sciendo

Orvostudományi Értesítő
Bulletin of Medical Sciences
www.orvtudert.ro

Az antihelmintikus benzimidazolok kémiai és hatástani jellemzése

Kelemen Hajnal, Mărcuțiu Petra Edina, Rausz Adrienn, Papp Lajos-Attila

Marosvásárhelyi „George Emil Palade" Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem

AUTHOR AFFILIATION

„George Emil Palade" University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu Mureș

CORRESPONDING AUTHOR

Papp Lajos Attila

Gh. Marinescu, 38, Târgu Mureș, Mureș, 540142, România
Email: lajos.papp@umfst.ro

DOI: 10.2478/orvtudert-2021-0013

Chemical and pharmacological characterization of anthelmintic benzimidazoles

ABSTRACT

Benzimidazoles, which interfere with the complex life cycle of worms, are essential in the treatment of helminthiasis. Four benzimidazole antihelmintics have been used in human therapy: albendazole, mebendazole, thiabendazole, triclabendazole. The history, representatives, synthesis, physicochemical properties, structure-activity relationships of anthelmintic benzimidazoles are presented in the review, as well as the pharmacological properties and mechanism of action of these agents.
In the last decade, benzimidazole carbamate-structured anthelmintics have also been studied for their antitumor activity.

Keywords: benzimidazole, anthelmintic, analytics, mechanism of action, pharmacokinetics

KIVONAT

A helminthiasis gyógyításában alapvető hatóanyagok a benzimidazolok, amelyek a férgek komplex életciklusába avatkoznak be. A humán gyógyításban négy benzimidazol antihelmentikum került alkalmazásra: albendazol, mebendazol, tiabendazol, triklabendazol. Az összefoglalóban bemutatjuk az antihelmintikus benzimidazolok történetét, képviselőit, előállítását, fizikai-kémiai tulajdonságait, szerkezet-hatás összefüggéseit, és kitérünk e szerek farmakológiai tulajdonságaira és hatásmechanizmusára is. Az utóbbi évtizedben gyakran tanulmányozzák a benzimidazol-karbamát szerkezetű antihelmintikumok esetleges tumorellenes hatását is.

Kulcsszavak: benzimidazol, antihelmintikum, analitika, hatásmechanizmus, farmakokinetika

Történeti áttekintés

A benzimidazol az egyik legrégebbi ismert nitrogén-heterociklus vegyület, és először *Hoebrecker,* majd *Ladenberg* és *Wundt* szintetizálta 1872–1878 között. Terápiás potenciálját a paraziták kemoterápiájában azonban csak körülbelül 80 év után ismerték fel, amikor az *Imperial Chemical Industries (ICI*) a hatvanas évek elején bevezette a 2-fenilbenzimidazol és a fenotiazin kombinációját a juhok féregtelenítése céljából. 1961-ben a *Merck Sharp & Dohme Laboratories* felfedezte a 2-(tiazol-4-il)-benzimidazolt (tiabendazol), mint széles spektrumú féregellenes szert. A *tiabendazol* bevezetése az emberek és háziállatok féregfertőzésének kezelésében mérföldkőnek tekinthető, amely fontos áttörést jelent az új generációs féregellenes szerek tervezésében [1–3].

Az antihelmintikumok vagy elölik a szervezetben a férgeket *(féregölők),* vagy eltávolítják őket *(féregűzők).* A férgek komplex életciklusába avatkoznak be, és így a kifejlett férget elpusztítják.

Jóllehet, a tiabendazolt széles spektrumú antihelmintikumként tartják számon, a szervezetbe jutva gyors metabolizációt szenved, amelynek során az inaktív, 5-hidroxi-tiabendazol keletkezik, így felezési ideje patkányokban csupán 11 perc. Ennek kivédése érdekében a *Merck* kutatói 5-ös helyzetben szubsztituált származékokat fejlesztettek ki, amelyek közül az 5-amino-tiabendazol és a 2-propil-N-[2-(tiazol-4-il)-benzimidazol-5-il]-karbamát (*kambendazol*) mutatott ígéretes aktivitást, lényegesen hosszabb felezési idővel. A *Smith Kline and French Laboratories* (*SKF*) kutatói rájöttek, hogy, ha a tiabendazol tiazol gyűrűjét tiokarbamátra cserélik, erős antihelmintikus hatású vegyület nyerhető. Ez vezetett az 5-butil-2-benzimidazolil-karbamát szerkezetű parbendazol előállításához. A *parbendazol* felfedezése ösztönözte a hatékonyabb benzimidazol antihelmintikumok kifejlesztését, számos gyógyszer jelent meg az állat- és humángyógyászatban. Mindezek a benzimidazol anthelmintikumok a *karbendazim* 5-ös helyzetben szubsztituált származékainak tekinthetők. A karbendazim növényvédő szerként használatos és nem rendelkezik féregűző hatással. Ezen fejlesztési folyamatoknak köszönhető a ma is leginkább alkalmazott albendazol, mebendazol és fenbendazol hatóanyagok megjelenése. Az újabb fejlesztések közül megemlítendő 2-fenoxi-származék *triklabendazol* (**1. ábra**). Több *pro-benzimidazol* is előállításra került, amelyek a szervezetbe kerülve a megfelelő biokémiai folyamatok során szabaddá teszik valamely aktív benzimidazolt. Ilyen a *benomil*, amely hidrolízis során karbendazimmá alakul, a *tiofanát, febantel* és netobimin ciklizálódnak a szervezetben, és benzimidazol-2-karbamát származékokká alakulnak [4].

