



Разработка состава и технологии суспензии для приема внутрь на основе твердой дисперсии албендазола

Ю. И. Тихомирова¹✉, Н. О. Карабинцева¹, В. И. Евсеенко², Е. С. Метелева²,
А. В. Душкин², М. В. Зеликман²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России). 630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химии твердого тела и механохимии» Сибирского отделения Российской академии наук (ИХТТМ СО РАН). 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, д. 18

✉ Контактное лицо: Тихомирова Юлия Игоревна. E-mail: yulya.tikhomirova.93@bk.ru

ORCID: Ю. И. Тихомирова – <https://orcid.org/0009-0008-5066-678X>;

Н. О. Карабинцева – <https://orcid.org/0009-0007-1159-2776>;

В. И. Евсеенко – <https://orcid.org/0000-0002-0686-3099>;

Е. С. Метелева – <https://orcid.org/0000-0002-6255-5381>;

А. В. Душкин – <https://orcid.org/0000-0003-0269-4651>;

М. В. Зеликман – <https://orcid.org/0000-0001-8706-5840>.

Статья поступила: 03.06.2024

Статья принята в печать: 05.02.2025

Статья опубликована: 07.02.2025

Резюме

Введение. Применение метода механохимического синтеза для получения твердых дисперсий (ТД) албендазола (АЛБ) позволило увеличить его антигельминтную активность и биодоступность, а также снизить токсичность, в связи с чем актуальным является вопрос разработки состава и технологии доступного отечественного лекарственного препарата на основе ТД АЛБ в рациональной лекарственной форме (ЛФ).

Цель. Разработка и фармакотехнологическое исследование суспензии для приема внутрь на основе ТД АЛБ, полученной механохимическим твердофазным синтезом.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись субстанция АЛБ, сухой экстракт солодки (ЭС) и их ТД, полученные механохимическим твердофазным синтезом в массовом соотношении 1:5, 1:10 и 1:20 при продолжительности механической обработки 2 часа, 8 часов и 16 часов. В качестве вспомогательных веществ использованы вещества, разрешенные для медицинского применения. Исследование растворимости АЛБ из ТД оценивали по содержанию АЛБ в водной среде методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Изучение свойств ТД и полученных ЛФ было проведено в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) XV издания.

Результаты и обсуждение. Технологические свойства ТД существенно не изменяются в зависимости от массового соотношения лекарственного вещества (ЛВ) и носителя и времени их механообработки, вследствие чего определяющим фактором выбора оптимальной ТД для разработки ЛФ является значение растворимости АЛБ в воде. Использование метода влажного гранулирования и добавление к ТД наполнителя, стабилизатора и консерванта позволяет получить порошки для приготовления суспензии с удовлетворительными технологическими характеристиками.

Заключение. В ходе исследования были изучены технологические характеристики ТД АЛБ с ЭС, полученных механохимическим твердофазным синтезом, а также определена оптимальная ТД с точки зрения наибольшей растворимости АЛБ в воде. Были подобраны вспомогательные вещества, разработан состав суспензии, восстановленной из гранул ТД АЛБ, с оптимальными технологическими параметрами. Проведены фармакотехнологические исследования суспензий на основе ТД АЛБ.

Ключевые слова: албендазол, экстракт солодки, твердые дисперсии, суспензия

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Н. О. Карабинцева, А. В. Душкин спланировали эксперимент. Ю. И. Тихомирова, В. И. Евсеенко, Е. С. Метелева, М. В. Зеликман проводили запланированные исследования. Ю. И. Тихомирова, Н. О. Карабинцева проводили обработку и интерпретацию результатов исследования. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Для цитирования: Тихомирова Ю. И., Карабинцева Н. О., Евсеенко В. И., Метелева Е. С., Душкин А. В., Зеликман М. В. Разработка состава и технологии суспензии для приема внутрь на основе твердой дисперсии албендазола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):82–91. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1841>

Development of the composition and technology of suspension for oral administration based on a solid dispersion of albendazole

Yulia I. Tikhomirova¹✉, Natalia O. Karabintseva¹, Veronica I. Evseenko², Elizaveta S. Meteleva², Alexander V. Dushkin², Maxim V. Zelikman²

¹ Novosibirsk State Medical University. 52, Krasny prospekt str., Novosibirsk, 630091, Russia

² Federal State Budgetary Establishment of Science Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ISSCM SB RAS). 18, Kutateladze str., Novosibirsk, 630090, Russia

✉ **Corresponding author:** Yulia I. Tikhomirova. **E-mail:** yulya.tikhomirova.93@bk.ru

ORCID: Yulia I. Tikhomirova – <https://orcid.org/0009-0008-5066-678X>;
Natalia O. Karabintseva – <https://orcid.org/0009-0007-1159-2776>;
Veronica I. Evseenko – <https://orcid.org/0000-0002-0686-3099>;
Elizaveta S. Meteleva – <https://orcid.org/0000-0002-6255-5381>;
Alexander V. Dushkin – <https://orcid.org/0000-0003-0269-4651>;
Maxim V. Zelikman – <https://orcid.org/0000-0001-8706-5840>.

Received: 03.06.2024

Accepted: 05.02.2025

Published: 07.02.2025

Abstract

Introduction. The use of the method of mechanochemical synthesis to obtain solid dispersions (SD) of albendazole (ALB) has allowed increasing its anthelmintic activity and bioavailability, as well as reducing its toxicity, and therefore the issue of developing the composition and technology of an affordable domestic drug based on SD of ALB in a rational dosage form (DF) is relevant.

Aim. Development and pharmacotechnological study of suspension for oral administration based on TD ALB obtained by mechanochemical solid-phase synthesis.

Materials and methods. The objects of the study were ALB substance (ALB), licorice dry extract (LE) and their SD obtained by mechanochemical solid-phase synthesis in a mass ratio of 1:5, 1:10 and 1:20, with a mechanical treatment duration of 2 hours, 8 hours and 16 hours. Substances approved for medical use are used as excipients. The study of the solubility of ALB from SD was evaluated by the content of ALB in an aqueous medium using high-performance liquid chromatography. The study of the properties of SD and the obtained DF was carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (SP RF) XV edition.

