

Исследование стабильности твердых дисперсий албендазола, полученных механохимическим твердофазным синтезом

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

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Проблема фармакотерапии описторхоза остается актуальной вследствие ограниченного выбора противоописторхозных лекарственных препаратов и их низких биофармацевтических характеристик. Использование механохимического метода для получения твердых дисперсий (ТД) албендазола (АЛБ) со вспомогательными веществами позволяет увеличить его растворимость в воде и снизить токсичность. Изучение стабильности ТД АЛБ в процессе хранения является актуальной задачей в дальнейшей разработке лекарственной формы (ЛФ) на их основе.

Ц е л ь . Исследование стабильности твердых дисперсий албендазола, полученных механохимическим твердофазным синтезом.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Объектами исследования были ТД АЛБ с арабиногалактаном (АГ) и экстрактом солодки (ЭС) в качестве комплексообразователей, в различных массовых соотношениях и с различной продолжительностью механообработки. Стабильность ТД АЛБ изучена методом «ускоренного старения» при температуре 40 °С в течение 6 месяцев. Контроль стабильности осуществляли в 3 временных точках (0, 3 и 6 мес соответственно) по параметру «описание» и содержанию АЛБ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Р е з у л ь т а т ы . Изучены качественные и количественные параметры стабильности ТД АЛБ в процессе хранения. Содержание основного действующего вещества в конечной точке контроля во всех исследуемых образцах составляет не менее 97 % относительно начального состава. На основании правила Вант-Гоффа был рассчитан коэффициент соответствия, предполагаемый срок годности для ТД АЛБ и температура хранения, позволяющая обеспечить установленный срок годности.

З а к л ю ч е н и е . ТД АЛБ с АГ и ТД АЛБ с ЭС, полученные механохимическим методом, стабильны в течение 182 сут экспериментального хранения, что соответствует 728 сут (2 годам) в естественных условиях. Полученные данные свидетельствуют о высокой стабильности исследуемых ТД АЛБ и могут быть использованы в дальнейшей разработке лекарственных форм на их основе.

Ключевые слова: албендазол, твердые дисперсии, механохимический метод, стабильность.

Образец цитирования: Тихомирова Ю.И., Карабинцева Н.О., Метелева Е.С., Евсеенко В.И., Душкин А.В., Зеликман М.В. Исследование стабильности твердых дисперсий албендазола, полученных механохимическим твердофазным синтезом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(2):44-53. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-44-53

Поступила в редакцию 04.03.2025
Прошла рецензирование 19.03.2025
Принята к публикации 27.03.2025

Автор, ответственный за переписку
Тихомирова Юлия Игоревна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: yulya.tikhomirova.93@bk.ru

Received 04.03.2025
Revised 19.03.2025
Accepted 27.03.2025

Corresponding author
Yulia I. Tikhomirova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: yulya.tikhomirova.93@bk.ru

A study of the stability of solid dispersions of albendazole obtained by mechanochemical solid-phase synthesis

Yu.I. Tikhomirova¹, N.O. Karabintseva¹, E.S. Meteleva², V.I. Evseenko², A.V. Dushkin², M.V. Zelikman²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Pharmacological treatment of opisthorchiasis remains the relevant challenge due to the limited choice of drugs against opisthorchiasis and their unsatisfactory biopharmaceutical properties. The use of the mechanochemical method for obtaining solid dispersions (SDs) of albendazole (ALB) with excipients allows to increase its water-solubility and decrease toxicity. Investigation of the stability of SDs of ALB during long-term storage is a relevant objective of the further development of SDs of ALB-based dosage forms.

Aim. A study of the stability of SDs of ALB obtained by mechanochemical solid-phase synthesis.

Materials and methods. The objects of the study were SDs of ALB with arabinogalactan (AG) and licorice extract (LE) as complexing agents in various mass ratios and at different machining duration. The stability of SDs of ALB was studied by the method of accelerated ageing at 40°C for 6 months. Stability control was carried out at 3 time points (0, 3 and 6 months, respectively) based on the description parameter and the ALB content that was measured using high-performance liquid chromatography.

Results. The qualitative and quantitative parameters of the stability of SDs of ALB during storage were studied. The content of the main active substance at the end point for all studied samples is not less than 97% relative to the parent composition. Based on the van't Hoff's rule, the concordance coefficient, the expected shelf life for SDs of ALB and the storage temperature allowing to ensure the estimated shelf life were calculated.

Conclusion. SDs of ALB with AG and SDs of ALB with LE obtained by mechanochemical solid-phase synthesis are stable for 182 days of experimental storage, which corresponds to 728 days under natural conditions. The data obtained indicate high stability of the studied SDs of ALB and can be used in further development of dosage forms based on them.

Keywords: albendazole, solid dispersions, mechanochemical method, stability.

Citation example: Tikhomirova Yu.I., Karabintseva N.O., Meteleva E.S., Evseenko V.I., Dushkin A.V., Zelikman M.V. A study of the stability of solid dispersions of albendazole obtained by mechanochemical solid-phase synthesis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(2):44-53. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-44-53

ВВЕДЕНИЕ

Описторхоз остается одной из важнейших современных социально-медицинских проблем в мире. Заболевание характеризуется длительным течением, частыми осложнениями и развитием рецидивных форм [1]. В настоящее время выбор лекарственных препаратов (ЛП) для лечения описторхоза ограничен, что в значительной степени снижает комфортность фармакотерапии, повышает риск формирования резистентности у паразитов, а также возникновения побочных эффектов вследствие низких биофармацевтических характеристик противоописторхозных препаратов [2]. Все вышеперечисленное обуславливает актуальность поиска новых улучшенных методов лечения и эффективных препаратов, обладающих противоописторхозным действием.