A humán gyógyításban négy benzimidazol antihelmintikum került alkalmazásra: *albendazol, mebendazol, tiabendazol, triklabendazol.* Az állatgyógyászatban alkalmazzák az *albendazolt, fenbendazolt, flubendazolt, mebendazolt, oxfendazolt és a triklabendazolt* is [5–8].

Az antihelmintikus benzimidazolok (AHBi) számos képviselője az Európai-, Amerikai Gyógyszerkönyvben is hivatalos monográfiával rendelkezik, a hivatalos képviselőket az **1. táblázat**, a kémiai szerkezetet a **2. ábra** mutatja be [9,10].

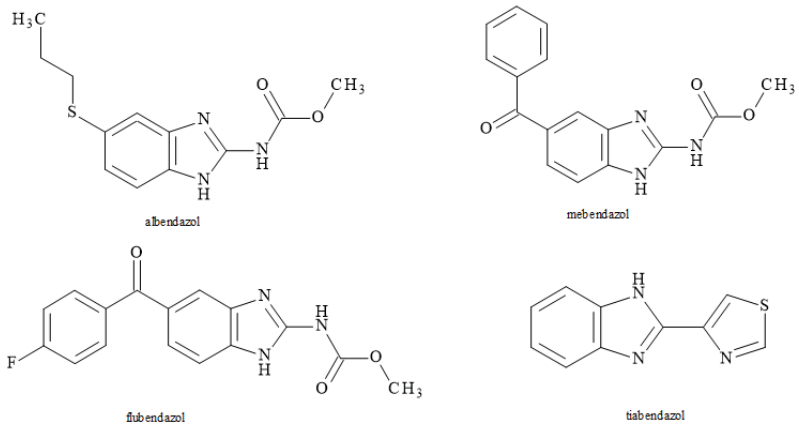
Az utóbbi évtizedben az AHBi potenciális újrapozicionált hatóanyagként szerepelnek daganatellenes szerekként is [11–15].

Előállítás

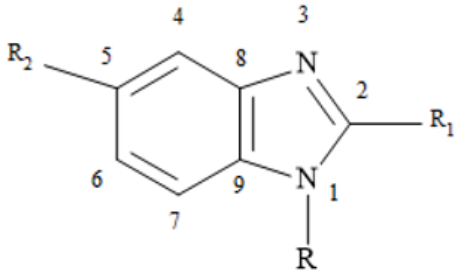
Az AHBi előállítását a mebendazol példáján szemléltetjük, amely vegyület előállítása 3,4-diamino-benzofenonból kiindulva, N-metoxikarbonil-S-metil-tioureával történik a **3.** á**bra** által bemutatott folyamat szerint [16].

Fizikai-kémiai tulajdonságok

Az AHBi-származékok fehér vagy halványsárga vegyületek, vízben oldhatatlanok. Az imidazolgyűrűnek köszönhetően gyengén bázikus karakterük van (*log K*≈10), erős savakkal jól kristályosodó sókat képeznek. A tiabendazol esetében ismeretesek a hidroklorid, szulfát és laktát sók,



1. ábra. A benzimidazol vázas antihelmintikumok



Hatóanyag	R	R_1	R_2	Fejlesztő cég
Phenzidol	-H	$-C_6H_5$	-H	ICI
Tiabendazol	-H	-4-tiazolil	-H	MSD
Cambendazol	-H	-4-tiazolil	-NHCOO*i*-Pr	MSD
Carbendazim	-H	-NHCOOMe	-H	duPont
Lobendazol	-H	-NHCOOEt	-H	SKF
Benomyl	-CONH*n*-Bu	-H	-H	duPont
Parbendazol	-H	-NHCOOMe	-*n*-Bu	SKF
Mebendazol	-H	-NHCOOMe	$-COC_6H_5$	Janssen
Flubendazol	-H	-NHCOOMe	$-COC_6H_4F$-4	Janssen
Cyclobendazol	-H	-NHCOOMe	$-COC_3H_5$	Janssen
Nocodazol	-H	-NHCOOMe	-CO-tien-2-il	Janssen
Fenbendazol	-H	-NHCOOMe	$-SC_6H_5$	Hoechst
Oxfendazol	-H	-NHCOOMe	$-SOC_6H_5$	Syntex
Albendazol	-H	-NHCOOMe	-S*n*-Pr	SKF
Oxibendazol	-H	-NHCOOMe	-O*n*-Pr	SKF
Luxabendazol	-H	-NHCOOMe	$-OSO_2C_6H_4F$-4	Hoechst
Triclabendazol	-H	-SMe	$-OC_6H_3Cl_2$-2,4	Ciba-Geigy
Ricobendazol	-H	-NHCOOMe	-SO*n*-Pr	Robert Young

Rövidítések: Et-etil, Bu-butil, Me-metil, Pr-propil,

2. ábra. A terápiában alkalmazott antihelmintikumok szerkezete

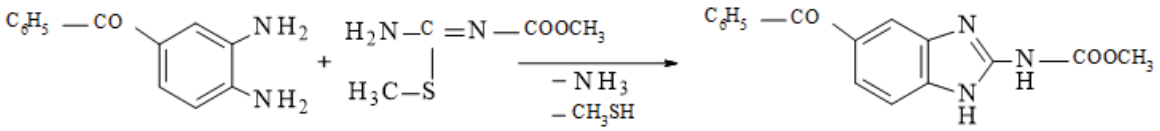
továbbá citrát, fumarát és szalicilát sók is, amelyek vízben kevésbé oldódnak. Az apoláros csoportok jelenléte miatt lipofil vegyületek (**2. táblázat**).