Results and discussion. The technological properties of SD do not change significantly depending on the mass ratio of medicinal substance (MS) to the carrier and the time of their machining, as a result of which the determining factor in choosing the optimal SD for the development of a DF is the value of the solubility of ALB in water. The use of the wet granulation method and the addition of a filler, stabilizer and preservative to the SD make it possible to obtain powders for the preparation of a suspension with satisfactory technological characteristics.

Conclusion. During the study, the technological characteristics of SD ALB with LE obtained by mechanochemical solid-phase synthesis were studied, and the optimal SD was determined from the point of view of the highest solubility of ALB in water. Excipients were selected, the composition of the suspension restored from SD ALB granules with optimal technological parameters was developed. Pharmacotechnological studies of suspensions based on SD ALB were conducted.

Keywords: albendazole, licorice extract, solid dispersions, suspension

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Natalia O. Karabintseva, Alexander V. Dushkin planned the experiment. Yulia I. Tikhomirova, Veronica I. Evseenko. Elizaveta S. Metelev, Maxim V. Zelikman carried out the planned research. Yulia I. Tikhomirova, Natalia O. Karabintseva processed and interpreted the research results. All authors took part in the discussion of the results and writing the text of the article.

For citation: Tikhomirova Yu. I., Karabintseva N. O., Evseenko V. I., Meteleva E. S., Dushkin A. V., Zelikman M. V. Development of the composition and technology of suspension for oral administration based on a solid dispersion of albendazole. *Drug development & registration*. 2025;14(1):82–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1878>

ВВЕДЕНИЕ

Проблема паразитарных заболеваний, таких как описторхоз, остается значительной медицинской и социальной проблемой во многих регионах мира, особенно в странах с высоким уровнем рыболовства и употребления сырых или недостаточно обработанных рыб и моллюсков. По данным Всемирной организации здравоохранения, описторхоз является одним из наиболее распространенных гельминтозов у человека [1, 2]. Несмотря на существующие методы лечения и профилактики описторхоза, проблема продолжает оставаться актуальной из-за развития резистентности паразитов к существующим препаратам, побочных эффектов при их применении, а также недостаточной эффективности в связи с их низкой растворимостью в воде. В этом плане интерес представляет албендазол (АЛБ) (рисунок 1) – противогельминтный препарат широкого спектра действия, обладающий в том числе и описторхоцидным действием [3]. В настоящее время из 12 зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов (ЛП) албендазола только 4 отечественного производства и выпускаются они только в форме таблеток, покрытых оболочкой¹. Таким образом, выбор лекарственных форм (ЛФ) ограничен, что снижает, безусловно, комфорт лечения пациентов и персонализированный характер фармакотерапии. Разработка ЛФ с оптимизированными биофармацевтическими свойствами АЛБ для лечения описторхоза является актуальной.

Перспективным направлением изменения растворимости и биодоступности активной фармацевтической субстанции является метод введения фармацевтических субстанций в твердые дисперсии (ТД) посредством механохимического твердофазного синтеза. Было установлено, что при совместном механохимическом воздействии лекарственного вещества (ЛВ) и носителя происходит разупорядочение твердой фазы ЛВ, молекулярное диспергирование ЛВ в избыток твердой фазы комплексообразователей с образованием твердых растворов либо межмолекулярных комплексов [5]. Формирование более прочных комплексов в твердой фазе приводит к повышению или снижению растворимости ЛВ [7, 11]. Применение метода механохимического синтеза для получения ТД АЛБ позволило увеличить его биодоступность и антигельминтную активность, а также снизить его токсичность в действующих дозах [4, 11–13, 16].

В качестве комплексообразователя для получения ТД использован сухой экстракт солодки (ЭС), что обусловлено его основным активным компонентом – глицирризиновой кислотой (ГК) (рисунок 1), свойства которой как носителя многократно изучались [5–9,

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.minzdrav.gov.ru/default.aspx>. Ссылка активна на 03.06.2024.

15]. Установлено, что ГК обладает способностью повышать растворимость включенных соединений, при этом увеличивая их мембранную проницаемость. В ходе проведенных ранее исследований была обоснована возможность применения ЭС в качестве полимера для получения ТД антигельминтных препаратов, показана их повышенная эффективность и снижение токсических свойств [5–9, 14, 15]. ГК обладает противовоспалительной, антиоксидантной и гепатопротекторной активностью [10]. Отсутствие корреляции между проявлением перечисленных эффектов и массовым содержанием ЭС при получении ТД АЛБ способствует увеличению его антигельминтной активности посредством повышения растворимости, что позволяет разработать ЛФ АЛБ для лечения описторхоза с повышенной биодоступностью.

В качестве ЛФ была выбрана суспензия, восстановленная из гранул, поскольку для нее характерны следующие преимущества: высокая фармакологическая активность, простота получения, портативность, устойчивость при хранении по сравнению с жидкими ЛФ, удобство приема. Гранулы для суспензии получали на основе ТД АЛБ с ЭС, что обеспечивало высокую биодоступность АЛБ и реализацию необходимых требований к выбранной ЛФ.

Цель исследования: разработка и фармакотехнологическое исследование суспензии для приема внутрь на основе ТД АЛБ, полученной механохимическим твердофазным синтезом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Субстанция АЛБ (Wuhan Dasen Biotechnology Co. Ltd.), солодки (корень) экстракт сухой (содержание глицирризиновой кислоты 26,3 %, ТУ 10.89.3-016-20997969-2020, ООО «Вистерра», Россия). Образцы ТД АЛБ и ЭС, полученные механохимическим твердофазным синтезом в массовых соотношениях 1:5, 1:10 и 1:20 при продолжительности механической обработки 2 часа, 8 часов и 16 часов.

Исследование высвобождения АЛБ из ТД оценивали по содержанию АЛБ в водной среде методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ацетонитрил / ацетатный буфер рН 3,4, 40/60, скорость потока 1 мл/мин, объем пробы 5 мкл, детектирование при 300 нм) с помощью жидкостного хроматографа Agilent 1200 Series (Agilent Technologies, Германия). Навеску ТД (из расчета 0,01 г по основному веществу) растворяли в 5 мл воды в течение 3 ч при 37 °С в шейкере при 200 об/мин. Далее раствор центрифугировали в течение 5 мин при 12000 об/мин и фильтровали. Навеску для стандартного образца растворяли в диметилсульфоксиде.