INTRODUCTION

Currently, opisthorchiasis remains one of the significant social and medical challenges around the world. The disease is characterized by long-term course, frequent complications, and the development of relapsing variants [1]. To date, the choice of medicines for opisthorchiasis treatment is limited, which decreased seriously the tolerability of drug therapy, increased the risk of resistance of pathogens as well as an emergence of side effects because of unsatisfactory biopharmaceutical properties of medicines for opisthorchiasis therapy [2]. All the above mentioned demand the urgency of search for novel improved methods of therapy and effective drugs against opisthorchiasis.

Hence, the studies that were carried out at the Institute of Solid State Chemistry and Mechano-

В этом плане представляют интерес научные исследования, проводимые в Институте химии твердого тела и механохимии (ИХТТМ) (Новосибирск), направленные на совершенствование (модификацию) уже существующих средств для лечения описторхоза. В частности, использование механохимического метода для получения твердых дисперсий (ТД) албендазола (АЛБ) со вспомогательными веществами, такими как растительные сапонины и полисахариды, которые способны образовывать межмолекулярные комплексы и мицеллы. Данный процесс совместной механообработки компонентов приводит к увеличению растворимости активной фармацевтической субстанции (АФС) в воде и снижению ее токсических свойств [3–7]. Было установлено, что ТД АЛБ с арабиногалактаном (АГ) и ТД АЛБ с экстрактом солодки (ЭС), полученные механохимическим твердофазным методом, проявляют повышенную растворимость в воде по сравнению с исходным лекарственным веществом и являются перспективными комбинациями с точки зрения разработки лекарственной формы (ЛФ) отечественного противоописторхозного препарата с улучшенными биофармацевтическими свойствами [8–11].

Разработка ЛФ включает в себя установление стабильности в процессе хранения, так как данные по исследованию стабильности лекарственных средств (ЛС) позволяют производителю подобрать условия, обеспечивающие его стабильность, включая оптимальный состав вспомогательных веществ, систему упаковки, рекомендации по хранению и сроку годности ЛС¹.

Таким образом, выявление качественных и количественных изменений, произошедших в процессе хранения в ТД АЛБ, полученных механохимическим твердофазным синтезом, является необходимым аспектом для успешного создания ЛФ на их основе, подбора оптимального режима хранения и прогнозирования сроков годности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование стабильности твердых дисперсий албендазола, полученных механохимическим твердофазным синтезом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали АФС АЛБ (Wuhan Dasen Biotechnology Co., Ltd., Китай), белый или беловатый

химический (ISSCM) (Novosibirsk) and were focused on modification of already-existing medicines for anti-opisthorchiasis therapy are promising. In particular, the use of the mechanochemical method for obtaining solid dispersions (SDs) of albendazole (ALB) with excipients such as saponins and polysaccharides having the ability to form intermolecular complexes and micelles. This process of joint mechanical processing of components leads to an increase in water-solubility of the active pharmaceutical substance (APS) and a decrease in its toxic properties [3–7]. It was found that SDs of ALB with arabinogalactan (AG) and SDs of ALB with licorice extract (LE) obtained by the mechanochemical solid-phase method exhibit increased water-solubility compared to the parent pharmaceutical substance and are promising in terms of the development of a dosage form of the domestic preparation against opisthorchiasis with advanced biopharmaceutical properties [8–11].

Development of a dosage form includes determination of storage stability as the medicine testing data allow to select conditions ensuring the estimated stability, and, specifically, the appropriate composition of excipients, package, storage recommendations, and shelf life¹.

Thus, identification the qualitative and quantitative changes, that occurred during storage in SDs of ALB, obtained by mechanochemical solid-phase synthesis, is a necessary aspect of successful development of SDs of ALB-based medicines, selection of appropriate storage conditions, and shelf life prediction.

AIM OF THE RESEARCH

A study of the stability of SDs of ALB obtained by mechanochemical solid-phase synthesis.

MATERIALS AND METHODS

We used the APS of ALB (Wuhan Dasen Biotechnology Co., Ltd., China), white or whitish crystal powder. AG, amorphous beige-colored powder with a 96,2% content of AG (Ametis, JSC, Russia, Specification 9325-008-70692 152-08) and dry LE (brown amorphous powder, content of glycyrrhizinic acid – 26,3%, Visterra, LLC, Russia, Specification 10.89.3-016-20997969-2020) were used as excipients and carriers.

A study of stability was performed for two series SDs of ALB obtained by mechanochemical solid-

¹ Государственная Фармакопея РФ, изд. XV, ОФС.1.1.0026 Аспекты стабильности лекарственных средств.

¹ The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, ed. XV, General Monograph.1.1.0026 Aspects of stability of medicines.