Az AHBi optikailag nem aktív vegyületek, ugyanakkor a tioéter csoportot tartalmazó *albendazol* és *fenbendazol,* valamint a karbonil-csoporttal rendelkező *flubendazol* prokirális vegyületek, amelyek metabolizmusuk során királis szulfoxidokat, illetve alkoholt képeznek [17]. Polimorfiára hajlamos anyagok [18].

Analitika

Az Európai Gyógyszerkönyv szerint azonosításuk elsődleges módszerei az infravörös spektroszkópia, illetve az olvadáspont meghatározása [9].

A tiabendazol cikkelyében azonosításra szolgál az *UV spektroszkópiás módszer* is, a vegyület két abszorpciós maximumot mutat 243 és 302 nm-en. A tiabendazol azonosítására *színreakció* is szerepel: sósavas oldatához para-feniléndiamint és cink port adva, majd ammóni-



3. ábra. A mebendazol előállítása

um-vas(III)-szulfátot elegyítve egy kékes-ibolya színeződés (*thionin*) keletkezik. A reakció mechanizmusát a **4. ábra** szemlélteti. A tiabendazol ugyancsak azonosítható a „rokon vegyületek" vizsgálatánál ismertetett vékonyréteg-kromatográfiás (VRK) **módszerrel** [9, 19].

A szakirodalom számos más módszert is leír a hatóanyagok azonosítására: nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (HPLC), gázkromatográfia, fluorometria, kolorimetria, polarográfia, tömegspektroszkópia, RAMAN-spekroszkópia, röntgen-diffrakció [20–23].

A vegyületek *tisztasági ellenőrzésében* nagy teret kap a „rokon vegyületek" meghatározása, ami elsősorban a szintézisnél képződő közti- és melléktermékekre, továbbá tárolási bomlástermékekre vonatkozhat. A szennyezésvizsgálatra általában nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (HPLC) van előírva UV detektálással. Például az *albendazol* cikkelyében 6, a mebendazol cikkelyében 7, képlettel és névvel felsorolt, bomlásból eredő potenciális szennyezőre vizsgálnak. A tiabendazol esetében a „rokon vegyületek" kimutatása VRK módszerrel történik, ahol az adszorbens réteg szilikagél, a mozgófázis víz-aceton-jégecet-toluol elegye (2,5/10/25/62,5; v/v/v/v) [9]. A tiabendazol jellegzetes szennyezése az o-fenilén-diamin.

1. táblázat: A gyógyszerkönyvi cikkellyel rendelkező és törzskönyvezett hatóanyagok

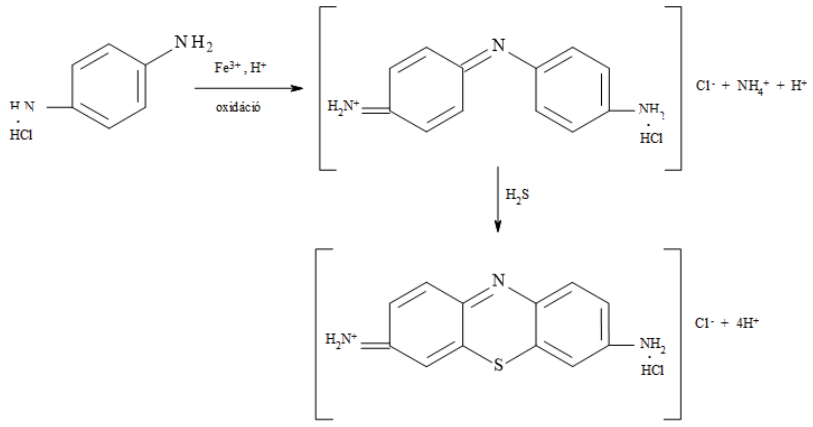
Hatóanyag	Európai Gyógyszerkönyvi vegyület	Egyesült Államok Gyógyszerkönyvi vegyület	Hazánkban humán/ állatgyógyászatban törzskönyvezett
Albendazol	Albendazolum	Albendazole	humán és állatgyógyászat
Fenbendazol	Fenbendazolum ad usum veterinarium	Fenbendazol	állatgyógyászat
Flubendazol	Flubendazolum	-	állatgyógyászat
Mebendazol	Mebendazolum	Mebendazole	humán és állatgyógyászat
Oxfendazol	Oxfendazolum ad usum veterinarium	Oxfendazole	állatgyógyászat
Triklabendazol	Triclabendazolum ad usum veterinarium	-	állatgyógyászat
Tiabendazol	Tiabendazolum	Thiabendazole	-

2. táblázat: Az antihelmintikus benzimidazolok sav-bázis tulajdonsága és lipofilitása [5]

Hatóanyag	pKa		logP	log D (pH=7)
	HA	BH+		
Albendazol	10,46	3,01	3,01	2,99
Flubendazol	9,17	3,4	3,4	3,37
Fenbendazol	9,59	4,06	3,33	-
Mebendazol	10,29	2,43	2,43	2,42
Oxfendazol	9,26	3,57	2,62	-
Triklabendatol	10,16	4,54	3,48	-
Tiabendazol	9,38	2,87	2,87	2,86

A tartalmi meghatározás nemvizes közegű bázisméréssel történik, jégecetes/hangyasavas közegben perklórsavas titrálással, potenciometrikus végpontjelzés mellett [9].

A mennyiségi meghatározást szolgáló szakirodalmi módszerek közül a leggyakrabban alkalmazott technika a HPLC, különböző detektálási módszerekkel. Az UV-detektálás mellett más hatékony technikákkal (pl. tömegspektrometria) való kapcsolást is gyakran alkalmaznak [24].



