявленное *in vivo* влияние на ультраструктуру *G. spinigerum* aL3,

документированное электронной микроскопией. Было показано, что лечение альбендазолом приводит к изменениям стенки тела червя, особенно в мышечном слое. Указанный препарат оказывает влияние на количество и морфологию митохондрий, дегенерированных ядер и мышечных волокон, а также снижает количество гранул гликогена, которые, возможно, приводили к ингибированию поглощения глюкозы [20, 26]. Согласно данным, вероятно альбендазол нарушает метаболизм и препятствует образованию АТФ, которое необходимо для выживания и размножения червя [19]. Эти изменения отражают пищевую и энергетическую недостаточность и потерю контроля клеточных функций, которые, возможно, вызывают повреждение личинок, выявленное в предыдущем исследовании [25]. Это повреждение может привести к воздействию антигенных детерминант на иммунную систему хозяина и вызвать иммунологические атаки, о чем свидетельствует накопление лейкоцитов на внешней поверхности червя у мышей, получавших альбендазол.

Аналогичный результат также наблюдался и у *Dictyocaulus viviparus*, которые подвергались воздействию сублетальных доз альбендазола [21]. У самцов червей наблюдалось тяжелое ультраструктурное повреждение сперматогоний, сперматоцитов и сперматозоидов, а у самок – аномалии в цитоплазме оогонии с уменьшением ядер и в матке и яйцеклетке, которые содержали только недифференцированные яйцеклетки [21]. Анализ гидатидных кист инфицированных мышей, получавших альбендазол, показал полностью поврежденный зародышевый слой с вакуолизированными участками, множеством липидных капель и остаточными пластинчатыми телами [13]. Токсичность альбендазола являлась дозозависимой и повреждала митохондрии и гладкий эндоплазматический ретикулум в кишечном эпителии дождевого червя *Eisenia fetida*. Некоторые митохондрии имели повреждение внутренней мембраны при вакуолизации [24].

Согласно исследованию [26] дозы альбендазола были выше рекомендуемых доз (400-800 мг/сут в течение 21 последовательного дня) для лечения гнатостомоза человека, были выявлены патологические изменения на

ультраструктурном уровне, что повышает знания о токсическом действии указанного препарата на круглых червей и механизме его действия как антигельминтного препарата [26].

Альбендазол является активным относительно взрослых особей и личиночных форм [6, 8].

Препарат альбендазол является эффективным относительно возбудителей:

- кишечных нематодозов (возбудителя аскаридоза – *Ascaris lumbricoides*, возбудителя анкилостомидоза – *Ancylostoma duodenale*, возбудителя стронгилоидоза – *Stongiloides stercoralis*, возбудителя трихоцефалеза – *Trichocephalus trichiurus*, возбудителя энтеробиоза – *Enterobius vermicularis* и возбудителя трихостронгилоидоза – *Trichostrongylus colubriformis*);

- внекишечных цестод (личиночной стадии возбудителя цистицеркоза – *Taenia solium* и возбудителя эхинококкоза – *Echinococcus granulosus*);

- внекишечных трематодозов (преимущественно возбудителя клонорхоза – *Clonorchis sinensis*) [6].

Показания для назначения альбендазола представлены:

- нейроцистицеркозом;
- эхинококкозом брюшины, печени, легких;
- противопоказаниями к операции при цистном эхинококкозе;
- необходимостью хирургического вмешательства при цистном эхинококкозе с целью уменьшения количества цист;
- арахноидальными, внутрижелудочными, рацемозными цистами;
- аскаридозом;
- трихонелезем;
- энтеробиозом;
- анкилостомидозом;
- описторхозом;
- лямблиозом;
- микроспориозом;
- токсокарозом;

- гнатостомозом;
- трихинозом;
- капиллярозом;
- смешанными гельминтозами [8].

Альбендазол высокоэффективен также в лечении стронгилоидоза [3].