Характер поверхности частиц исходных субстанций и их ТД исследованы методом сканирующей электронной микроскопии с помощью электронного микроскопа ТМ-1000 (Hitachi, Япония) с системой микроанализа.

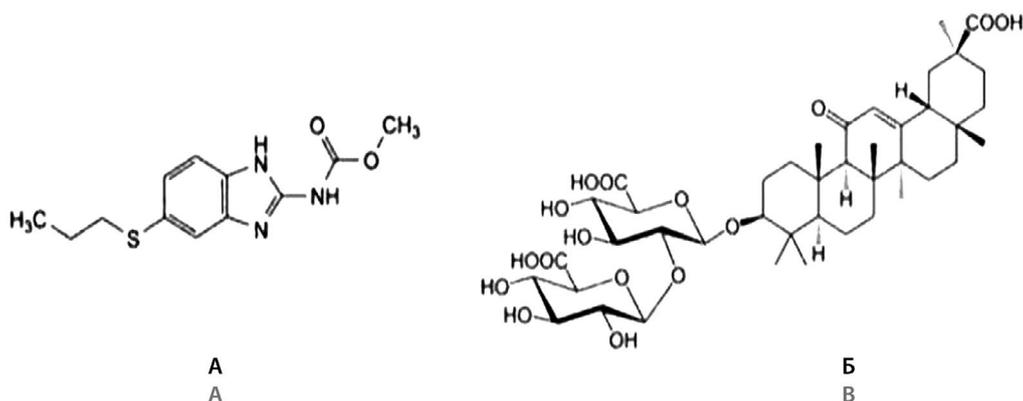


Рисунок 1. Структурные формулы лекарственных средств:

А – албендазол; **Б** – глицирризиновая кислота

Figure 1. Structural formulas of drugs:

A – albendazole; **B** – glycyrrhizic acid

Технологические свойства образцов ТД оценивали по общепринятым фармакопейным методикам. Для прогнозирования изменения сыпучести ТД был использован расчет коэффициента прессуемости и коэффициента Хауснера, так как методика определения скорости сыпучести через отверстие для ТД затруднена. Для коэффициента прессуемости и коэффициента Хауснера использовалась общепринятая шкала сыпучести¹, приведенная в таблице 1.

Таблица 1. Шкала сыпучести

Table 1. Flowability scale

Коэффициент прессуемости, % Compressibility factor, %	Характеристика сыпучести Characteristics of flowability	Коэффициент Хауснера Hausner coefficient
1–10	Отличная Excellent	1,00–1,11
11–15	Хорошая good	1,12–1,18
16–20	Приемлемая Acceptable	1,19–1,25
21–25	Удовлетворительная Satisfactory	1,26–1,34
26–31	Слабая Weak	1,35–1,45
32–37	Плохая Bad	1,46–1,59
Более 38 More 38	Очень плохая Very bad	Более 1,60 More 1,60

¹ Фармакопея Евразийского экономического союза. Доступно по: https://sudact.ru/law/reshenie-kollegii-evraziiskoi-ekonomicheskoi-komissii-ot-11082020_5/farmakopeia/ Ссылка активна на 03.06.2024.

Формулы расчета индексов:

Коэффициент Хауснера (*H*):

$$H = \frac{P_y}{P}$$

Коэффициент прессуемости (*J*):

$$J = \frac{100 \cdot (P_y - P)}{P_y}$$

где P_y – насыпная плотность после уплотнения; P – насыпная плотность до уплотнения.

В качестве вспомогательных веществ использовали спирт этиловый 95%-й (ГОСТ 5962-2013), метилцеллюлозу (ГОСТ 33310-2015), камедь ксантановую (ГОСТ 33333-2015), натрия бензоат (ГОСТ 32777-2014), глюкозу (ГОСТ Р 70295-2022), воду очищенную (ФС.2.2.0020).

Модельные смеси гранул получали последовательным смешиванием необходимого количества ТД и вспомогательных веществ до получения однородной смеси, далее увлажняли гранулирующей жидкостью (ГЖ). Количество ГЖ было подобрано экспериментально. Полученную увлажненную массу пропускали через сито-гранулятор с диаметром отверстий 3 мм, высушивали при температуре 25–27 °С в течение 30 мин. Далее проводили регрануляцию. Технологические характеристики экспериментальных образцов гранул и суспензий для приема внутрь анализировали на момент получения. Модельные суспензии анализировали в соответствии с ГФ РФ XV изд., ОФС.1.4.1.0014 «Суспензии»². Результаты исследования обработаны методами первичной и вторичной статистической обработки данных.

² Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> Ссылка активна на 03.06.2024.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью разработки состава и технологии суспензии для приема внутрь были изучены технологические свойства субстанций АЛБ, сухого ЭС и их ТД, полученных в разных массовых соотношениях и при разном времени механообработки. Оценка таких технологических характеристик, как фракционный состав, сыпучесть, угол естественного откоса и насыпная плотность, необходима для научно обоснованного выбора рационального режима механохимической обработки для получения ТД и определения степени необходимости корректирования их технологических свойств в разработке ЛФ на их основе.

Исследование фракционного состава продемонстрировало, что вследствие мелкодисперсного состава сухого ЭС при всех исследуемых режимах механохимического воздействия в ТД АЛБ обеспечивается сравнительно схожее высокое содержание частиц с размером от 0,2 до 0,1 мм и составляет до 80 % от

общей массы навески порошка. Данные, полученные в ходе ситового анализа, свидетельствуют о том, что массовое соотношение ЭС к основному веществу АЛБ существенно не влияет на степень однородности в отношении фракционного состава ТД (рисунок 2).