4. ábra. A tiabendazol thionin-reakciója

A kapilláris elektroforézis is több esetben alkalmazott módszer [25–26].

Hatásmechanizmus

Az AHBi hatásmechanizmusa azon alapszik, hogy a tubulin fehérjéhez kötődve gátolják annak polimerizációját, így a citoplazma fontos alkotóelemének, a mikrotubulusoknak a képződést. A benzimidazolok a szabad β-tubulinhoz kötődnek, és ezáltal megakadályozzák a tubulin polimerizációját, valamint lehetetlenné teszik a mikrotubulusokhoz kötődő glükóz felszívódását. Ennek az a következménye, hogy a féreg mozgásképtelenné válik, elpusztul, majd kiürül a szervezetből.

Fontos megjegyezni, hogy a benzimidazolok hatnak az emlősök sejtjeire is, de nagyobb affinitással rendelkeznek a férgekkel szemben *(szelektív toxicitás)*. Velük szemben szerzett rezisztencia ritkán alakul ki, ez leginkább a β-tubulinhoz való kötődés megváltozásán alapul [5–6, 27].

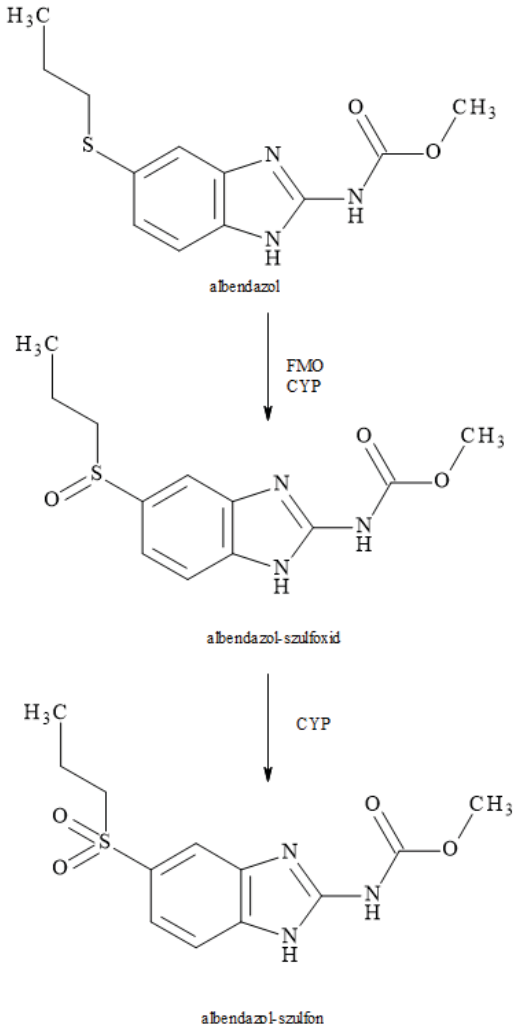
Szerkezet-hatás összefüggések

A benzimidazol szerkezet már önmagában is hordoz antihelmintikus és antimikrobiális hatást. Az antihelmintikus hatás feltétele az *1-es pozícióban lévő H atom* jelenléte, *metil-karbamát* csoport a *2-es* helyzetben, és egy *ortogonális szubsztituens az C_5 atomon*. Klóratom jelenléte a C_5-ön növeli a hatáserősséget, mert segít hozzákapcsolódni a β-tubulinhoz.

A C_5-ön nem szubsztituált vegyület (tiabendazol) gyorsan metabolizál (hidroxilezés), így a szervezetben hamar inaktiválódik [28].

Farmakokinetikai tulajdonságok

Az *albendazol* per os alkalmazást követően rosszul szívódik fel a tápcsatornából, szisztémás farmakológiai hatása erősödik a zsíros táplálékkal való együttadás esetén, amely



5. ábra. Az albendazol metabolizációja (rövidítések: FMO – flavin tartalmú monooxigenáz; CYP – citokróm P450)

kb. ötszörös mértékben fokozza a gyógyszer felszívódását. Az albendazol gyorsan elbomlik a first-pass metabolizmus során a májban, és rendszerint nem mutatható ki a plazmában. A fő metabolit az albendazol-szulfoxid, avagy *ricobendazol***,** amelyet farmakológiailag hatékony, aktív metabolitjának tekintenek a szisztémás szöveti fertőzések esetében. Az albendazol-szulfoxid felezési ideje 8,5 óra. Az albendazol-szulfoxid és anyagcseretermékei elsősorban az epével ürülnek, csak kis hányaduk jelenik meg a vizeletben. Nagy dózisú, hosszú időtartamú kezelés után a cisztákból történő kiürülés csak néhány hét után következik be [6, 29]. Az albendazol metabolikus átalakulási folyamatait az **5. ábra** szemlélteti.

A *mebendazol* gyomor-bélrendszerből való felszívódása rossz. Zsírok jelenléte javítja a felszívódást. Döntően a széklettel választódik ki, változatlan formában, a felszívódott mebendazol 2%-a távozik a vizelettel [5].

A *flubendazol* a biotranszformáció során hidrolizál, amit dekarboxiláció (hidrolizált flubendazol) és redukció (redukált flubendazol) követ. A flubendazol egy *prokirális* vegyület, a karbonil csoport sztereoszelektív redukálása révén, amely folyamat során a redukált (+)-flubendazol forma keletkezése kedvezményezett (**6. ábra**) [30].

A *tiabendazol* a vékonybélből jól és gyorsan szívódik fel, a májban nagymértékben metabolizálódik inaktív 5-hidroxi-származékká, a metabolitok vizelettel ürülnek a szervezetből [6, 31].