тый кристаллический порошок. В качестве вспомогательных веществ-носителей использовали АГ – аморфный порошок бежевого цвета, с содержанием АГ 96,2 % (АО «Аметис», Россия, ТУ 9325-008-70692 152-08) и ЭС сухой – коричневый аморфный порошок (содержание глицирризиновой кислоты 26,3 %, ООО «Вистерра», Россия, ТУ 10.89.3-016-20997969-2020).

Исследования стабильности проводили на двух сериях ТД АЛБ, полученных механохимическим твердофазным синтезом. Твердые дисперсии АЛБ с АГ были получены в массовых соотношениях 1:5, 1:10, 1:20 при времени механообработки 2, 8, 24 ч; ТД АЛБ с ЭС – в массовых соотношениях 1:5, 1:10, 1:20 при времени механообработки 2, 8, 16 ч.

Морфологию частиц исходных субстанций и ТД изучали методом сканирующей электронной микроскопии с помощью микроскопа ТМ-1000 (Hitachi, Япония).

Контроль количественного содержания АЛБ проводился в каждой точке контроля экспериментального хранения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Agilent Technologies 1200 Series (Германия), колонка Zorbax Eclipse XDB-C18, 4,6×150 мм (температура колонки +30 °С, диодно-матричный детектор), с использованием методик, разработанных авторами ранее в ИХТТМ [5, 6]. Определение количественного содержания АЛБ в ТД АЛБ с АГ: в качестве элюента применяли систему ацетонитрил/ацетатный буфер рН 3,4, 40/60, скорость потока 1 мл/мин, объем пробы 5 мкл, детектирование при 300 нм. Навеску ТД (из расчета 0,01 г по основному веществу) растворяли в 5 мл диметилсульфоксида (ДМСО), далее фильтровали. Аналогично определяли количественное содержание АЛБ в образцах ТД АЛБ с ЭС. Концентрации АЛБ определяли по калибровкам, полученным для специально приготовленных растворов АЛБ в ДМСО. При установлении срока годности руководствовались требованиями ГФ XV ОФС.1.1.0009.15 Сроки годности лекарственных средств и Временной инструкцией И-42-2-82 [11–13]. Согласно данным нормативным документам определение стабильности возможно с использованием метода «ускоренного старения», основанного на законе Вант-Гоффа, устанавливающего зависимость между сроком годности вещества и температурой хранения экспериментальной серии субстанции. Все образцы ТД АЛБ помещали в термостат суховоздушный ТС-1/80 СПУ в пластиковых пробирках с пробкой при температуре экспериментального хранения 40 °С.

phase synthesis. SDs of ALB were obtained in a mass ratio of 1:5, 1:10, 1:20 and machining duration of 2, 8, 16 h.

Particle morphology of parent substances and SDs was studied using scanning electron microscopy on a TM-1000 microscope (Hitachi, Japan).

Control of quantitative content of ALB was carried out at each time point during experimental storage by high-performance liquid chromatography (HPLC) system using an Agilent Technologies 1200 Series HPLC system, a Zorbax Eclipse XDB-C18 column, 4,6×150 mm (temperature +30°C, diode array detector) and methods that were previously developed by the authors at the ISSCM [5, 6]. Quantitative content of ALB in SDs of ALB with AG was detected as follows: an eluent was a system of acetonitrile/acetate buffer pH 3,4, 40/60, flow rate 1 ml/min, volume of the sample 5 µl, detection at 300 nm. Weighed quantity of SDs (at the rate of 0,01 g by the main substance) was dissolved in 5 ml of dimethylsulfoxide (DMSO) and then filtered. Quantitative content of ALB in samples of SDs of ALB with LE was determined in the same manner. Concentration of ALB was measured according to calibrations obtained for special solutions of ALB in DMSO. When determining the shelf life, we were guided by requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, ed. XV, General Monograph.1.1.0009.15 Shelf life of medicines and Interim Instruction I-42-2-82 [11–13]. According to these regulatory documents, stability testing is possible using an accelerated stability study based on the van't Hoff's rule, which establishes a relationship between shelf life of a substance and storage temperature of an experimental substance batch. All samples of SDs of ALB were placed into a TC-1/80 SPU temperature-controlled drying oven in plastic test tubes with stoppers at a temperature of experimental storage of 40°C.

Shelf life at a storage temperature C is calculated according to the formula (1):

$$Sl = Sl_e \times K, \quad (1)$$

where Sl – shelf life; Sl_e – experimental Sl; K – the concordance coefficient that is calculated according to the formula (2):

$$K = A^{(T_e - T_s)/10}, \quad (2)$$

where A – the temperature coefficient of chemical reaction velocity, set to 2; T_e – temperature of experimental storage; T_s – storage temperature.

The storage temperature allowing to ensure the specified shelf life C is calculated according to the formula (3):

$$T_s = T_e + 10/\lg A \times \lg Sl_e/Sl. \quad (3)$$

Срок годности при температуре хранения C рассчитывается по формуле (1):

$$C = C_0 \times K, \quad (1)$$

где C – срок годности; C_0 – экспериментальный срок годности; K – коэффициент соответствия, который рассчитывается по формуле (2):

$$K = A^{(T_0 - T_{xp})/10}, \quad (2)$$

где A – температурный коэффициент скорости химической реакции, принят равным 2; T_0 – температура экспериментального хранения; T_{xp} – температура хранения.