Одной из важнейших операций в технологическом процессе получения гранул для приготовления суспензии для приема внутрь является дозирование, для которого необходимы оптимальные технологические свойства – сыпучесть и насыпная плотность материала, для заполнения первичной упаковки. Вследствие продолжительной механической обработки ТД АЛБ с ЭС в шаровой мельнице на поверхности частиц ТД было выявлено образование выступов и шероховатостей, возникновение микротрещин (рисунок 3), а также увеличение удельной поверхности в связи с уменьшением размера частиц. Перечисленные факторы, в свою очередь, повышают межчастичное трение и затрудняют перемещение

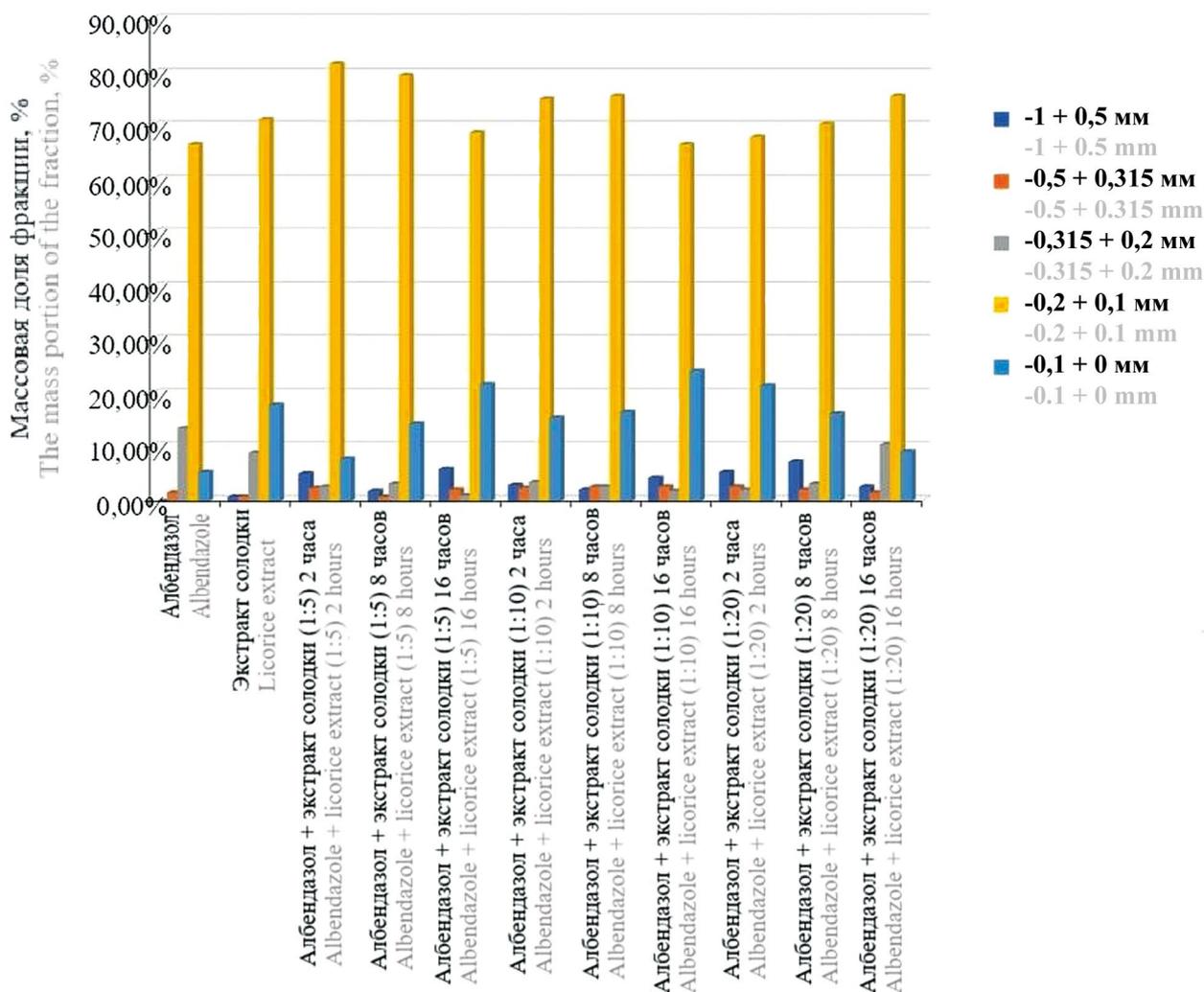


Рисунок 2. Фракционный состав албендазола, сухого экстракта солодки и их твердых дисперсий
Figure 2. The fractional composition of alendazole, dry licorice extract and their solid dispersions

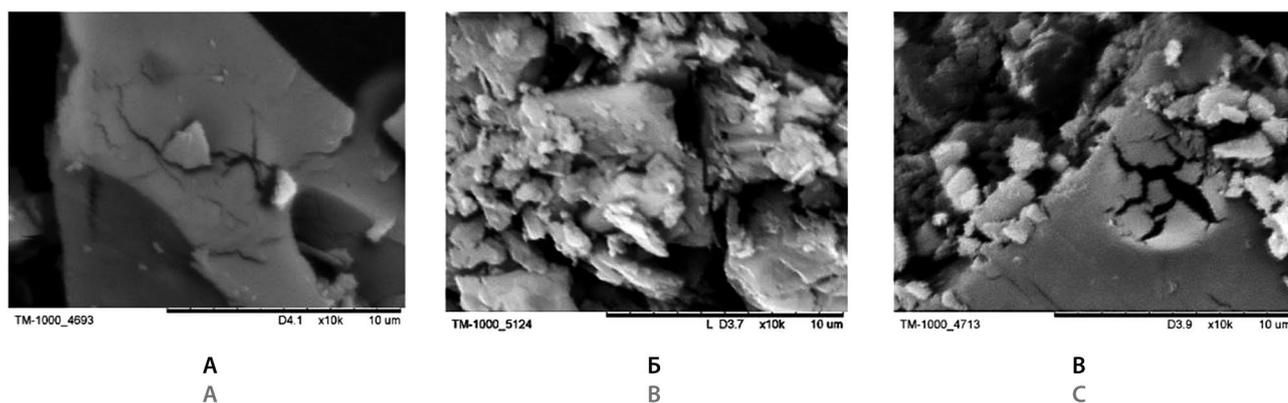


Рисунок 3. Электронно-микроскопические фотографии:

А – экстракт солодки до механохимической обработки; **Б** – исходная субстанция албендазола; **В** – твердая дисперсия албендазола с экстрактом солодки (1 : 20) 2 ч (увеличение $\times 10\,000$)

Figure 3. Electron microscopic photographs:

A – licorice extract before mechanochemical treatment; **B** – the starting substance of albendazole; **C** – solid dispersion of albendazole with licorice extract (1 : 20) 2 h (magnification $\times 10\,000$)

частиц относительно друг друга. Данный процесс, по всей вероятности, приводит к снижению насыпной плотности изучаемых ТД и обуславливает снижение у них такой важной технологической характеристики, как сыпучесть.