Az AHBi-at a CYP izoenzimek (CYP 1A2, 2D2 és 3A4) metabolizálják, ezért fontos a gyógyszer kölcsönhatások figyelembevétele enzimihibitor illetve -indukor gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén. Így a cimetidin, dexamethazon és praziquantel megnövelhetik a benzimidazolok idő-koncentráció görbe alatti területét, valamint felezési idejét, ugyanakkor a ritonavir, fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin és levamisol csökkentheti azok idő-koncentráció görbe alatti területét [32].

Az AHBi mellékhatásai

Az AHBi egymáshoz viszonyított mellékhatásprofilja csak kis különbségeket mutat. A nem kívánt mellékhatások: hányinger, gyomor-bél rendszeri tünetek és panaszok. A vegyületek ellenjavalltak terheseknek és 2 éven aluli gyermekeknek.

A tiabendazol esetében figyeltek meg nagyobb számú mellékhatást, az említetteken kívül ide tartozik a láz, hányás, hányinger, idegrendszeri tünetek, étvágytalanság, crystalluria, haematuria, vércukorszint emelkedése, máj- és veseműködési zavarok. Nagyfokú toxicitásának köszönhetően ma már csak jól megfontolt esetekben alkalmazzák a tiabendazolt [6].

Hatásspektrum, alkalmazás

Az *albendazol* hatásos ascariosisban, oxyuriasisban, strongyloidiasisban, trichuriasisban. A trichuriasis és a horogférgesség kezelésére egyszeri adagban jó hatásfokkal alkalmazható.

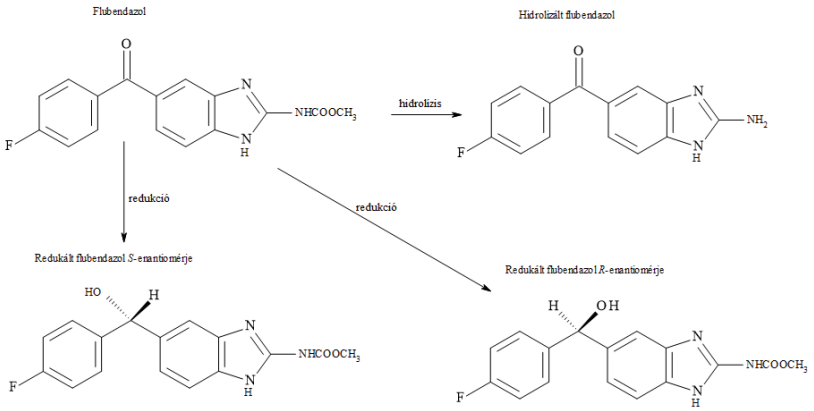
A *mebendazol* a leggyakrabban alkalmazott benzimidazol-származék. Az enterális fonalféreg-fertőzések közül enterobiasisban és trichuriasisban az elsőként választandó gyógyszer. Hatásos ascariosisban, ancylostomiaszisban. Alkalmazási köre kiterjed az enteralis és a larvaris cestoda fertőzések kezelésére is.

A *tiabendazol* a legtöbb bélben tartózkodó *Nematoda* ellen igen hatásos antihelmintikum. Larvicid és ovicid aktivitással is rendelkezik. Eredményesen alkalmazható: strongyloidiasisban, trichinosisban, visceralis larva migrans fertőzésben, cutan larva migrans helminthiasisban [6, 33].

A *fenbendazol* és *flubendazol* hatásszélessége a mebendazoléhoz hasonló, az állatgyógyászatban alkalmazzák [34–35].

Antihelmintikus benzimidazolok a daganatok kezelésében

Az utóbbi évtizedben a benzimidazol-karbamát szerkezetű antihelmintikumokat, így főként az *albendazolt, fenbendazolt, flubendazolt és mebendazolt* tumorellenes hatásukért is tanulmányozzák [36].



6. ábra. A flubendazol sztereoszelektív metabolizációja

A gyógyszer-újrapozícionálással – egy régi hatóanyagnak az eredeti alkalmazástól eltérő területen való hasznosításával – új értéket generálhatnak egy már létező gyógyszerből. Az AHBi potenciális újrapozicionált hatóanyagként szerepelnek olyan kutatásokban, amelyekben ezek lehetséges daganatellenes aktivitását vizsgálják. Tumorellenes hatásukat leggyakrabban a tubulin polimerizációjának megakadályozásával; apoptózis megindításával; G2/M sejtciklus leállításával; angiogenezis-gátlással; a glükóz-transzport károsításával fejtik ki [37].

Számos, daganatos sejtvonalakon (*paraganglioma, colorectalis* és hasnyál*mirigy stb.)* végzett tanulmány igazolja a hatóanyagok antiproliferatív tulajdonságait [38–41].

Az AHBi gyakran szinergikus hatást fejtenek ki a konvencionális kemoterapeutikomokkal. A tumorellenes szinergizmus létrejöhet a benzimidazolok és többek között a *temozolomid, fluorouracil, docetaxel, paclitaxel, gemcitabin, ciszplatin* és *trametinib* együttes adagolása révén. Ezáltal a hatóanyagcsoport fontos adjuváns lehet a hagyományos terápiára rezisztens esetekben [42–48].

Megemlítendő, hogy számos, állatmodelleken végzett tanulmány eredménye arra utal, hogy a benzimidazolok hosszabb teljes túlélést, valamint progressziómentes túlélést biztosítanak, másrészt bizonyos esetekben a tumornövekedés és áttétek képződését is gátolhatják [37].