Температуру, позволяющую обеспечить заданный срок годности C , рассчитывают по формуле (3):

$$T_{xp} = T_0 + 10/\lg A \times \lg C_0/C. \quad (3)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характер поверхности частиц, а также различного рода деформации, происходящие с частицами во время механообработки, обуславливают изменение физико-химических и технологических свойств ТД и, следовательно, оказывают влияние на их стабильность в процессе хранения. Для качественной оценки и получения общего представления о внешних признаках исследуемых исходных веществ и их ТД была изучена морфология отдельных частиц до и после совместной механообработки.

Субстанция АГ имеет частицы сферической формы, размерами до 100 мкм, с внутренними пора́ми различного диаметра, также наблюдается частичное повреждение поверхности некоторых частиц. Частицы ЭС имеют форму многогранников, с острыми углами и изломами на поверхности, размеры до 300 мкм. Частицы АЛБ значительно меньше по размеру по сравнению с субстанциями-носителями (до 30 нм) и имеют чешуйчатое строение (рис. 1). Формирование перечисленных морфологических особенностей исходных субстанций обусловлено технологическими операциями, которые материал претерпевает по мере его изготовления.

После механохимической обработки ТД АЛБ с АГ представляют собой светло-бежевые аморфные порошки, без запаха, ТД АЛБ с ЭС – темно-бежевые аморфные порошки, с характерным запахом солодки. Все исследуемые ТД – это полидисперсные порошки с несимметричными частицами осколько́й формы. Наблюдается явление агрегации частиц АЛБ вокруг более крупных частиц АГ и ЭС (рис. 2). С увеличением продол-

RESULTS AND DISCUSSION

The nature of the particle surface, as well as different types of deformations that particles undergo during machining, determine the change of physico-chemical and technological properties of SDs, and, hence, affect their stability during storage. For qualitative assessment and to get a basic idea about external characteristics of the parent substances studied and their SDs, the morphology of individual particles before and after machining was examined.

The substance of AG has particles of a spherical shape, measuring up to 100 μm , with internal pores of different diameter. Also, partial damage to the surface of some particles is observed. Particles of LE have the shape of polyhedrons with acute angles and fractures on the surface, up to 300 μm in size. Particles of ALB are significantly smaller compared to those of substances-carriers (up to 30 nm) and have a flake-scale structure (Fig. 1). The occurrence of the above mentioned morphological features of the parent substances is determined by technological operations which the material undergoes during its manufacturing.

Following the machining, SDs of ALB with AG have the form of light-beige amorphous odorless powders, SDs of ALB with LE – dark-beige amorphous powders, with characteristic licorice odor. All SDs studied are polydisperse powders with asymmetric splint-shaped particles. Aggregation of particles of ALB around larger particles of AG and LE is noted (Fig. 1). With an increase in machining duration, the volume of the fine fraction of SDs grows, but visible differences in particle sizes of the active substance and the carrier remain.

The mechanochemical method of SDs production is characterized by plastic deformation, which leads to the formation of a new free surface, an increase in internal stress, and contributes to the appearance of microcracks. As the time is extended, the developing crazing process and a potential growth of microcracks causes the risk of physical destruction of solid particles during storage. However, the results of microscopic examination of SDs of ALB following the accelerated ageing study do not show significant changes in the particle morphology.

The results of the assessment by the description parameter showed that the organoleptic properties such as color, odor and amorphicity remain the same before the termination of experimental storage time.

While studying the quantity parameter of the ALB SD stability as a part of the accelerated ageing 6-month experiment, the content of ALB in SDs was controlled at 3 time points (T_0 , T_1 , T_2) – at the start

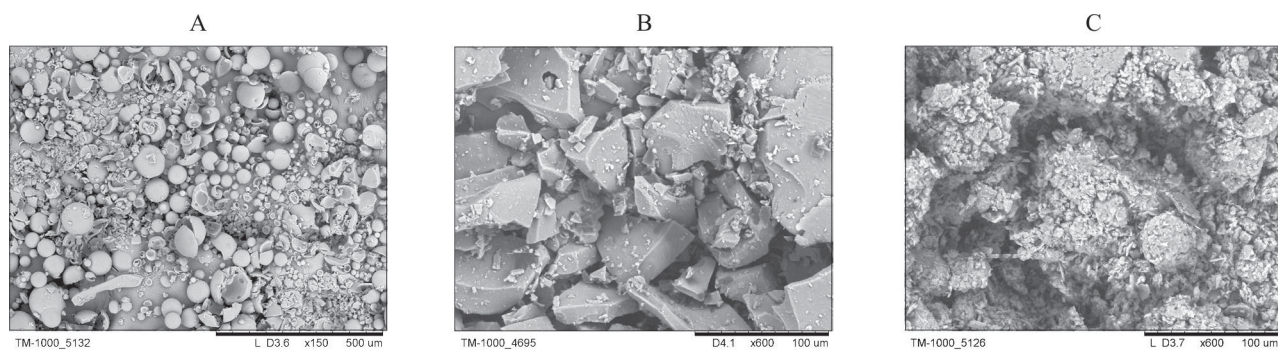


Рис. 1. Электронно-микроскопические фотографии исходных субстанций арабиногалактана (А) (увеличение $\times 150$), сухого экстракта солодки (В) (увеличение $\times 600$) и албендазола (С) (увеличение $\times 600$)
Fig. 1. Electron microscopy images of parent substances of arabinogalactan (A) (magnification $\times 150$), dry licorice extract (b) (magnification $\times 600$) and albendazole (C) (magnification $\times 600$)