Кроме этого, альбендазол уничтожает цисты или же значительно уменьшает их размеры у пациентов с гранулярным эхинококкозом. После лечения альбендазолом количество нежизнеспособных цист увеличивается до 90% по сравнению с 10 % у больных, не получавших лечения.

Данный препарат практически полностью всасывается и распространяется по организму. Его возможно обнаружить в моче, желчи, печени, в стенке кисты и кистозной жидкости, спинномозговой жидкости. Проникает в стенку и жидкости цист гельминтов.

Период полувыведения альбендазола сульфоксида (метаболита) соответствует в среднем 8-12 часам.

Выведение лекарственного средства происходит с желчью через кишечник в виде активного метаболита альбендазола сульфоксида и только небольшое его количество выводится с мочой.

Альбендазол представляет собой индуктор микросомальных ферментов системы цитохрома P-450; он ускоряет метаболизм многих лекарственных препаратов.

Согласно экспериментальным исследованиям на животных было установлено, что для альбендазола характерна тератогенность. Именно этим обусловлено то, что альбендазол является противопоказанным к применению при беременности [8, 12].

Альбендазол назначается через рот в виде таблеток (200 или 400 мг) или суспензии (2% или 4%). Таблетки можно глотать целиком или разжевывать, а также измельчать, добавляя в пищу. Препарат плохо растворим в воде, его растворимость повышает алкоголь. Считается, что абсорбция препарата составляет от 5% до 10% [9].

В случае кратковременного применения (1-3 дня) побочные эффекты являются выраженными в небольшой степени и наблюдаются относительно редко. Возможна головная боль, диарея, головокружение, бессонница и т.д. В случае длительного приема (при лечении эхинококкоза курс составляет 3 мес) являются возможными более выраженные и серьезные осложнения (лейкопения, абдоминальные боли, алоpecia, рвота, кожные высыпания) [7, 12].

Биодоступность повышается при приеме с жирной пищей. Так, концентрация альбендазол-сульфоксида в плазме повышается примерно в 5 раз, если назначается с жирной пищей (содержащей 40 г жира). Максимальная концентрация в крови достигается через 2–5 ч. На 70% связывается с белками плазмы крови. Распределяется во многие ткани и среды организма. Высокие концентрации создаются в печени, желчи. Проникает через ГЭБ (концентрация в цереброспинальной жидкости составляет примерно 43% от уровня плазмы крови) и внутрь личиночных кист [9].

Противопоказания: патология сетчатки глаза, беременность [7].

## 4. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ АЛЬБЕНДАЗОЛА

Согласно патенту US 4152522 [22], способ получения альбендазола включает следующие стадии:

а) тиоцианирование орто-нитроанилина неорганическим тиоцианатом, таким как аммоний или тиоцианат щелочного металла, в присутствии окислителя, такого как галоген, выбранный из хлора и брома, с образованием твердого тиоциано-2-нитроанилинового продукта, который фильтруют из реакционной смеси;

б) алкилирование тиоцианата, полученного на стадии (а), алкилгалогенидом и алкиловым спиртом, в которых обе указанные алкильные группы являются одинаковыми и выбраны из тех, которые имеют от 1 до примерно 4 атомов углерода, причем указанное алкилирование проводят в присутствии по меньшей мере 1 эквивалента цианида щелочного металла или цианида щелочноземельного металла и катализатора фазового перехода, так что образуется алкилтио-2-нитроанилин.;

в) восстановление нитрогруппы в указанном тиоалкил-2-нитроанилине, полученном на указанной стадии (б), путем взаимодействия с водным сульфидом щелочного металла, выбранным из сульфида натрия и дисульфида натрия, при повышенных температурах и в инертной атмосфере до образования алкилтио-о-фенилендиамин;

г) конденсация указанного алкилтио-о-фенилендиамина с алкилцианокарбаматом или его солью щелочного или щелочноземельного металла, в которой алкильная группа имеет от 1 до примерно 4 атомов углерода, в присутствии достаточного количества кислоты для поддержания рН реакционной смеси на уровне около 4, в результате чего образуется указанное бензимидазол-2-карбаматное соединение [22].