Az AHBi tumorellenes hatásainak humán vizsgálatok által alátámasztott, a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékai nem tekinthetők elegendőnek, ugyanis azok főleg refrakter tumorral, vagy áttéttel rendelkező betegeken, illetve a hagyományos kezelési sémák kudarca esetén alkalmazták [49–52]. Nincs ugyanakkor elegendő információnk az AHBi hatásáról primer tumorok esetén.

Ezen hatóanyagcsoport biztonságosságát és jól tolerálhatóságát a több évtizedes alkalmazásuk bizonyította, ezért a rák elleni kombinációs terápiába bevezetve őket, jelentősen csökkenteni lehetne a hagyományos tumorellenes gyógyszerek dózisát, és ezáltal a súlyos mellékhatások megjelenésének esélyét.

A megfelelő tumorellenes hatás kifejtéséhez szükséges a jó biohasznosulás, amely megvalósítható hatóanyagot liposzómákba ágyazva, nanorészecskéhez kötve, vagy ciklodextrin-komplexek formájában alkalmazva [53–56].

A szerzők a téma után komolyabban érdeklődők figyelmébe ajánlják az AHBi tumorellenes potenciáljával kapcsolatok összefoglaló tanulmányokat, amelyek jó összegzést adnak a területen jelenleg rendelkezésre álló ismeretekről [37,57,58]

Következtetések

Az AHBi a féregellenes terápiában leggyakrabban használt szerek, amelyek széles hatásspektrummal rendelkeznek. Az antihelmintikus hatás létrejöttéhez elengedhetetlen a benzimidazol gyűrű N_1-es nitrogén atomjának protonálódása, a C_5-ös szubsztituens az alapvázhoz viszonyított ortogonális helyzete, valamint a C_2-es pozícióban lévő metil-karbamát csoport jelenléte.

Az AHBi különbözőképpen metabolizálódnak, alkalmazásuk fokozott óvatosságot igényel, máj- és vesebetegek esetén, valamint a lehetséges gyógyszer-kölcsönhatásokra is figyelni kell.

Ígéretes adjuvánsok a hagyományos tumorellenes kezelés mellett, mivel biztonságosak, így elérhető lehet a rendkívül toxikus rákellenes szerek dózisának csökkenése, ezáltal a mellékhatások gyakoriságának és súlyosságának csökkentése, vagyis a beteg életminőségének a javítása.

*Jelen tanulmány az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztálya és a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kara által biztosított támogatás keretén belül készült (nr.*106.2/2020.)

Irodalom

1. Bansal Y, Silakari O. The therapeutic journey of benzimidazoles: a review. Bioorganic & medicinal chemistry. 2012 Nov 1;20(21):6208–36.
2. Boiani M, González M. Imidazole and benzimidazole derivatives as chemotherapeutic agents. Mini reviews in medicinal chemistry. 2005 Apr 1;5(4):409–24.
3. Pathare B, Bansode T. Review – biological active benzimidazole derivatives. Results in Chemistry. 2021 Jan 1;3:100200.
4. Sharma S, Anand N. Benzimidazoles. In Pharmacochemistry Library 1997 Jan 1 (Vol. 25, pp. 195–238). Elsevier.
5. Block JH, Beale JM – Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Twelfth Edition, Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2011, Beale JM – Antihelmintics, p 224–227.
6. Gyires K, Fürst Zs – A farmakológia alapjai, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2011, p 1050–1052.
7. Shaharyar M, Mazumder A. Benzimidazoles: A biologically active compounds. Arabian Journal of Chemistry. 2017 Feb 1;10:S157–73.
8. Verma N, Gupta A, Soni D, Gupta JK. International Journal of Modern Pharmaceutical Research. JMPR 2021, 5(3), 167–197
9. European Pharmacopoeia 10th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2021.
10. United States Pharmacopoeia 44th – National Formulary 39 United States Pharmacopoeia Convencion INC., Rockville Md., 2021.