Результаты изучения технологических свойств исходных субстанций АЛБ, ЭС и их ТД представлены в таблице 2.

По результатам исследования сыпучести было установлено, что субстанция АЛБ обладает «слабой» сыпучестью, сухой ЭС обладает «отличной» сыпучестью. При анализе данных было выявлено, что массовое соотношение основного вещества к носителю и продолжительность механообработки не оказывают значительного влияния на сыпучесть ТД АЛБ с ЭС.

Таким образом, для решения проблемы плохой сыпучести ТД АЛБ с ЭС, а также снижения пылящих свойств ТД было предложено проведение направленного укрупнения частиц и придания им более правильной формы посредством влажной грануляции.

В связи с тем, что технологические свойства ТД АЛБ с ЭС существенно не изменяются в зависимости от массового соотношения лекарственного вещества и носителя и времени их механообработки, определяющим фактором для дальнейшего выбора ТД будет являться значение растворимости АЛБ в воде из состава ТД (рисунок 4).

При исследовании растворимости АЛБ из состава ТД установлено, что наибольшее значение растворимости у образца ТД АЛБ с ЭС с массовым соотношением 1 : 20 и при 8 ч механообработки составляет 45,5 мг/л, что превышает растворимость АЛБ из субстанции в 61 раз. Таким образом, по совокупности вышеизложенных результатов технологических опре-

делений и значений растворимости АЛБ для дальнейшей разработки ЛФ была выбрана ТД АЛБ + ЭС 1 : 20 8 ч.

На следующем этапе исследования с добавлением вспомогательных веществ были получены модельные составы гранул для восстановленных суспензий, которые отличались между собой выбором стабилизатора-загустителя (таблица 3). Экстракт солодки, который присутствует в составе ТД в качестве носителя для основного действующего вещества АЛБ, благодаря своим органолептическим свойствам (сладковатому вкусу и запаху), предположительно, может решить проблему корригирования вкуса. В качестве ГЖ использовали спирт этиловый 95%-й, который обеспечивает необходимую смачиваемость ингредиентов, уменьшение пылеобразования при растирании смеси, а также сравнительно быстрое время высыхания гранулята. В качестве индифферентного наполнителя была использована глюкоза, а стабилизаторов – природный пищевой загуститель камедь ксантановая и метилцеллюлоза. С целью увеличения срока хранения разработанных гранул в качестве консерванта был предложен натрия бензоат.

Проведение влажной грануляции позволило получить равномерные гранулы с хорошей сыпучестью, что обеспечивает равномерность распределения фармацевтических субстанций для данной ЛФ.

Модельные гранулы анализировали по показателям «описание», «размер частиц», «сыпучесть», «угол естественного откоса» в соответствии с требованиями ГФ XV (таблица 4). По результатам анализа состав № 1 и состав № 2 имеют удовлетворительные технологические характеристики.

Таблица 2. Технологические характеристики албендазола, сухого экстракта солодки и их твердых дисперсий
Table 2. Technological characteristics of albendazole, dry licorice extract and their solid dispersions

№	Вещество / твердая дисперсия Substance / solid dispersion	Режим механо-обработки Mechanical processing mode	Насыпная плотность до уплотнения, г/мл ($n = 3, X_{cp.} \pm \Delta x$) Bulk density before compaction, g/ml ($n = 3, X_{av.} \pm \Delta x$)	Насыпная плотность после уплотнения, г/мл ($n = 3, X_{cp.} \pm \Delta x$) Bulk density after compaction, g/ml ($n = 3, X_{av.} \pm \Delta x$)	Коэффициент прессуемости, % Compressibility factor, %	Коэффициент Хауснера Hausner coefficient
1	Албендазол Albendazole	Без обработки Without processing	0,37 ± 0,03	0,51 ± 0,04	28	1,38
2	Экстракт солодки Licorice Extract	Без обработки Without processing	0,69 ± 0,02	0,74 ± 0,03	3,45	1,07
3	Албендазол + экстракт солодки (1:5) Albendazole + licorice extract (1:5)	2 часа 2 hours	0,68 ± 0,04	0,79 ± 0,03	12,96	1,16
		8 часов 8 hours	0,62 ± 0,03	0,72 ± 0,04	14,7	1,16
		16 часов 16 hours	0,69 ± 0,03	0,72 ± 0,04	3,7	1,04
4	Албендазол + экстракт солодки (1:10) Albendazole + licorice extract (1:10)	2 часа 2 hours	0,60 ± 0,02	0,65 ± 0,03	7,69	1,08
		8 часов 8 hours	0,62 ± 0,04	0,73 ± 0,03	15,7	1,18
		16 часов 16 hours	0,69 ± 0,03	0,72 ± 0,02	3,7	1,04
5	Албендазол + экстракт солодки (1:20) Albendazole + licorice extract (1:20)	2 часа 2 hours	0,71 ± 0,01	0,76 ± 0,03	6,25	1,07
		8 часов 8 hours	0,69 ± 0,03	0,74 ± 0,04	6,0	1,07
		16 часов 16 hours	0,56 ± 0,01	0,69 ± 0,02	19,4	1,23

Примечание. $X_{cp.}$ – выборочное среднее; Δx – ошибка среднего.

Note. $X_{av.}$ – sample average; Δx – the error of the average.