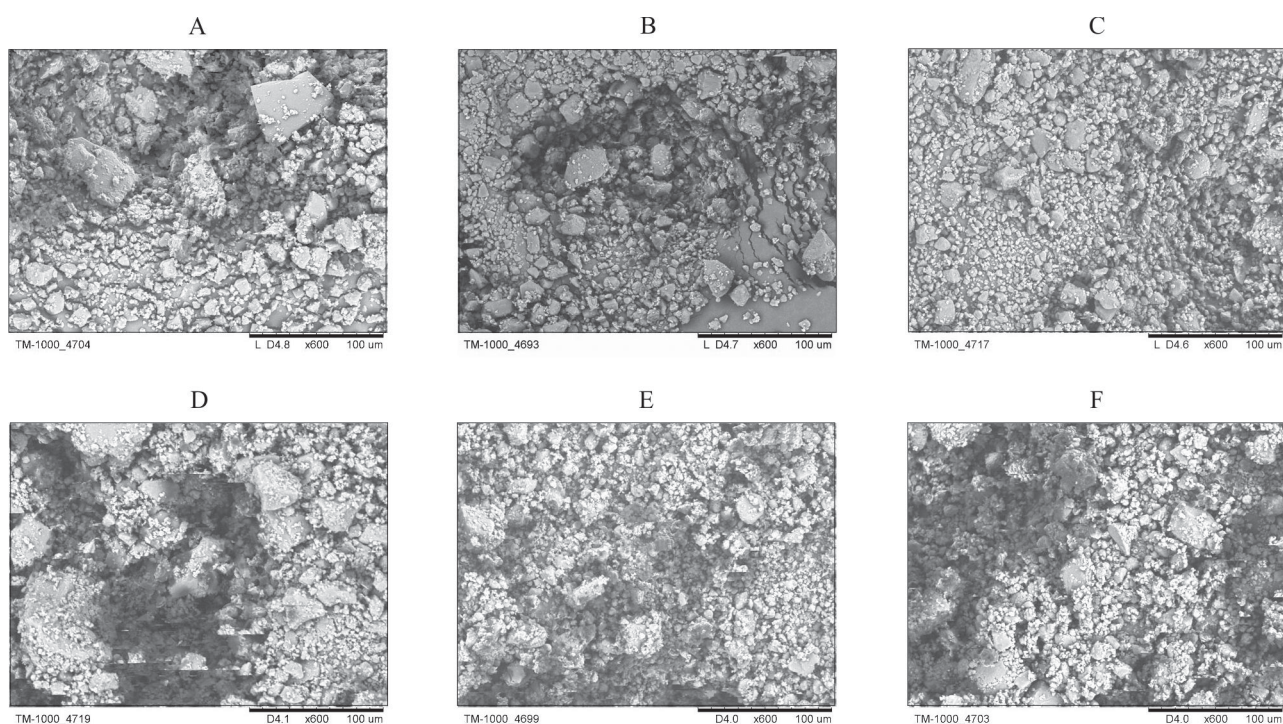


Рис. 2. Электронно-микроскопические фотографии твердых дисперсий (ТД) албендазола (АЛБ) до «ускоренного старения» (увеличение $\times 600$): А – ТД АЛБ + арабиногалактан (АГ) 1:5, 2 ч; В – ТД АЛБ + АГ 1:5, 8 ч; С – ТД АЛБ + АГ 1:5, 24 ч; D – ТД АЛБ + экстракт солодки (ЭС) 1:5, 2 ч; E – ТД АЛБ + ЭС 1:5, 8 ч; F – ТД АЛБ + ЭС 1:5, 16 ч
Fig. 2. Electron microscopy images of solid dispersions (SDs) of albendazole (ALB) before the accelerated ageing study (magnification $\times 600$): A – SDs of ALB + arabinogalactan (AG) 1:5, 2 h; B – SDs of ALB + AG 1:5, 8 h; C – SDs of ALB + AG 1:5, 24 h; D – SDs of ALB + licorice extract (LE) 1:5, 2 h; E – SDs of ALB + LE 1:5, 8 h; F – SDs of ALB + LE 1:5, 16 h

жительности времени механообработки содержание мелкодисперсной фракции в ТД увеличивается, но видимые различия в размерах частиц действующего вещества и носителя сохраняются.

Механохимический способ получения ТД характеризуется пластической деформацией, что приводит к образованию новой свободной поверхности, увеличению внутреннего напряжения частиц и способствует возникновению

of the study, after 3 months, and at the end of the study (0, 3 and 6 months, respectively)². The results of stability of ALB testing expressed as a percentage of the content of ALB, found using high-performance

² The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, ed. XV, General Monograph. 1.1.0009.18 Stability and shelf life of medicines.