11. Son DS, Lee ES, Adunyah SE. The antitumor potentials of benzimidazole anthelmintics as repurposing drugs. Immune Network. 2020 Aug;20(4).
12. Florio R, Carradori S, Veschi S, Brocco D, Di Genni T, Cirilli R, Casulli A, Cama A, De Lellis L. Screening of Benzimidazole-Based Anthelmintics and Their Enantiomers as Repurposed Drug Candidates in Cancer Therapy. Pharmaceuticals. 2021 Apr;14(4):372.
13. Hamilton G, Rath B. Repurposing of anthelminthics as anticancer drugs. Oncomedicine. 2017;2:142–9.
14. Chai JY, Jung BK, Hong SJ. Albendazole and mebendazole as anti-parasitic and anti-cancer agents: an update. The Korean Journal of Parasitology. 2021 Jun;59(3):189.
15. Guerini AE, Triggiani L, Maddalo M, Bonù ML, Frassine F, Baiguini A, Alghisi A, Tomasini D, Borghetti P, Pasinetti N, Bresciani R. Mebendazole as a candidate for drug repurposing in oncology: An extensive review of current literature. Cancers. 2019 Sep;11(9):1284.
16. Vardanyan R, Hruby V. Synthesis of essential drugs. Elsevier; 2006 Mar 10. p 583–584.
17. Nobilis M, Vybíralová Z, Křížová V, Kubíček V, Soukupová M, Lamka J, Szotáková B, Skálová L. Sensitive chiral high-performance liquid chromatographic determination of anthelmintic flubendazole and its phase I metabolites in blood plasma using UV photodiode-array and fluorescence detection: Application to pharmacokinetic studies in sheep. Journal of Chromatography B. 2008 Dec 1;876(1):89–96
18. Garbuio AQ, Hanashiro T, Markman BE, Fonseca FL, Perazzo FF, Rosa PC. Evaluation and study of mebendazole polymorphs present in raw materials and tablets available in the Brazilian pharmaceutical market. J. Appl. Pharm. Sci. 2014 Nov;4:1–7..
19. Ogasawara Y, Ishii K, Togawa T, Tanabe S. Determination of trace amounts of sulphide in human red blood cells by high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection after derivatization with p-phenylenediamine and iron (III). Analyst. 1991 Jan 1;116(12):1359–63.
20. Tejada-Casado C, del Olmo-Iruela M, García-Campaña AM, Lara FJ. Green and simple analytical method to determine benzimidazoles in milk samples by using salting-out assisted liquid-liquid extraction and capillary liquid chromatography. Journal of Chromatography B. 2018 Aug 1;1091:46–52.
21. Fresnais M, Muck A, Majewsky M, Statz B, Krausert S, Benzel J, Castel D, Le Dret L, Pfister S, Haefeli WE, Burhenne J. Rapid and sensitive drug quantification in tissue sections using matrix assisted laser desorption ionization-ion mobility-mass spectrometry profiling. Journal of the American Society for Mass Spectrometry. 2020 Jan 23;31(3):742–51.
22. Chaudhary MK, Prajapati P, Srivastava K, Silva KF, Joshi BD, Tandon P, Ayala AP. Molecular interactions and vibrational properties of ricobendazole: Insights from quantum chemical calculation and spectroscopic methods. Journal of Molecular Structure. 2021 Apr 15;1230:129889.
23. Tejada-Casado C, Moreno-González D, del Olmo-Iruela M, García-Campaña AM, Lara FJ. Coupling sweeping-micellar electrokinetic chromatography with tandem mass spectrometry for the therapeutic monitoring of benzimidazoles in animal urine by dilute and shoot. Talanta. 2017 Dec 1;175:542–9.
24. Xu N, Dong J, Yang Y, Liu Y, Yang Q, Ai X. Development of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry method with modified QuEChERS extraction for the quantification of mebendazole and its metabolites, albendazole and its metabolites, and levamisole in edible tissues of aquatic animals. Food chemistry. 2018 Dec 15;269:442–9.
25. Hancu G, Toncean A, Podar D, Sarkany A, Drăguț C, Barabás E. Simultaneous determination of anthelmintic drugs by capillary electrophoresis using cyclodextrins as buffer additives. SN Applied Sciences. 2019 May;1(5):1–7.
26. Tejada-Casado C, Moreno-González D, Lara FJ, García-Campaña AM, del Olmo-Iruela M. Determination of benzimidazoles in meat samples by capillary zone electrophoresis tandem mass spectrometry following dispersive liquid–liquid microextraction. Journal of Chromatography A. 2017 Mar 24;1490:212–9.
27. Katiyar SK, Gordon VR, McLaughlin GL, Edlind TD. Antiprotozoal activities of benzimidazoles and correlations with beta-tubulin sequence. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1994 Sep;38(9):2086–90.
28. Yadav G, Ganguly S. Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review. European journal of medicinal chemistry. 2015 Jun 5;97:419–43.
29. Stuchikova LR, Matouskova P, Vokral I – Metabolism of albendazole, ricobendazole and fubendazole in Haemonchus contortus adults: Sex differences, resistance-related differences and the identification of new metabolites, IJP: Drugs and Drug Resistance, 2018, 8(1):50–58
30. Kubíček V, Skálová L, Skarka A, Králová V, Holubová J, Štěpánková J, Šubrt Z, Szotáková B. Carbonyl Reduction of Flubendazole in the Human Liver: Strict Stereospecificity, Sex Difference, Low Risk of Drug Interactions. Frontiers in pharmacology. 2019 May 28;10:600.
31. Spasov AA, Smirnova LA, Iezhitsa IN, Sergeeva SA, Ozerov AA. Pharmacokinetics of benzimidazole derivatives. Voprosy meditsinskoi khimii. 2002 May 1;48(3):233–58.
32. Pawluk SA, Roels CA, Wilby KJ, Ensom MH. A review of pharmacokinetic drug–drug interactions with the anthelmintic medications albendazole and mebendazole. Clinical pharmacokinetics. 2015 Apr;54(4):371–83.
33. ***Memomed 2021 (ediția 27), Editura Universitară, București 2021.
34. Crotch-Harvey L, Thomas LA, Worgan HJ, Douglas JL, Gilby DE, McEwan NR. The effect of administration of fenbendazole on the microbial hindgut population of the horse. Journal of equine science. 2018;29(2):47–51.
35. O'Neill M. Characterization of the effects of flubendazole, a benzimidazole anthelmintic, on filarial nematodes. McGill University (Canada); 2016.
36. Aguayo-Ortiz R, Cano-González L, Castillo R, Hernández-Campos A, Dominguez L. Structure-based approaches for the design of benzimidazole-2-carbamate derivatives as tubulin polymerization inhibitors. Chemical biology & drug design. 2017 Jul;90(1):40–51.
37. Son DS, Lee ES, Adunyah SE. The antitumor potentials of benzimidazole anthelmintics as repurposing drugs. Immune Network. 2020 Aug;20(4).