Таблица 3. Составы гранул для приготовления суспензии
Table 3. Compositions of granules for preparation of suspension

Функциональное назначение вещества Functional purpose of the substance	Состав № 1 Composition № 1	Состав № 2 Composition № 2
Действующее вещество Active substance	Твердая дисперсия АЛБ + ЭС (1:20) 8 ч Solid dispersion ALB + LE (1:20) 8 h	Твердая дисперсия АЛБ + ЭС (1:20) 8 ч Solid dispersion ALB + LE (1:20) 8 h
Наполнитель, корригент вкуса Filler, flavor corrector	Глюкоза Glucose	Глюкоза Glucose
Связывающее вещество Stabilizer (Thickener)	Камедь ксантановая Xanthan gum	Метилцеллюлоза Methylcellulose
Консервант Preservative	Бензоат натрия Sodium Benzoate	Бензоат натрия Sodium Benzoate
Гранулирующая жидкость Granulating liquid	Спирт этиловый 95%-й Ethyl alcohol 95 %	Спирт этиловый 95%-й Ethyl alcohol 95 %

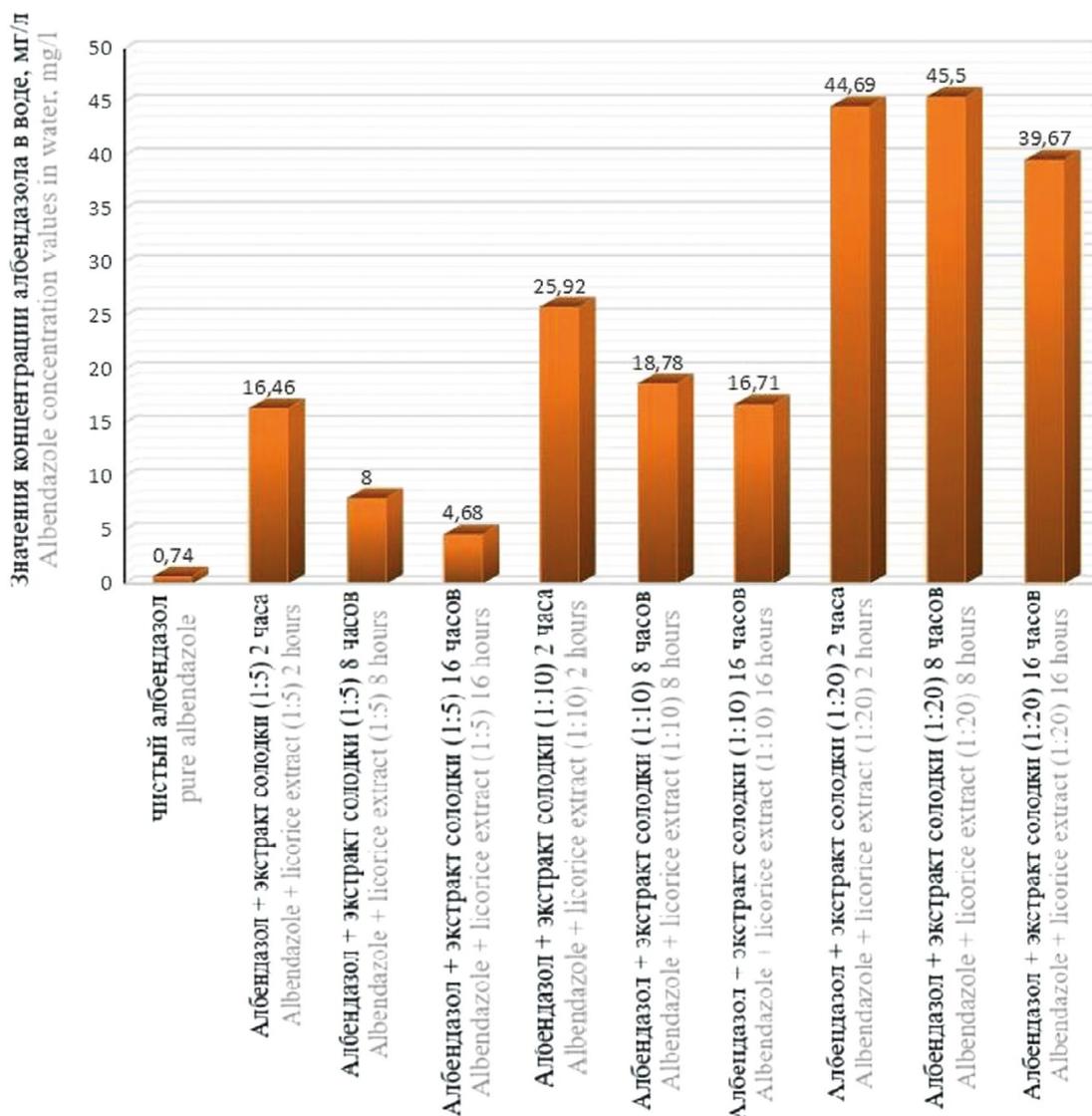


Рисунок 4. Концентрация албендазола в воде в чистом виде и в составе твердых дисперсий

Figure 4. The concentration of albendazole in pure water and in the composition of solid dispersions

Таблица 4. Показатели качества модельных гранул для приготовления суспензии

Table 4. Quality indicators of the model granules for suspension preparation

Показатели Indicators	Состав № 1 Composition № 1	Состав № 2 Composition № 2
Описание Description	Однородные гранулы светло-коричневого цвета Homogeneous granules of light brown color	
Размер гранул Granules size	До 300 мкм Up to 300 μm	До 300 мкм Up to 300 μm
Сыпучесть, г/с ($n = 3, X_{cp.} \pm \Delta x$) Flowability, g/s ($n = 3, X_{av.} \pm \Delta x$)	5 ± 0,5	5 ± 0,5
Угол естественного откоса, ° ($n = 3, X_{cp.} \pm \Delta x$) Angle of natural slope, ° ($n = 3, X_{cp.} \pm \Delta x$)	40 ± 2	42 ± 2
Время диспергирования, мин ($n = 3, X_{cp.} \pm \Delta x$) Dispersion time, min ($n = 3, X_{co.} \pm \Delta x$)	2 ± 0,5	3 ± 0,5