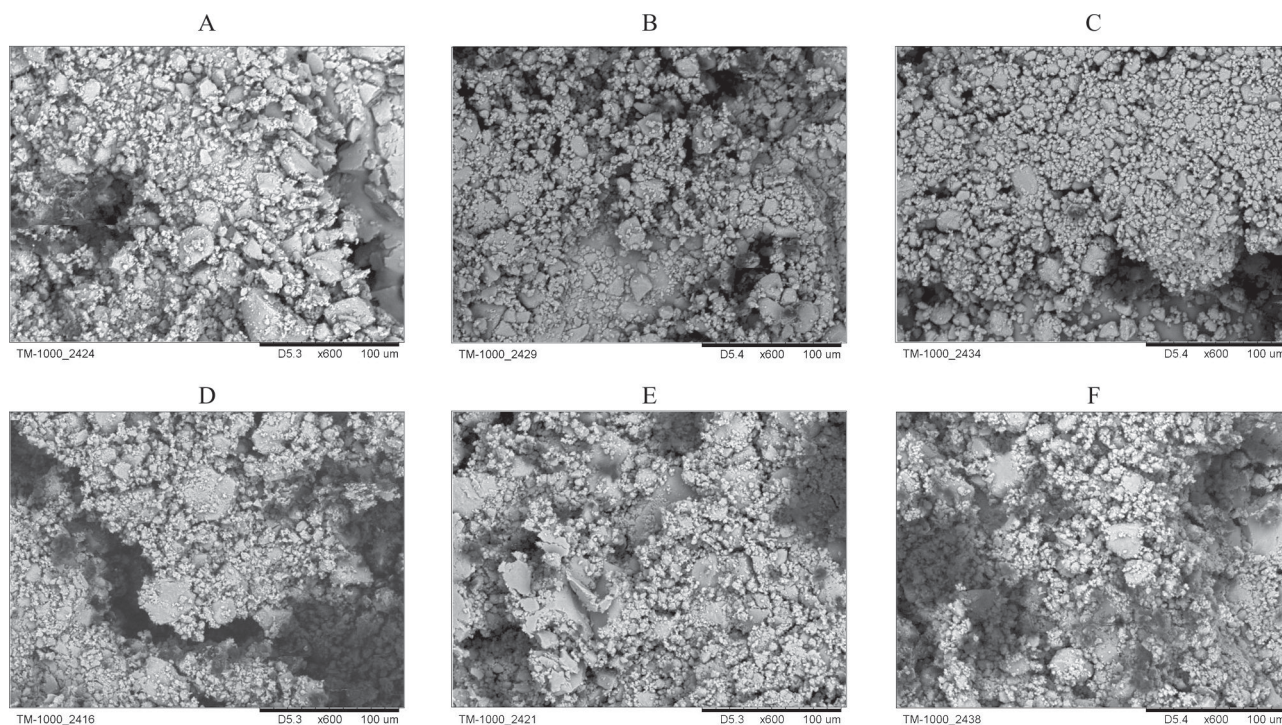


Рис. 3. Электронно-микроскопические фотографии твердых дисперсий (ТД) албендазола (АЛБ) после «ускоренного старения» (увеличение $\times 600$): А – ТД АЛБ + арабиногалактан (АГ) 1:5, 2 ч; В – ТД АЛБ + АГ 1:5, 8 ч; С – ТД АЛБ + АГ 1:5, 24 ч; D – ТД АЛБ + экстракт солодки (ЭС) 1:5, 2 ч; E – ТД АЛБ + ЭС 1:5, 8 ч; F – ТД АЛБ + ЭС 1:5, 16 ч

Fig. 3. Electron microscopy images of solid dispersions (SDs) of albendazole (ALB) following the accelerated ageing study (magnification $\times 600$): A – SDs of ALB + arabinogalactan (AG) 1:5, 2 h; B – SDs of ALB + AG 1:5, 8 h; C – SDs of ALB + AG 1:5, 24 h; D – SDs of ALB + licorice extract (LE) 1:5, 2 h; E – SDs of ALB + LE 1:5, 8 h; F – SDs of ALB + LE 1:5, 16 h

микротрещин. Развитие процесса образования трещин и их потенциальный рост по истечению времени обуславливает риск физического разрушения твердых частиц в процессе хранения. Однако результаты микроскопических исследований ТД АЛБ после «ускоренного старения» не выявили значительных изменений в морфологии частиц (рис. 3).

Результаты оценки по параметру «описание» показали, что органолептические свойства ТД АЛБ, такие как цвет, запах и аморфность, остаются неизменными до окончания сроков контроля экспериментального хранения.

При изучении количественного параметра стабильности ТД АЛБ в условиях ускоренных испытаний продолжительностью 6 мес контроль содержания АЛБ в ТД проводился в 3 временных точках (T_0 , T_1 , T_2) – в начале, через 3 мес и при завершении испытаний (0, 3 и 6 мес соответственно)² В табл. 1 приведены результаты исследования «сохранности» АЛБ, выраженные в про-

liquid chromatography, to the estimated count of ALB relative to the initial composition of SDs.

The results of the stability evaluation of SDs of ALB samples demonstrate that degradation of the APS at the lapse of 6 months was not observed. Besides, it was revealed that such parameters as a value of mass ratio of an active substance to a carrier and machining duration do not influence on storage stability of SDs.