38. Florio R, Carradori S, Veschi S, Brocco D, Di Genni T, Cirilli R, Casulli A, Cama A, De Lellis L. Screening of Benzimidazole-Based Anthelmintics and Their Enantiomers as Repurposed Drug Candidates in Cancer Therapy. Pharmaceuticals. 2021 Apr;14(4):372.
39. Hanušová V, Skálová L, Králová V, Matoušková P. The effect of flubendazole on adhesion and migration in SW480 and SW620 colon cancer cells. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents). 2018 May 1;18(6):837–46.
40. Chen H, Weng Z, Xu C. Albendazole suppresses cell proliferation and migration and induces apoptosis in human pancreatic cancer cells. Anticancer Drugs. 2020 Jun;31(5):431–439
41. Lin S, Yang L, Yao Y, Xu L, Xiang Y, Zhao H, Wang L, Zuo Z, Huang X, Zhao C. Flubendazole demonstrates valid antitumor effects by inhibiting STAT3 and activating autophagy. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2019 Dec;38(1):1–3.
42. Florio R, Veschi S, di Giacomo V, Pagotto S, Carradori S, Verginelli F, Cirilli R, Casulli A, Grassadonia A, Tinari N, Cataldi A. The benzimidazole-based anthelmintic parbendazole: a repurposed drug candidate that synergizes with gemcitabine in pancreatic cancer. Cancers. 2019 Dec;11(12):2042.
43. Simbulan-Rosenthal CM, Dakshanamurthy S, Gaur A, Chen YS, Fang HB, Abdussamad M, Zhou H, Zapas J, Calvert V, Petricoin EF, Atkins MB. The repurposed anthelmintic mebendazole in combination with trametinib suppresses refractory NRASQ61K melanoma. Oncotarget. 2017 Feb 21;8(8):12576.
44. Chen C, Ding Y, Liu H, Sun M, Wang H, Wu D. Flubendazole Plays an Important Anti-Tumor Role in Different Types of Cancers. International journal of molecular sciences. 2022 Jan;23(1):519.
45. Rushworth LK, Hewit K, Munnings-Tomes S, Somani S, James D, Shanks E, Dufès C, Straube A, Patel R, Leung HY. Repurposing screen identifies mebendazole as a clinical candidate to synergise with docetaxel for prostate cancer treatment. Br J Cancer. 2020 Feb;122(4):517–527.
46. Zhang F, Li Y, Zhang H, Huang E, Gao L, Luo W, Wei Q, Fan J, Song D, Liao J, Zou Y, Liu F, Liu J, Huang J, Guo D, Ma C, Hu X, Li L, Qu X, Chen L, Yu X, Zhang Z, Wu T, Luu HH, Haydon RC, Song J, He TC, Ji P. Anthelmintic mebendazole enhances cisplatin's effect on suppressing cell proliferation and promotes differentiation of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Oncotarget. 2017 Feb 21;8(8):12968–12982.
47. Kipper FC, Silva AO, Marc AL, Confortin G, Junqueira AV, Neto EP, Lenz G. Vinblastine and antihelmintic mebendazole potentiate temozolomide in resistant gliomas. Invest New Drugs. 2018 Apr;36(2):323–331.
48. Simbulan-Rosenthal CM, Dakshanamurthy S, Gaur A, Chen YS, Fang HB, Abdussamad M, Zhou H, Zapas J, Calvert V, Petricoin EF, Atkins MB, Byers SW, Rosenthal DS. The repurposed anthelmintic mebendazole in combination with trametinib suppresses refractory NRASQ61K melanoma. Oncotarget. 2017 Feb 21;8(8):12576–12595.
49. Pourgholami MH, Szwajcer M, Chin M, Liauw W, Seef J, Galettis P, Morris DL, Links M. Phase I clinical trial to determine maximum tolerated dose of oral albendazole in patients with advanced cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2010 Feb;65(3):597–605.
50. Nygren P, Larsson R. Drug repositioning from bench to bedside: tumour remission by the antihelmintic drug mebendazole in refractory metastatic colon cancer. Acta Oncol. 2014 Mar;53(3):427–8.
51. Dobrosotskaya IY, Hammer GD, Schteingart DE, Maturen KE, Worden FP. Mebendazole monotherapy and long-term disease control in metastatic adrenocortical carcinoma. Endocr Pract. 2011 May-Jun;17(3):e59–62.
52. Morris DL, Jourdan JL, Pourgholami MH. Pilot study of albendazole in patients with advanced malignancy. Effect on serum tumor markers/high incidence of neutropenia. Oncology. 2001;61(1):42–6.
53. Rodrigues LN, Tavares AC, Ferreira BT, Reis AK, Katiki LM. Inclusion complexes and self-assembled cyclodextrin aggregates for increasing the solubility of benzimidazoles. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2019 Nov 25;55.
54. Priotti J, Baglioni MV, García A, Rico MJ, Leonardi D, Lamas MC, Márquez MM. Repositioning of anti-parasitic drugs in cyclodextrin inclusion complexes for treatment of triple-negative breast cancer. AAPS PharmSciTech. 2018 Nov;19(8):3734–41.
55. Alavi SE, Shahmabadi HE. Anthelmintics for drug repurposing: Opportunities and challenges. Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ. 2021 May;29(5):434.
56. Esfahani MK, Islam N, Cabot PJ, Izake EL. Development of Thiabendazole-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles for Cancer Therapy. ACS Biomaterials Science & Engineering. 2021 May 30. Online ahead of print.
57. Nath J, Paul R, Ghosh SK, Paul J, Singha B, Debnath N. Drug repurposing and relabeling for cancer therapy: Emerging benzimidazole antihelminthics with potent anticancer effects. Life Sci. 2020 Oct 1;258:118189.
58. García-Rubiño ME, Lozano-López C, Kawano DF, Eifler-Lima VL, von Poser GL, Campos JM. Imidazoles and benzimidazoles as tubulin-modulators for anti-cancer therapy. Curr Med Chem. 2015;22(11):1312–23.