Таблица 5. Показатели качества суспензий ТД АЛБ (на момент получения)

Table 5. Quality indicators of suspensions (at the time of receipt)

Показатели Indicators	Состав № 1 Composition № 1	Состав № 2 Composition № 2
Описание Description	Светло-коричневая жидкость с однородно распределенными в ней частицами, с характерным запахом экстракта солодки A light brown liquid with uniformly distributed particles in it, with a characteristic odor of licorice extract	Светло-коричневая жидкость с неоднородно распределенными в ней крупными частицами, с характерным запахом экстракта солодки A light brown liquid with irregularly distributed large particles in it, with a characteristic odor of licorice extract
Размер частиц твердой фазы Particle size of the solid phase	До 100 мкм Up to 100 µm	>100 мкм >100 µm
Время ресуспендирования Resuspending time	5 с 5 s	>1 мин >1 min
Время выпадения осадка Precipitation time	>3 мин >3 min	<2 мин Наблюдаются агрегаты и агломераты частиц дисперсной фазы <2 min Aggregates and agglomerates of dispersed phase particles are observed

На следующем этапе исследования путем смешивания с водой были получены модельные суспензии. Результаты изучения технологических свойств суспензий для приема внутрь представлены в таблице 5. По итогам анализа было установлено, что состав № 2 имеет неудовлетворительные характеристики по показателям «описание», «размер частиц твердой фазы», «время ресуспендирования» и «время выпадения осадка». Состав № 1 с использованием камеди ксантановой в качестве стабилизатора обладает удовлетворительными технологическими характеристиками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования было проведено сравнение технологических характеристик ТД АЛБ с ЭС, полученных в разных массовых соотношениях основного вещества и носителя и при разном времени механообработки. Определена оптимальная ТД АЛБ с ЭС, в которой растворимость АЛБ из состава ТД многократно превышает таковую по сравнению с субстанцией. Разработан состав и технология получения суспензии на основе гранул ТД АЛБ. В качестве стабилизатора суспензии использована камедь ксантановая.

В перспективе дальнейших исследований лежит необходимость изучения биофармацевтических показателей, а также стабильности суспензии ТД АЛБ в условиях долгосрочных испытаний.

Таким образом, ТД АЛБ с ЭС, полученная механохимическим способом, в виде суспензии позволит создать лекарственный препарат для перорального приема для фармакотерапии описторхоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бибик О. И. Описторхоз – актуальная проблема здравоохранения (обзор и анализ проблемы). *Российский паразитологический журнал*. 2020;14(4):38–49. DOI: 10.31016/1998-8435-2020-14-4-38-49.
2. Плотникова Е. Ю., Баранова Е. Н. Описторхоз: осложнения и проблемы лечения. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018;(3):14–18.
3. Саакова К. А., Мирзоева Р. К., Селецкая В. В. Современные противогельминтные препараты. *Евразийский союз ученых*. 2020;76(5):51–54. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2020.5.76.928.
4. Чистяченко Ю. С., Душкин А. В., Хвостов М. В., Жукова Н. А., Толстикова Т. Г., Белоусов А. И., Пахарукова М. Ю., Катохин А. В., Мордвинов В. А., Халиков С. С. Перспективный противоописторхозный препарат на основе албендазола. *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями*. 2014;15:339–342.
5. Душкин А. В., Метелева Е. С., Толстикова Т. Г., Хвостов М. В., Поляков Н. Э., Ляхов Н. З. Супрамолекулярные системы доставки молекул лекарственных веществ на основе водорастворимых растительных метаболитов. Физико-химические, фармакологические свойства и особенности механохимического получения. *Химия в интересах устойчивого развития*. 2019;27:233–244.
6. Душкин А. В., Метелева Е. С., Толстикова Т. Г., Хвостов М. В., Долгих М. П., Толстикова Г. А. Комплексообразование фармаконов с глицирризиновой кислотой – путь создания препаратов повышенной эффективности. *Химия в интересах устойчивого развития*. 2010;18:517–525.
7. Халиков С. С., Евсеенко В. И., Варламова А. И., Халиков М. С., Ильин М. М., Метелева Е. С., Архипов И. А. Получение комплексных антигельминтных препаратов методами механохимии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2023;2:44–52. DOI: 10.17513/mjpf.13512. DOI: 10.17513/mjpf.13512.
8. Su X., Wu L., Hu M., Dong W., Xu M., Zhang P. Glycyrrhizic acid: A promising carrier material for anticancer therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;95:670–678. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.123.