As SDs of ALB exhibit stability during a 182-day experimental storage, the concordance coefficient K according to the van't Hoff's rule is:

$$K = 2^{(40 - 20)/10} = 4.$$

Hence, shelf life is equal:

$$C = 4 \times 182 = 728 \text{ days (2 years).}$$

The storage temperature allowing to provide the specified shelf life is equal:

$$T_s = 40 + 10/\lg 2 \times \lg 182/728 = 20^\circ\text{C}.$$

Thus, SDs of ALB obtained by mechanochemical solid-phase synthesis remain stable during the whole shelf life.

² Государственная Фармакопея РФ, изд. XV, ОФС.1.1.0009.18 Стабильность и сроки годности лекарственных средств.

Таблица 1. Результаты определения стабильности албендазола в твердых дисперсиях методом «ускоренного старения»**Table 1.** The results of evaluation of stability of solid dispersions of albendazole obtained during the accelerated ageing study

Образец Sample	Продолжительность механообработки, ч Machining duration, h	Концентрация албендазола, г/л Concentration of albendazole, g/l	Сохранность албендазола, % Stability of albendazole, %		
			T ₀	T ₁	T ₂
Албендазол + арабиногалактан (1:5) Albendazole + arabinogalactan (1:5)	2	0,174	99	98	98
	8	0,186	100	100	100
	24	0,134	99	100	98
Албендазол + арабиногалактан (1:10) Albendazole + arabinogalactan (1:10)	2	0,095	100	99	97
	8	0,123	99	99	99
	24	0,071	100	98	98
Албендазол + арабиногалактан (1:20) Albendazole + arabinogalactan (1:20)	2	0,032	99	98	98
	8	0,062	98	99	98
	24	0,048	100	99	99
Албендазол + экстракт солодки (1:5) Albendazole + licorice extract (1:5)	2	0,128	99	99	98
	8	0,167	100	98	99
	16	0,194	99	100	96
Албендазол + экстракт солодки (1:10) Albendazole + licorice extract (1:10)	2	0,115	100	100	100
	8	0,097	98	98	98
	16	0,100	99	99	99
Албендазол + экстракт солодки (1:20) Albendazole + licorice extract (1:20)	2	0,078	99	99	98
	8	0,083	100	100	100
	16	0,077	100	100	100

центном соотношении обнаруженного с применением ВЭЖХ количества АЛБ к расчетному, относительно начального состава ТД.

Результаты оценки сохранности образцов ТД АЛБ демонстрируют, что деградации активного действующего вещества по истечении 6 месяцев не наблюдается. Кроме того, выявлено, что такие факторы, как величина массового соотношения действующего вещества к носителю и продолжительность механообработки, не влияют на стабильность ТД в процессе хранения.

Поскольку ТД АЛБ остаются стабильными в течение 182 сут экспериментального хранения, коэффициент соответствия К согласно правилу Вант-Гоффа составляет:

$$K = 2^{(40 - 20)/10} = 4.$$

Следовательно, срок годности равен:

$$C = 4 \times 182 = 728 \text{ сут (2 года)}.$$

Температура хранения, позволяющая обеспечить установленный срок годности, составляет:

$$T_{\text{xp}} = 40 + 10/\lg 2 \times \lg 182/728 = 20 \text{ }^{\circ}\text{C}.$$

Таким образом, ТД АЛБ, полученные механохимическим твердофазным синтезом, остаются стабильными в течение срока хранения.

CONCLUSION

The stability of SDs of ALB with AG and SDs of ALB with LE in different mass ratios and at different machining duration using an accelerated ageing study was investigated.

Deformations of particle surfaces that develop during obtaining SDs do not lead to disintegration of solid disperse complexes over the experimental storage time. It was revealed that a mass ratio of ALB to a carrier and machining duration do not influence on the stability of the APS.

The estimated shelf life of SDs of ALB studied is 2 years, storage temperature is 20°C. Stability studies of SDs of ALB are underway.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования с использованием метода «ускоренного старения» была изучена стабильность ТД АЛБ с АГ и ТД АЛБ с ЭС в разных массовых соотношениях и с различной продолжительностью механообработки.

Деформации поверхности частиц, возникающие в процессе получения ТД, не приводят к разрушению твердых дисперсных комплексов с течением времени экспериментального хранения. Установлено, что величина массового соотношения АЛБ к носителю и продолжительность механообработки не оказывают влияния на сохранность основного действующего вещества.

Предполагаемый срок годности исследуемых ТД АЛБ составляет 2 года, а температурный режим хранения: 20 °С. Испытания по исследованию стабильности продолжаются.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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. Чистяченко Ю.С., Душкин А.В., Хвостов М.В. и др. Перспективный противоописторхозный препарат на основе албендазола// Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2014;15:339-342.
4. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г. и др. 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(3):233-244. DOI: 10.15372/KhUR2019129.
5. Халиков С.С., Евсеенко В.И., Варламова А.И. и др. Получение комплексных антигельминтных препаратов методами механохимии// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2023;2:44-52. DOI: 10.17513/mjprfi.13512.
6. Халиков С.С., Халиков М.С., Метелева Е.С. и др. Механохимическая модификация свойств антигельминтных препаратов// Химия в интересах устойчивого развития. 2011;19(6):699-703.
7. 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 // The Complex World of Polysaccharides; ed. by Dr. D.N. Karunaratne, 2012. P. 573–602.
8. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г. и др. Комплексообразование фармаконов с глицирризиновой кислотой – путь создания препаратов повышенной эффективности// Химия в интересах устойчивого развития. 2010;18(4):517-525.
9. 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// Int. J. Pharm. 2019;559:271-279. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
10. Халиков С.С., Душкин А.В., Чистяченко Ю.С. и др. Противопаразитарное средство на основе альбендазола и способ его использования для лечения кишечных гельминтозов млекопитающих. Патент РФ на изобретение № RU 2546535. Опубликовано 10.04.2015. URL: <https://yandex.ru/patents/>