Кроме этого способа, есть и другой – патент WO2012070069A2 [14] согласно которому получение альбендазола представлено:

а) тиоцианирование 2-нитроанилина формулы VI тиоцианированным аммонием в присутствии галогена для получения 2-нитро-4-тиоцианилина формулы V;

б) алкилирование 2-нитро-4-тиоцианоанилина формулы V n-пропилбромидом в присутствии спиртового растворителя и основания в отсутствие катализатора фазового перехода для получения 4-пропилтио-2-нитроанилина формулы III;

в) восстановление нитрогруппы 4-пропилтио-2-нитроанилина, полученного на стадии б) реакцией водного сульфида щелочного металла или сульфида щелочного металла или восстановлением в присутствии металлического катализатора в присутствии водорода с получением 4-пропилтио-о-фенилендиамина формулы II;

г) конденсация 4-пропилтио-о-фенилендиамина формулы II с солью щелочного или щелочноземельного металла метилцианокарбамата в присутствии кислоты с образованием Альбендазола формулы I.

Процесс настоящего изобретения проиллюстрирован на схеме 1 ниже (рисунок 4.1):

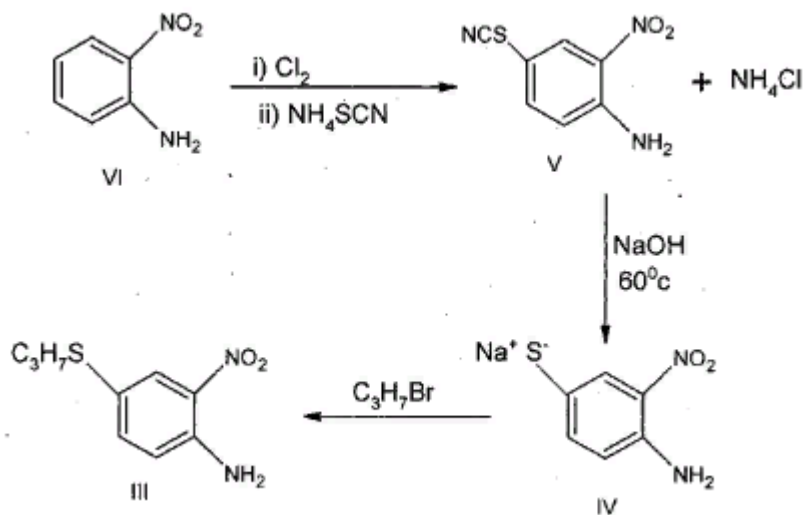


Рисунок 4.1 – Схема получения альбендазола [14]

Указанный способ более выгоден по сравнению с предшествующим уровнем техники в связи с тем, что:



1) указанный способ позволяет избежать использования катализатора фазового перехода, а также цианида щелочного металла или цианида щелочного металла для получения 4-пропилтио-2-нитроанилина. Это минимизирует содержание органического материала в сточных водах и значительно снижает себестоимость производства;

2) указанный способ использует метанол в качестве растворителя для восстановления, который уменьшает вязкость и делает реакцию очень гладкой и быстрой. То каталитическое восстановление в присутствии металлического катализатора - это зеленая реакция и экологически чистая;

3) дистилляцию диамина проводят в перемешанном тонкопленочном испарителе для удаления низкокипящих и высококипящих примесей при температуре от 170°C до 185°C в условиях высокого вакуума со скоростью 1 мм/ч. Время контакта диамина в перемешанном тонкопленочном испарителе значительно меньше, следовательно разложение диамина уменьшено, что приводит к увеличению в выходе и большей очищенности [14].