- Selyutina O. Yu., Polyakov N. E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;559:271–279. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
- Толстикова Г. А., Балтина Л. А., Гранкина В. П. Солодка: биоразнообразии, химия, применение в медицине. Новосибирск: Академическое издательство «Гео»; 2007. 307 с.
- Khalikov S. S., Khalikov M. S., Meteleva E. S., Guskov S., Evseenko V. I., Dushkin A. V., Buranbaev V. S., Fazlaev G., Galimova Z. K., Galiullina A. M. Mechanochemical Modification of the Properties of Anthelmintic Preparations. *Chemistry for Sustainable Development*. 2011;19(6):699–703.
- Душкин А. В., Чистяченко Ю. С., Халиков М. С., Халиков С. С., Архипов И. А., Гламаздин И. И., Одолевская И. М., Ляхов Н. З. Противопаразитарное средство на основе альбендазола и способ его использования для лечения кишечных гельминтозов млекопитающих. Патент РФ на изобретение № RU 2546535. 10.04.2015. Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2546535C1_20150410. Ссылка активна на 29.10.2024.
- Душкин А. В., Метелева Е. С., Ляхов Н. З., Чистяченко Ю. С., Халиков С. С., Толстикова Т. Г., Хвостов М. В., Баев Д. С., Жукова Н. А., Мордвинов В. А., Катохин А. В., Пахарукова М. Ю. Композиция на основе албендазола с противоописторхозной фармакологической активностью. Патент РФ на изобретение № RU 2545797. 10.04.2015. Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2545797C1_20150410. Ссылка активна на 29.10.2024.
- Архипов И. А., Варламова А. И., Халиков С. С., Садов К. М., Душкин А. В. Влияние механохимической технологии на антигельминтную эффективность супрамолекулярных комплексов фенбендазола с экстрактом солодки. *Российский паразитологический журнал*. 2020;14(1):70–74. DOI: 10.31016/1998-8435-2020-14-1-70-74.
- Dushkin A. V., Tolstikova T. G., Khvostov M. V., Tolstikov G. A. Complexes of Polysaccharides and Glycyrrhizic Acid with Drug Molecules – Mechanochemical Synthesis and Pharmacological Activity. In: Karunaratne D. N., editor. *The Complex World of Polysaccharides*. London: IntechOpen; 2012. P. 573–602. DOI: 10.5772/48182.
- Варламова А. И., Халиков С. С., Метелева Е. С., Евсеенко В. И., Халиков М. С., Архипов И. А. Эффективность комплексных твердых дисперсий антигельминтиков при экспериментальном трихинеллезе. *Российский паразитологический журнал*. 2023;17(1):142–150. DOI: 10.31016/1998-8435-2023-17-1-142-150.
- Dushkin A. V., Meteleva E. S., Tolstikova T. G., Khvostov M. V., Polyakov N. E., Lyakhov N. Z. Supramolecular Systems for the Delivery of the Molecules of Medicinal Substances Based on Water-Soluble Plant Metabolites. Physicochemical, Pharmacological Properties and the Features of Mechanochemical Preparation. *Chemistry for sustainable development*. 2019;27:233–244. (In Russ.)
- Dushkin A. V., Meteleva E. S., Tolstikova G. V., Khvostov V. I., Dolgikh M. P., Tolstikov G. A. Complexation of pharmaceuticals with glycyrrhizic acid – a way to create drugs of increased effectiveness. *Chemistry for sustainable development*. 2010;18:517–525. (In Russ.)
- Khalikov S. S., Evseenko V. I., Varlamova A. I., Khalikov M. S., Ilin M. M., Meteleva E. S., Arkhipov I. A. Preparation of complex anthelmintic drugs by methods of mechanochemistry. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2023;2:44–52. (In Russ.) DOI: 10.17513/mjpf.13512.
- Su X., Wu L., Hu M., Dong W., Xu M., Zhang P. Glycyrrhizic acid: A promising carrier material for anticancer therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;95:670–678. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.123.
- Selyutina O. Yu., Polyakov N. E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;559:271–279. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
- Tolstikov G. A., Baltina L. A., Grankina V. P. Licorice: biodiversity. chemistry. application in medicine. Novosibirsk: Akademicheskoe izdatel'stvo «Geo»; 2007. 307 p. (In Russ.)
- Khalikov S. S., Khalikov M. S., Meteleva E. S., Guskov S., Evseenko V. I., Dushkin A. V., Buranbaev V. S., Fazlaev G., Galimova Z. K., Galiullina A. M. Mechanochemical Modification of the Properties of Anthelmintic Preparations. *Chemistry for Sustainable Development*. 2011;19(6):699–703.
- Dushkin A. V., Chistyachenko Yu. S., Khalikov M. S., Khalikov S. S., Arkhipov I. A., Glamazdin I. I., Odoevskaya I. M., Lyakhov N. Z. Antiparasitic agent for based on albendazole and a method of its use for the treatment of intestinal helminthiasis of mammals. Patent RUS № 2546535. 10.04.2015. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2546535C1_20150410. Accessed: 29.10.2024. (In Russ.)
- Dushkin A. V., Meteleva E. S., Lyakhov N. Z., Chistyachenko Yu. S., Khalikov S. S., Tolstikova T. G., Khvostov M. V., Baev D. S., Zhukova N. A., Mordvinov V. A., Katohin A. V., Pakharukova M. Yu. Composition based on albendazole with antiopisthorchiasis pharmacological activity. Patent RUS № 2545797, 10.04.2015. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2545797C1_20150410. Accessed: 29.10.2024. (In Russ.)
- Arkhipov I. A., Varlamova A. I., Khalikov S. S., Sadov K. M., Dushkin A. V. The Influence of Mechanochemical Technology on Anthelmintic Efficacy of Supramolecular Complexes of Fenbendazole with Licorice Extract. *Russian Journal of Parasitology*. 2020;14(1):70–74. (In Russ.) DOI: 10.31016/1998-8435-2020-14-1-70-74.
- Dushkin A. V., Tolstikova T. G., Khvostov M. V., Tolstikov G. A. Complexes of Polysaccharides and Glycyrrhizic Acid with Drug Molecules – Mechanochemical Synthesis and Pharmacological Activity. In: Karunaratne D. N., editor. *The Complex World of Polysaccharides*. London: IntechOpen; 2012. P. 573–602. DOI: 10.5772/48182.
- Varlamova A. I., Khalikov S. S., Meteleva E. S., Evseenko V. I., Khalikov M. S., Arkhipov I. A. The efficacy of complex solid dispersions of anthelmintics against experimental trichinellosis. *Russian Journal of Parasitology*. 2023;17(1):142–150. (In Russ.) DOI: 10.31016/1998-8435-2023-17-1-142-150.

REFERENCES

- Bibik O. I. Opisthorchosis is a topical health problem (problem overview and analysis). *Russian Journal of Parasitology*. 2020;14(4):38–49. (In Russ.) DOI: 10.31016/1998-8435-2020-14-4-38-49.
- Plotnikova E. Yu., Baranova E. N. Opisthorchosis: complications and problems of treatment. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018;(3):14–18. (In Russ.)
- Saakova K. A., Mirzoeva R. K., Seleckaya V. V. Modern anthelmintic preparations. *Eurasian Union of Scientists*. 2020;76(5):51–54. (In Russ.) DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2020.5.76.928.
- Chistyachenko Y. S., Dushkin A. V., Khvostov M. V., Zhukova N. A., Tolstikova T. G., Belousov A. I., Paharukova M. Yu., Katokhin A. V., Mordvinov V. A., Khalikov S. S. A promising antiopisthorchiasis drug based on albendazole. *Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami*. 2014;15:339–342. (In Russ.)