REFERENCES

1. Bibik O.I. Opisthorchosis is a topical health problem (problem review and analysis). *Russian Journal of Parasitology*. 2020;14(4):38-49. (In Russ.)
2. Plotnikova E.Yu., Baranova E.N. Opisthorchiasis: exacerbations and problems of treatment. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2018;(3):14-18. (In Russ.)
3. Chistyachenko Yu.S., Dushkin A.V., Hvostov M.V. et al. Perspective agent based on albendazole against *O. felinus*. *Theory and Practice of Parasitic Disease Control*. 2014;15:339-342. (In Russ.)
4. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G. et al. 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(3):233-244. DOI: 10.15372/KhUR2019129. (In Russ.)
5. Khalikov S.S., Evseenko V.I., Varlamova A.I. et al. Preparation of complex antihelminth drugs by methods of mechanochemistry. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2023;2:44-52. DOI: 10.17513/mjprfi.13512. (In Russ.)
6. Khalikov S., Khalikov M., Meteleva E. et al. Mechanochemical modification of the properties of antihelminthic preparations. *Chemistry for Sustainable Development*. 2011;19(6):699-703. (In Russ.)
7. 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 Dr. D.N. Karunaratne (ed.) *The Complex World of Polysaccharides*. 2012. P. 573–602.
8. Dushkin A.V., Meteleva E., Tolstikova T.G. et al. Combination of pharmacons with glycyrrhizic acid – a path for development of improved efficiency drugs. *Chemistry for Sustainable Development*. 2010;18(4):517-525. (In Russ.)
9. 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// *Int. J. Pharm.* 2019;559:271-279. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
10. Khalikov S., Dushkin A.V., Chistyachenko J.S. Antiparasitic agent based on albendazole and method of its use for treatment of helminthoses of mammals. Patent of the RF No. RU 2546535. Publ. 10.04.2015. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2546535C1_20150410 (accessed 06.03.2025).
11. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Lyahov N.Z. et al. Albendazole-based composition with anti-opisthor-

- doc/RU2546535C1_20150410 (дата обращения: 06.03.2025).
11. Душкин А.В., Метелева Е.С., Ляхов Н.З. и др. Композиция на основе албендазола с противоописторхозной фармакологической активностью. Патент РФ на изобретение № RU 2545797. Опубликовано 10.04.2015. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2545797C1_20150410 (дата обращения: 06.03.2025).
 12. Сакаева И.В., Бунятян Н.Д., Ковалева Е.Л. и др. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013;3:8-11.
 13. Временная инструкция по проведению работ для определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200114789> (дата обращения: 06.03.2025).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тихомирова Юлия Игоревна – аспирант кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0008-5066-678X.

Карабинцева Наталия Олеговна – д-р фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0007-1159-2776.

Метелева Елизавета Сергеевна – канд. хим. наук, старший научный сотрудник группы механохимии биологически активных веществ ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6255-5381.

Евсеев Вероника Ивановна – канд. хим. наук, старший научный сотрудник группы механохимии биологически активных веществ ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-0686-3099.

Душкин Александр Валерьевич – д-р хим. наук, главный научный сотрудник, руководитель группы механохимии биологически активных веществ ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0269-4651.

Зеликман Максим Валентинович – младший научный сотрудник группы механохимии биологически активных веществ ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-8706-5840.

chosis pharmacological activity. Patent of the RF No. RU2545797. Publ. 10.04.2015. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2545797C1_20150410 (accessed 06.03.2025).

12. Sakaeva I.V., Bunyatyan N.D., Kovaleva E.L. et al. Basic approaches to drug stability studies: domestic and international experience. *Bulletin of the scientific centre for expert evaluation of medicinal products. Regulatory research and medicine evaluation*. 2013;3:8-11. (In Russ.)
13. Interim guidance for detection of shelf life of medicines based on an accelerated stability study at elevated temperatures URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200114789> (accessed 06.03.2025).

ABOUT THE AUTHORS

Yulia I. Tikhomirova – Post-graduate students, Department of Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0008-5066-678X.

Natalia O. Karabintseva – Dr. Sci. (Med.), Head, Department of Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0007-1159-2776.

Elizaveta S. Meteleva – Cand. Sci. (Chem.), Lead Researcher, Group of Mechanochemistry of Bioactive Substances, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6255-5381.

Veronika I. Evseenko – Cand. Sci. (Chem.), Lead Researcher, Group of Mechanochemistry of Bioactive Substances, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-0686-3099.

Alexander V. Dushkin – Dr. Sci. (Chem.), Chief Researcher, Head, Group of Mechanochemistry of Bioactive Substances, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0269-4651.

Maksim V. Zelikman – Junior Researcher, Group of Mechanochemistry of Bioactive Substances, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8706-5840.